

# Profylax mot och reversering av blödning orsakad av antivitamin-K (AVK)-läkemedel – Bakgrundsdokumentation

Artiklar publicerade under rubriken Bakgrundsdokumentation är författarnas enskilda manuskript. Budskapet i dessa delas därför inte alltid av expertgruppen i sin helhet.

## Presentation av AVK-läkemedel. Indikation och användning. Biverkningar med särskilt fokus på blödningar

Peter Svensson

Kumariner eller s.k. Anti-Vitamin-K-antagonister (AVK-läkemedel) har använts i sjukvården sedan över 50 år (1). Effekten av AVK-läkemedel är väldokumenterad för primär- och sekundärprevention av venös tromboembolism (VTE) (2), prevention av systemisk tromboembolism hos patienter med förmaksflimmer och mekanisk hjärtklaff (3,4).

I klinisk praxis är AVK-läkemedel en utmaning att använda på grund av;

1. smalt terapeutiskt fönster
2. individuell dos-responskurva
3. interaktioner med föda och läkemedel (5)
4. kräver laboratoriekontroll och standardisering av denna (6)
5. dosering och problem runt denna med bland annat kommunikation mellan patient och ordinator, compliance (7) till given ordination.

AVK-läkemedel som warfarin utövar sin antikoagulantiska effekt genom att interferera med vitamin K och därigenom modulera  $\gamma$ -karboxyleringen av glutamat på de K-vitaminberoende koagulationsproteinerna (faktor II, VII, IX, X, protein C och protein S) (8). De K-vitaminberoende koagulationsfaktorerna kräver  $\gamma$ -karboxyleringen för att kunna utöva sin prokoagulantiska aktivitet och behandling med t.ex. warfarin leder till produktion i levern av partiellt karboxylerade och dekarboxylerade proteiner med reducerad koagulationsaktivitet (8).

I Sverige är warfarin den mest använda kumarinen i klinisk praxis. Warfarin absorberas snabbt och har hög biotillgänglighet och når maximal blodkoncentration efter cirka 90 minuter efter per oral administration. Halveringstiden för warfarin är 36–42 timmar, cirkulerar bundet till plasmaproteiner, främst albumin och ackumuleras i levern där den är biologiskt aktiv.

Dos-responsförhållandet av warfarin är multifaktoriellt och påverkas av genetiska faktorer (8) och omgivningsfaktorer som sedan kan påverka absorptionen och farmakodynamik och kinetik av warfarin. Muta-

tioner i genen som kodar för vitamin K epoxide reduktas komplex 1 (VKORC1) har beskrivits (38) och har använts för att stratifiera patienter i låg intermediär samt högdos med warfarin (39). Dosalgoritmer håller på att testas där bland annat ålder, kroppsstorlek och genetik (VKORC1, CYP2C9) använts och tycks kunna prediktera warfarindos (40), dock är det i nuläget svårt att använda detta i klinisk praxis och mer forskning krävs.

Den antitrombotiska effekten av warfarin mäts i Sverige med s.k. Owren protrombintid och resultatet uttrycks som international normalized ratio (INR) (6). Peroral behandling med antikoagulantia är en effektiv behandling av VTE, prevention av embolikomplicationer hos patienter med förmaksflimmer och eller mekanisk hjärtklaff (2,3,4), komplikationerna till behandlingen är välkända i form av allvarliga blödningar (9) och s.k. mindre blödningar som ej kräver sjukvårdskontakt (10). I Sverige fördelar sig indikationerna för warfarinterapi enligt följande, cirka 45 % förmaksflimmer, VTE 25 %, mekanisk hjärtklaff 20 % och övriga 10 % (11). En viktig fråga är hur stor riskökningen med peroral antikoagulantia är och vilka riskfaktorerna är och detta skall naturligtvis vägas mot den skyddseffekt patienten har av behandling med peroral antikoagulantia.

### Nyttoeffekt av peroral antikoagulantia

En stroke kan vara förödande för den enskilda individen, men innebär också stora åtagande för anhöriga, samhälle och sjukvården (12), och cirka 20–30 % av alla stroke anses vara relaterade till förmaksflimmer (13). Mekanisk hjärtklaff med dåligt inställd antikoagulantia är ett risktillstånd med hög komplikationsrisk bland annat i form av embolisering till hjärna (14). På ett liknande sätt finns ett stort patientperspektiv på VTE-sjukdomen om de inte behandlas på ett optimalt sätt i form av bensår, recidiv av VTE och plötslig död osv. (15).

## Stroke och perifer embolisering

Incidensen av stroke anges till cirka 1–2/1000 och år och ökar med åldern och cirka 20–30 % av stroke kan associeras till förekomsten av förmaksflimmer (13,16). Vid förmaksflimmer med riskfaktorer och mekanisk hjärtklaff är risken stor för stroke och perifer embolisering och med adekvat antikoagulantia-behandling (INR 2,0–3,0 och i vissa fall upptill 4,0) kan denna risk reduceras från cirka 5–10 % per år till 1 % (8,14,17,18). I en metaanalys (19) av dosjusterad (INR 2,0–4,5) AVK-terapi reducerades strokefrekvensen med 62 % och den absoluta riskreduktionen för primärprevention var 2,7 % och för sekundärprevention 8,4 % per år. I samma metaanalys beräknades risken att drabbas av stroke per år utan terapi för primärprevention (låg 1 %, moderat 3,5 %, hög 6 %) och för sekundärprevention (12 %), vilket indikerar att AVK-terapi är mycket effektiv behandling i rätt grupp av patienter.

## Venös tromboembolism

Incidensen av objektivt verifierad VTE i befolkningen uppskattas till 1–2/1000 och år (20). Venös tromboembolism har en hög recidivrisk som generellt kan uppskattas till 5–10 % per år beroende på associerade riskfaktorer (2). Olika INR-nivåer av peroral antikoagulantia (warfarin) har testats på recidivrisken av VTE, placebo mot s.k. lågdos terapi (warfarin) (21) och lågdos terapi mot konventionell (warfarin) terapi (22). Dessa studier fann att recidivrisken av VTE var i placebogruppen 7,2 %, lågdosgruppen (INR 1,5–2,0) 1,1–2–6 % och i gruppen med konventionell terapi (INR 2,0–3,0) 0,9 %.

## Allvarliga komplikationer till peroral antikoagulantia

Här är det viktigt att definiera vad som menas med en allvarlig komplikation och ISTH har föreslagit en definition av detta (23) enl:

1. fatal blödning och eller
2. symtomatisk blödning i ett kritiskt område eller organ, såsom intrakraniellt, intraspinalt, intraoculärt, retroperitonealt, intraartikulärt eller perikardiellt eller intramuskulärt med kompartmentsyndrom och eller
3. blödning som orsakar ett Hb-fall på 20 g/L eller mer, eller leder till blodtransfusion av två eller fler enheter blod.

## Allvarlig blödning

Från studier (17,18,21,22) rapporteras allvarlig blödning relaterat till warfarin hos cirka 1–3 % av patienterna som följts i dessa prospektiva randomiserade studier. I en metaanalys av VTE-studier rapporteras allvarlig blödning hos 7,2 % av patienterna och av dessa var 1,3 % fatala (24). I denna studie noterades att allvarliga blödningar förekom under de tre första månaderna av behandlingen hos 2,1 % och under

första året därefter hos 2,7 %. I en italiensk prospektiv multicenterstudie noterades 1,1 % allvarliga blödningar (25).

## CNS-blödning

Riskökningen för CNS-blödning under warfarinbehandling kan uppskattas till 8–10 gånger jämfört med en obehandlad population dvs. runt 1 % per år (26). Från randomiserade studier rapporteras förekomst av intracerebral blödning till 0,1–0,2 % för warfarin (17,18) och förklaringen till dessa siffror är rimligen inklusions- och exklusionskriterier. Intrakraniell blödning relaterad till antikoagulantia i en metaanalys av VTE (24) var de första tre månaderna 1,48 % och därefter 0,65 % per år. Prognosen vid antikoagulantiarelaterad CNS-blödning är dålig, mortaliteten är 45–55 % inom 30 dagar (26,27) att jämföra med hemorragiska stroke som ej är relaterade till perorala antikoagulantia där 30-dagarsmortaliteten uppskattas till cirka 20 % (26). Långtidsprognosen för gruppen med antikoagulantiarelaterad blödning är dålig där mortaliteten i en svensk studie var 76 % efter 3,5 års uppföljning (27).

## Riskfaktorer för blödning

En rad sjukdomstillstånd såsom hypertoni, cerebrovaskulär sjukdom, stroke, hjärt- och njurinsufficiens och malignitet är tillstånd som associerats till ökad blödningsrisk under peroral antikoagulationsbehandling med AVK-läkemedel (9). Två riskfaktorer diskuteras närmare är ålder och INR-värde som prediktorer för blödning.

## Ålder

Ålder verkar vara en oberoende riskfaktor för CNS-blödning och ett flertal studier visar på ett klart samband med ålder och blödning (9). Incidensen av s.k. major bleeding ökar gradvis 1,5 % < 60 år, till 4,2 % per år för patienter över 80 år (28). Ett flertal studier visar på samma förhållande och brytpunkten där blödningsrisken verkligen ökar ligger mellan 80–85 år (26,29).

Fördelat på lokalisation av s.k. major bleeding (sjukhuskrävande) (28), är gastrointestinal vanligast (45 %), därefter muskel/hud (15–25 %), CNS (10–20 %), urinvägar (10–15 %) övriga är mindre vanliga t.ex. led, lunga och näsblödning som kräver sjukhusvård. AVK-behandling med intensitet INR 2,0–3,0 ger en god nyttoeffekt att förhindra stroke vid förmaksflimmer med en liten total risk att drabbas av en allvarlig blödning och var i dessa studier också associerad med en reducerad totalmortalitet (30).

## Behandlingsintensitet – nivå INR

I Sverige är andel INR-värden inom målområdet i rutinsjukvård cirka 70–75 % hos patienterna vid 34 medicinkliniker enligt beräkningsmetod (time-in-range) beskriven av Rosendaal et al. (31). Internationella multicenterstudier når INR-kontroll inom

predefinierat målområde 2,0–3,0 hos 66 % och om målområdet vidgas till 1,8–3,2 hos 83 % av patienterna (17,18).

Intensiteten av AVK-terapien dvs. INR-nivån är en viktig oberoende riskfaktor för allvarlig blödning och CNS-blödning, oberoende av indikation för behandlingen och risken för en blödningskomplikation ökar dramatiskt vid INR > 4,0 till 5,0 (32,33). Svängande INR-värden är också associerat med en ökad blödningsrisk (9), INR-värden är ingen optimal metod att prediktera vem som får en blödning. Värdet är oftast inom normalområdet innan blödningsepisoden eller endast lätt förhöjt (34). I samband med blödningsepisoden noteras många gånger ett INR-värde inom terapiområdet eller endast lätt höjt och man ser höga värden hos en mindre andel (9,26,34). Höga INR-värden är också associerat med ökad mortalitet (35), varför noggrann kontroll är viktig.

Rapporteringen och registrering av allvarliga blödningar t.ex. CNS blödningar i Sverige får anses som undermålig (11) och anger ett mått på 0,2–0,4 % per år då studier indikerar att risken är 1 % (26).

Risken att drabbas av komplikationer till behandling med AVK-läkemedel måste sättas i relation till vinsten med behandlingen. Den typen av data är generellt inte känd, men kan uppskattas från litteraturen att i en liknande patientgrupp utan AVK-läkemedel skulle risken för stroke eller recidiv av VTE med komplikationer vara mellan 5–10 % per år och kanske större under vissa omständigheter (14,36,37). Denna riskökning ska då vägas mot risken att drabbas av en allvarlig blödning som kan uppskattas till 1–3 % beroende på riskfaktorer där ålder är en tydlig sådan. Vid bedömningen av blödningskomplikationer utifrån litteraturen finns en stor heterogenitet främst beroende på definition av begreppet allvarlig blödning, men naturligtvis också på studieupplägg lägre vid randomiserade kontrollerade studier (RCT) med läkemedel och högre i t.ex. kohorter med uppföljningsdata. I Sverige behandlas i dag strax över 1 % av befolkningen med AVK-läkemedel dvs. cirka 100 000 patienter, och andelen som behandlas och är över 80 år har ökat de senaste tio åren och är idag cirka 30 % (personligt meddelande Dr L Stigendal, Sahlgrenska Universitetssjukhuset Göteborg, Dr P Svensson, UMAS; Malmö) av populationen. Risken i denna population att drabbas av komplikationer till en värdefull behandling är extra stor och risken att drabbas av en allvarlig blödning kan vara så stor som 4 % per år (26,28,29).

## Referenser

1. Sadler JE. Medicine: K is for koagulation. *Nature* 2004;427:493–4.
2. Buller HR, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy *Chest* 2004;126:401–28.

3. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, et al. Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy *Chest* 2004;126:429–56.
4. Salem DN, Stein PD, Al-Ahmed A, et al. Antithrombotic Therapy in Valvular Heart Disease – Native and Prosthetic: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy *Chest* 2004;126:457–82.
5. Holbrook AM, Pereira JA, Labris R, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med* 2005;165:1095–106.
6. Hillarp A, Egberg N, Nordin G, et al. Local INR calibration of the Owren type prothrombin assay greatly improves the intra- and interlaboratory variation. A three-year follow-up from the Swedish national external quality assessment scheme *Thromb Haemost* 2004;91:300–7.
7. Lefant C. Clinical research to clinical practice – lost in translation? *N England J Med* 2003;349:868–74.
8. Ansell J, Hirsh J, Poller L, et al. The Pharmacology and Management of Vitamin K Antagonists: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy *Chest* 2004;126:204–33.
9. Levine MN, Raskob G, Beyth RJ, et al. Hemorrhagic Complications of Anticoagulant Treatment: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy *Chest* 2004;126:287–310.
10. Sjalander A, Friberg B, Svensson P, et al. Menorrhagia and minor bleeding in women on oral anticoagulation. Submitted.
11. Verksamhetsuppföljning 2003 för Internmedicinska kliniker. [www.sim.nu](http://www.sim.nu)
12. Socialstyrelsens riktlinjer för strokesjukvård 2005, Medicinskt och hälsoekonomiskt faktadokument, remissversion, [www.socialstyrelsen.se/Publicerat/2005/8689/2005-102-2.htm](http://www.socialstyrelsen.se/Publicerat/2005/8689/2005-102-2.htm)
13. Warlow C, Sudlow C, Dennis M, et al. Stroke. *Lancet* 2003;362:1211–24.
14. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briët E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation* 1994;89:635–41.
15. Buller HR, Sohne M, Middeltorp S. Treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2005;3:1554–60.
16. Johansson B, Norrving B, Lindgren A. Increased stroke incidence in Lund-Orup, Sweden, between 1983 to 1985 and 1993 to 1995. *Stroke*, 2000;31:481–6.
17. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:1691–8.
18. Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation. A randomized trial. *JAMA* 2005;293:690–8.
19. Hart RG, Benavente O, McBride R, et al. Antithrombotic Therapy to prevent Stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;131:492–501.
20. Kearon C, Salzman EW, Hirsh J. Epidemiology, pathogenesis, and natural history of venous thrombosis. In Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, et al. eds. Hemostasis and Thrombosis: basis, principles and clinical practice, 4<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2001:1153–78.
21. Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, et al. For the PREVENT Investigators. Long-term. Low-intensity warfarin therapy for prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003;348:1425–34.
22. Kearon C, Ginsberg J, Kovacs MD, et al. For the ELATE Investigators. Comparison of Low-Intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003;349:631–9.

23. Schulman S, Kearon C. On behalf of the subcommittee on control of anticoagulation of the Scientific and Standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigation of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. Scientific and Standardization Committee Communication. *J Thromb Haemost* 2005;3:692-4.
24. Linkins L-A, 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.
25. Palareti G, Leali N, Coccheri S, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISOCAT) *Lancet* 1996;348:423-28.
26. Själander A, Engström G, Berntorp E, et al. Risk of haemorrhagic stroke in patients with oral anticoagulation compared with the general population. *J Intern med* 2003;254:434-8.
27. Sjöblom L, Hårdemark H-G, Lindgren A, et al. Management and prognostic features of intracerebral hemorrhage during anticoagulant therapy. A Swedish multicenter Study *Stroke* 2001;32:2567-74.
28. Torn M, Bollen LEM, van der Meer FJM, et al. Risk of oral anticoagulant therapy with increasing age. *Arch Intern Med* 2005;165:1527-32.
29. Fang MC, Chang Y, Hylek EM, et al. Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2004;141:745-52.
30. Go AS, Hylek EM, Chang Y, et al. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation. How well do randomized trials translate into clinical practice? *JAMA* 2003;290:2685-92.
31. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, et al. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1993;69:236-9.
32. Hylek EM, Singer DE. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med* 1994;120:897-902.
33. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, et al. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 1995;333:11-7.
34. Kucher N, Connolly S, Beckman JA, et al. International Normalized Ratio increase before warfarin-associated hemorrhage. *Arch Intern Med* 2004;164:2176-9.
35. Odén A, Fahlén M. Oral anticoagulation and risk of death: a medical record linkage study *BMJ* 2002;325:1073-5.
36. Hutten BA, Prins MH. Duration of treatment with vitamin K antagonists in symptomatic venous thromboembolism (Cochrane Review) In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software.
37. Segal JB, McNamara RL, Millar MR, et al. Anticoagulants or antiplatelet therapy for non-rheumatic atrial fibrillation and flutter (Cochrane Review) In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software.
38. Rost A, Fregin A, Ivaskevicius V, et al. Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2. *Nature* 2004;427: 537-41.
39. Rieder M, Reiner A, Gage B, et al. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. *N Engl J Med* 2005;352:2285-93.
40. Sconce E, Khan T, Wynne H, et al. The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen. *Blood* 2005;106:2329-33.

# Lokala och internationella riktlinjer och konsensusrapporter för att minska risken för blödning vid Waranbehandling, behandla överkoagulation och för att reversera Waraneffekten vid allvarlig blödning och inför kirurgiska ingrepp

Hans Johnsson.

Försäljningen av Waran i Sverige har under de senaste tio åren ökat med 10 % per år och ökningen synes bestå. Waran är ett effektivt läkemedel mot blodpropp men Waranbehandling är också förknippad med allvarliga blödningar som förekommer i stort sett i samma omfattning oberoende av indikation för behandling.

Allt fler patienter och allt större andel av behandlade patienter behandlas på kardiell indikation (förmaxflimmer, mekanisk hjärtklaffprotes och instabil kranskärlsjukdom) där Waranbehandlingen inte sällan kombineras med acetylsalicylsyra (ASA) som ett trombocythämmande medel antingen på grund av att det finns en dubbel indikation eller för att få en förstärkt effekt.

Allt fler och allt större andel av behandlade patienter är och blir äldre (över 80 år) med en allt större andel kvinnor. Med ålderdom ökar känsligheten för Waran och därmed, speciellt hos kvinnor, risken för allvarlig intracerebral blödning vid höga PK-INR-värden (INR över 3) (1).

Andra sjukdomar tillkommer likaså behandling med läkemedel som interagerar med Waran. Kognitiva funktioner, delvis relaterade till strukturella förändringar i hjärnan (leukoaraiosis) (2) försämras med åldern, ledbesvär och påverkat allmäntillstånd ökar risken för fallolyckor och gör det svårare att komma till Waranmottagning för kontroll och äldre utsätts i allt större utsträckning för stora kirurgiska ingrepp. Födointaget hos äldre personer är sällan varierande och ibland bristfälligt. Detta leder till K-vitaminbrist när kosten inte innehåller ens det basala dygnsbehovet (100 mikrogram) (3,4,5) och kan resultera i en exessiv Waraneffekt. *Ett bristande födointag är, om inte den vanligaste orsaken så ändå, en vanlig orsak till ett omotiverat högt PK-INR under Waranbehandling.*

Nya, till synes lovande, antitrombotiska läkemedel med kortare anslag, kortare halveringstid och därmed mindre krav på specifik antidot, som påverkas mindre av kost och andra läkemedel, som kan ges peroralt, en eller två gånger per dag, i standardiserad dos, utan speciella kontroller prövas och har prövats i stora kliniska studier (6). Men, ännu har inget medel visat sig bättre och säkrare än Waran och det verkar som att Waran kommer att bibehålla sin plats, åtminstone under de närmaste åren.

Att reducera förekomsten och konsekvenserna av blödningar innefattar förebyggande åtgärder och riktlinjer för handläggning.

Nedanstående sammanställning grundar sig på svenska vårdprogram från Södra Sjukvårdsregionen, Västra Götalandsregionen och Stockholms Läns Landsting samt på internationella riktlinjer och konsensusrapporter (7–18).

## Förebyggande åtgärder

### Allmänna åtgärder

- Avsluta Waranbehandling om det inte finns en klar indikation eller om den ursprungliga indikationen inte längre är aktuell.
- Pröva regelbundet (minst årligen) om värdet av fortsatt behandlingen är rimligt i förhållande till dess risker. Avsluta behandlingen om riskerna överväger nyttan.
- Identifiera patienter med hög risk för blödningsskomplikation och överväg om det finns alternativ behandling.
- Välj lägsta effektiva INR-målvärde, speciellt hos äldre patienter och andra med hög risk för blödningsskomplikation.
- Optimera andra riskfaktorer för blödning, exempelvis, och inte minst, högt blodtryck.
- Vid övre gastrointestinal blödning har en studie antytt att eradikering av *helicobacter pylori* kunna förhindra recidivblödning (19) och vid venös trombosjukdom kan, i vissa fall, långtidsbehandling med LMH (låg molekylärt heparin) vara ett bättre alternativ än Waran.
- Försäkra en god patientinformation om Waran och Waranbehandling. Detta är ofta försummat.
- Regelbunden, lättillgänglig kontroll på mottagning med tränad personal.
- Låt patienten direkt ta del av sitt aktuella INR-värde.
- Undvika interagerande medicinering och *informera* om hur alkohol påverkar Waranbehandlingen.
- Klara, skrivna riktlinjer om hur patient och mottagning skall förfara i olika situationer (tandläkarbesök, endoskopi med biopsi, operationer, infektioner, utlandsresa, graviditet, maginfluensa, depression, vid blödning etc.)

## I vissa situationer behöver Waranbehandlingen reverseras eller tillfälligt avbrytas pga. för hög intensitet, inför kirurgi eller vid blödning

### Metoder:

- Endast uppehåll med Waranbehandlingen.
- K-vitamin.
- Plasma.
- Protrombinkomplexkoncentrat (PKK).
- Faktor VIIa.

### Allmänna faktorer som bör beaktas:

#### Inför kirurgi

- En blodtransfusionskrävande blödning innebär en koagulationsaktivering och därmed extra trombosrisk.
- Avvakta om möjligt med ingreppet två till tre månader efter en trombosepisode, akut koronarsyndrom eller graviditet.
- Bedöm patientens risk för trombos och sätt denna i relation till planerat ingrepp.
- Begränsa tiden för uppehåll med Waran och subterapeutisk INR. Ju större tromboembolisk, ju mer angeläget.
- Uppehåll med trombocythämmande medel.
- Många ingrepp, som angiografi, diagnostisk endoskopi, tandutdragning /tandkirurgi – med tillgång till lokalhemostatiska åtgärder, kataraktoperation och artrocentes kan ske med bibehållen Waranbehandling.
- Större kirurgiska ingrepp kräver att man gör ett temporärt uppehåll med Waranbehandlingen.
- Regional anestesi. Vid akut kirurgi på patient som Waranbehandlas bör ryggbedövning undvikas. Om specifik indikation innebärande minst morbiditetsvinst föreligger kan PK-INR sänkas med hjälp av K-vitamin, plasma och/eller protrombinkomplexkoncentrat till:

Rekommenderade värden för PK-INR vid olika indikationsstyrka (20)

Komfortvinst	Morbiditetsvinst	Mortalitetsvinst
Mindre än 1,4	Mindre än 1,6	Mindre än 1,8

Välj om möjligt spinalanestesi.

#### Vid allvarlig blödning

Waraneffekten bör reverseras snabbt och till PK-INR lägre än 1,5 oavsett indikation för och bibehållas på denna nivå tills blödningen är under kontroll. Detta innebär att behandlingen i vissa fall bör påbörjas innan INR-värdet kommit från kemiskt laboratorium (tillgång till ett instrument för bedside PK-INR-bestämning underlättar). Samtidig behandling med trombocythämmande medel kan behöva reverseras och möjligheterna av endovaskulär behandling bör övervägas.

Antitrombotisk behandling påbörjas, när så är indicerat, åter ”försiktigt” först när man försäkrat sig om adekvat hemostas.

*Med allvarlig blödning* menas i detta sammanhang blödning som hotar ett vitalt organ, exempelvis intracerebral blödning, blödning i spinalkanal, i halsen eller muskelblödning med hotande kompartment. Kontrollerade studier saknas för snabb reversering av Waran vid intracerebral blödning och varierande behandling har rapporterats (21,22). Emellertid betonas i riktlinjer och konsensusrapporter från olika länder betydelsen av en snabb reversering ”time is brain” även om nyttoeffekten inte är dokumenterad (23).

*Med mindre allvarlig blödning* menas en blödning där det kan vara av viss klinisk betydelse att man får den att avstanna inom en eller inom flera timmar, exempelvis svår näs- eller magblödning.

### Endast uppehåll med Waran

Under förutsättning att patienten kan försörja sig peroralt och därmed får i sig tillräcklig mängd K-vitamin avtar Waraneffekten successivt under två till fyra dygn efter senast given dos (24).

I en studie om 22 patienter med ett INR mellan 2 och 3 minskade PK-INR exponentiellt med en halveringstid av 0,5–1,2 dagar och maximal sänkning inträdde 24–36 timmar efter senast givna dos (14).

Hos patienter med terapeutiskt PK-INR tar det således vanligen tre dygn att sänka INR till 1,5 eller lägre och lika lång tid att reducera ett INR från mellan 5–8 till terapeutisk nivå.

Hos patienter som inte kan försörja sig peroralt kan Waraneffekten emellertid stå oförändrad under flera dygn eller till och med öka på grund av samtidig K-vitaminbrist.

### K-vitamin

Vitamin K är nödvändigt för att erhålla mer än en temporär reversering av Waraneffekten. Emellertid dröjer det, hos vuxna, 2–6 timmar innan effekten börjar inträda och, beroende av dos och PK-INR-värde, 12–24 timmar till full effekt (25,26).

K-vitamin är förstahandsmedel i de situationer där man vill påskynda en reversering av Waran ensamt eller, vid allvarlig blödning, i kombination med protrombinkomplexkoncentrat eller plasma.

Vid enbart högt INR-värde utan blödning finns ännu ingen större kontrollerad studie (pågår) som säger något om nyttan och riskerna med att påskynda reverseringen med K-vitamin efter det att behandlingen tillfälligt avbrutits. Man får därför väga för och emot i det enskilda fallet med beaktande av att känsligheten för höga INR-värden, speciellt för intracerebral blödning, ökar med ökande ålder.

Med beaktande av angivna risker för blödning under Waranbehandling har man på sina håll kalkylerat att den absoluta risken för allvarlig blödning hos en asymtomatisk patient med ett PK-INR lägre än 8

under en tvådygnsperiod är mindre än en på flera hundra, men det är samtidigt väl känt att vid höga värden (PK-INR över 4–5) ökar risken för blödning exponentiellt.

I en jämförande studie med olika K-vitamipreparationer som gavs peroralt visade sig den intravenösa beredningsformen för Konaktion ha mest tillförlitlig effekt (14).

I en studie har man, med gott resultat, använt liten engångsdos K-vitamin för att reversera ett tillfälligt högt INR utan att göra något uppehåll med Waranbehandlingen (27). Metoden synes tilltalande men är ännu en inte tillräckligt utprövad för en rekommendation.

## Plasma

Waran sänker aktiviteten av K-vitaminberoende koagulationsfaktorer (faktorerna II, VII, IX och X). Efter tillförsel av plasma eller koagulationsfaktorkoncentrat varierar halveringstiderna i blodet för dessa faktorer från cirka sex timmar för faktor VII till 40–50 timmar för faktor II. Vid en massiv blödning blir halveringstiderna ännu kortare. Detta gör att behandlingen med plasma eller faktorkoncentrat kan behöva upprepas en gång (eller två) tills K-vitamin fått effekt eller ytterligare ett par gånger om K-vitamin inte ges.

Vilken eller vilka av koagulationsfaktorerna som har störst betydelse för hemostas respektive trombos är fortfarande oklart. Erfarenheter från blödarsjuka med låg halt av en enskild faktor talar för att vid värden under 30 % (faktor VII 15–20 %) av det normala så ökar blödningsrisken markant. Lägre halt av koagulationsfaktorerna avspeglas vanligen i ett stegrat PK-INR-värde (mer än 1,4) eller i en förlängd APT-tid.

INR-testet är emellertid okänt för faktor IX vilken är den enskilda faktor som kan variera mest i plasma från enskilda blodgivare, med mycket låga värden i enstaka plasmaenheter. Detta gör att behandling med enstaka enheter plasma blir chansartad och den dåliga känsligheten för faktor IX gör också att PK-INR-värdet efter behandling med plasma kan bli missledande.

För att reversera Waraneffekten, även vid terapeutiskt PK-INR, krävs vid en allvarlig blödning stor volym plasma (15–30 mL/kg). Så stora volymer tar lång tid att infundera och är inte alltid möjliga att ge. Om man använder färskfrusen plasma, vilket inte är nödvändigt, tar det tid att tina denna (30–40 minuter) vilket ytterligare fördröjer reverseringen.

*I de flesta rekommendationer, nationella och internationella, rekommenderas inte plasma, utan i stället protrombinkomplexkoncentrat som förstahandsmedel vid allvarlig blödning.*

*Vid mindre allvarlig blödning kan riskerna med plasmabehandling vara större än vinsten men det kan finnas enstaka situationer när det känns angeläget att förkorta tiden som en blödning pågår i väntan på att effekten av K-vitamin inträder.*

*Det föreligger en nationell och internationell konsensus att behandling med plasma eller koagulationsfaktorkoncentrat inte är indicerad enbart på grund av ett högt PK-INR utan samtidig blödning och att hellre skjuta upp ett elektivt kirurgiskt ingrepp, om PK-INR operationsdagen är för högt, än att reversera med plasma eller koagulationsfaktorkoncentrat.*

## Protrombinkomplexkoncentrat (PKK)

I de studier som finns reverserar PKK effekten av Waran momentant. Några prospektiva studier där man jämfört PKK med plasma finns inte. I ett par mindre retrospektiva studier där man jämfört, icke ekvipotenta doser, ledde PKK till en snabbare normalisering av PK-INR och en studie visade mindre progress av intracerebral blödning (18).

Optimal dosering av PKK är osäker. Betydelsen av de olika koagulationsfaktorerna för adekvat hemostas varierar och kommersiella PKK varierar i sitt innehåll av koagulationsfaktorer. Exempelvis, och inte minst, varierar innehållet av aktiverad faktor VII (VIIa).

Tromboskomplikationer, venösa, arteriella och DIC har beskrivits i samband med vissa PKK. I avsaknad av befintliga register, kliniska studier och att man internationellt har använt olika PKK (minst 17 olika kommersiella PKK år 2005 med varierande innehåll av koagulationsfaktorer och varierande tillsatser av albumin, antitrombin och heparin) går det inte att ange hur stor den risken är.

Men, utifrån erfarenheterna från koagulationsmottagningarna i Sverige av de koncentrat som använts under senare år, kan sägas att:

- Trombosrisken är låg och begränsad till endast enstaka fall.
- Riskerna med en allvarlig blödning överväger och att stoppa en allvarlig blödning bör ges företräde.
- Behandling med PKK i oträngt mål, som att behandla med PKK i stället för att skjuta upp en elektiv operation, bör undvikas.

*I svenska och internationella riktlinjer rekommenderas PKK vid allvarlig blödning som förstahandsmedel tillsammans med K-vitamin intravenöst.*

I jämförelse mellan plasma och PKK kan nämnas:

### PKK:

- Icke blodgruppsspecifikt.
- Små volymer erfordras.
- Tillgänglighet kan variera, men bör finnas lätt tillgängligt på sjukhus med akutmottagning.
- Framställt ur poolad plasma med standardiserat innehåll av koagulationsfaktorer.
- Högre pris.
- Viss trombosrisk.
- Virusinaktiverade.
- Kan innehålla en liten mängd heparin.

**Plasma:**

- Färsklagrad plasma är tillräcklig men inte alltid tillgänglig.
- Färskfrusen plasma. Tar tid att tina.
- Stora volymer krävs.
- Icke poolad plasma med varierande innehåll av koagulationsfaktorer.
- Icke virusinaktiverad (undantag frystorkad SD-plasma. Octaplas).
- Blodgruppspecifikt och kräver blodgruppering.
- Lägre kostnad.
- Inte trombogent.
- Mindre förutsägbar effekt och sämre korrelation till PK-INR-värde.

**Aktiverad faktor VIIa**

Aktiverad faktor VIIa (NovoSeven) omnämns i många internationella rekommendationer som en potentiell möjlighet för att snabbt reversera effekten av Waran.

Medlet har, till skillnad från plasma och PKK, en pro-hemostatisk effekt oavsett om blödningen är relaterad till Waranbehandling eller inte, och reverserar PK-INR momentant.

NovoSeven är rekombinant framställt, kräver liten volym, är lätt tillgängligt och kräver inte blodgruppering.

Även om trombosrisken synes liten utifrån de studier som gjorts med NovoSeven vid allvarlig blödning hos blödersjuka och patienter med multitrauma så förekommer tromboser. Hur stor den risken är hos patienter som Waranbehandlas pga. trombosjukdom är okänt och optimal dosering är inte utprövad.

I avsaknad på kontrollerade studier, som även tar hänsyn till kostnaderna, ges för närvarande inga rekommendationer för NovoSeven.

**Reversering av Waran och överbryggande "bridging" trombosprofylax i samband med kirurgi**

Internationella konsensus och riktlinjer grundar sig huvudsakligen på expertuttalanden och matematiska beräkningar av trombosrisk och antagande om att heparin intravenöst eller LMH subkutant kan ersätta Waranbehandling under den tid Waran är utsatt. Detta är emellertid dåligt prövat i kliniska studier.

*Kontrollerade studier saknas för patienter med kardiell tromboembolisk (mekanisk hjärtklaffprotes, förmaksflimmer, svår hjärtsvikt och kardiomyopati).*

Den matematiska beräkningen grundar sig på osäkra, ofta äldre data som säger att tromboembolirisken, utan Waran, för olika typer av hjärtklaffprotes varierar mellan 8–22 % per år och att den för patienter med förmaksflimmer varierar mellan 2 och 15 %. Resonemanget skulle innebära en tromboembolisk under en 5–7-dagarsperiod utan Waran som är lägre än 1 %.

Detta stämmer emellertid inte med verkligheten där förekomsten av hjärtrelaterad trombos eller emboli under ett uppehåll med Waranbehandling, i samband med kirurgi, har varierat från att vara mycket låg till icke acceptabla nivåer (28).

Det är osäkert om och i vilken utsträckning ett uppehåll med Waran resulterar i en reboundeffekt med ökad trombosbenägenhet och i vilken utsträckning ett operationstrauma påverkar risken för hjärtklaff- och förmaksflimmerrelaterade tromboembolier.

Att LMH i låg, profylaxdos (5 000 enheter eller 40 mg s.c. × 1), minskar risken för postoperativ venös trombos och lungemboli, vilket ju kan drabba hjärtpatienter i samma utsträckning som andra, är väl dokumenterat.

LMH, och heparin, i högre dos, som används för behandling av venös trombosjukdom, har visat sig vara ett mer tveksamt skydd än Waran mot trombos relaterad till mekanisk hjärtklaffprotes hos gravida (29–31). Jämförande studier hos icke gravida saknas, endast fallbeskrivningar.

Lågdos LMH har inte haft effekt mot stroke eller perifer emboli hos patienter med förmaksflimmer och några studier där LMH i högre dos jämförts med Waran finns inte.

Mot denna bakgrund synes det rimligt att begränsa tiden under vilken Waran är utsatt och PK-INR är subterapeutiskt (17).

Studier med LMH som profylax mot venös trombos och lungemboli i samband med kirurgi har visat att blödningsrisken är relaterad till dos och till när LMH ges i förhållande till det kirurgiska ingreppet.

Att bedöma den individuella risken för blödning har visat sig vara svårt och de kliniska parametrar man prövat har hittills inte visat sig vara särskilt värdefulla. Den kliniska erfarenheten utifrån typ av ingrepp visar emellertid att det är väsentligt att upprätthålla en adekvat hemostas åtminstone de första 24–48 (–72) timmarna efter större kirurgi (32–35) och det synes klokt att avvakta med hög dos LMH under denna tid.

I några senare studier med varierande operations-trauma, från enkel angiografi till stor kirurgi, på patienter med mekanisk hjärtklaffprotes eller förmaksflimmer med hög embolisk har man använt full dos LMH, menades den dos som används för behandlingen av venös trombos och lungemboli, (dygnsdos: 200 enheter/kg eller 2 mg/kg) fördelat på en till fyra doser s.c. när INR sjunkit till under 2, eller efter två dagars uppehåll med Waran. I vissa fall har man minskat dosen till hälften dagen före operation, antingen gjort uppehåll eller fortsatt halv dos operationdagen för att sedan fortsätta med full dos tills INR-värdet åter blivit terapeutiskt (32–35).

Tromboembolifrekvensen har legat runt över 1 % (CI 0,2–3,5) med LMH i högdos. Samtidigt har förekomsten för allvarlig blödning varit runt 5 % (CI 4–11 %).

*I de nordamerikanska riktlinjerna, som är de mest omfattande av alla, från 2004 valde man, i brist på kontrollerade studier, att inte ge några rekommendationer för patienter med mekanisk hjärtklaffprotes i detta avseende (31).*

*De möjligheter som står till buds är:*

- Enbart uppehåll med Waran under operation och tills man har en säker hemostas postoperativt.
- Kombinera med att överbrygga behandlingen med heparin i.v. eller med LMH s.c. i hög dos (200 enheter/kg/dygn eller 2 mg/kg/dygn s.c. fördelat på en, två eller flera doser) eller i profylaktisk dos (5000 enheter eller 40 mg s.c x 1).

I jämförelse talar flera analyser för att i de flesta fall LMH är att föredra före heparin. I svenska rekommendationer rekommenderas i första hand LMH i vanlig eller något ökad profylaxdos. Högre doser av LMH gör regionalanestesi (epidural, spinal, EDA) närmast kontraindicerad (20) och tar inte hänsyn till nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mindre än 35 mL/min) och därmed risk för ackumulering av LMH.

## Litteratur

1. Fang MC, Chang Y, Hylek EM, et al. Advanced age, anticoagulation intensity and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. *Ann. Intern. Med.* 2004;141:745–52.
2. Rosand J, Hylek EM, O'Donnell HC, et al. Warfarin-associated hemorrhage and cerebral amyloid angiopathy: a genetic and pathologic study. *Neurology* 2000;55:947–51.
3. Sconce E T, Tayyaba K, Mason J, et al. Patients with unstable control have a poorer dietary intake of vitamin K compared to patients with stable control of anticoagulation. *Thromb. Haemost.* 2005;93:872–5.
4. Oldenburg J. Vitamin K and stability of oral anticoagulant treatment. *Thromb. Haemost.* 2005;93:799–800.
5. Melien Ö, Johansen PW, Wetergren T, et al. Vitamin K i matvarer og effekt av Waran. *Tidskr. Nor. Lagegeforen.* 2003;123:1862–3.
6. Shore-Lesserson L. New anticoagulants and antiplatelet agents *Can. J. Anesth.* 2004;51:1–5.
7. Vårdprogram för venös tromboembolism och antikoagulantabehandling hos vuxna. Sahlgrenska Universitetssjukhuset.
8. Venös tromboembolism. Vårdprogram. Södra Sjukvårdsregionen.
9. Anti-Vitamin-K (AVK)-behandling. Riktlinjer och praktiska råd inom Stockholms Läns Landsting.
10. The Seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy: Evidence-based guidelines. *Chest* 2004;126(Suppl):163–696.
11. British Committee for standards in hematology. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma. Cryoprecipitat and cryosupernatant. *Br J Haematol* 2004;126:11–28.
12. Stanworth S, Brunskill S, Hyde C. Is fresh frozen plasma clinically effective? A systematic review of randomized controlled trials. *Br J Haematol.* 2004;126:139–52.
13. Baker R., Coughlin P, Gallus A., et al. The warfarin reversal group. Warfarin reversal: consensus guidelines, on behalf of the Australian Society of thrombosis and haemostasis. *MJA* 2004;181:492–7.
14. Hanley J. Warfarin reversal. *J Clin Path* 2004;57:1132–9.
15. Salant A, Seaton J, Watson H. Impact of introducing guidelines on anticoagulant reversal. *Transfusion Med.* 2005;15:99–105.
16. Guidelines on oral anticoagulation: Third edition Br, J, Haematol 1998;101:374–87.
17. Butchart EG, et al. On behalf of the Working Groups on Valvular Heart Disease, Thrombosis, and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology, European Society of Cardiology. Recommendations for the management of patients after heart valve surgery. *European Heart Journal* 2005;26:2463–71.
18. Annotation. The management of coumarin-induced over-anticoagulation *Br J Haematol* 2001;114:271–80.
19. Man-Son-Hing M, Laupacis A. Balancing the risks of stroke and upper gastrointestinal tract bleeding in older patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2002;162:541–50.
20. Antikoagulantabehandling och ryggbedövning. Riktlinjer. Svensk Förening för Anestesi och Intensivvård. [www.sfai.se](http://www.sfai.se)
21. Goldstein JN, Thomas SH, Frontiera V, et al. Timing of fresh frozen plasma administration and rapid correction of coagulopathy in warfarin-related intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2006;37:0000–0000.
22. Sjöblom L, Härdenmark HG, Lindgren A, et al. Management and prognostic features of intracerebral hemorrhage during anticoagulant therapy: a swedish multicenter study. *Stroke* 2001;32:2567–74.
23. Hemphill III JC. Treating Warfarin-Related intracerebral hemorrhage. Is fresh frozen plasma enough? *Stroke* 2005 Nov 23 (Epub ahead of print) 2006;37:0000–0000.
24. Ansell J, Hirsh J, Poller L, et al. The pharmacology and management of the vitamin-K antagonists. The Seventh ACCP conference on antithrombotic and fibrinolytic therapy. *Chest* 2004;126(Suppl):204–33.
25. Hirsh J. Reversal of the anticoagulant effects of Warfarin by vitamin K1. *Chest* 1998;114:1505–7.
26. Hanslik T, Prinseau J. The use of vitamin K in patients on anticoagulant therapy: a practical guide *Am J Cardiovasc Drugs* 2004;4:43–55.
27. Wentzien TH, O'Reilly R, Kearns P. Prospective evaluation of anticoagulant reversal with oral vitamin K1 while continuing Warfarin therapy unchanged. *Chest* 1998;114:1446–50 plus editorial sid 1505.
28. Ezekowitz M. Anticoagulation interruptus not without risk. *Circulation* 2004;110:1518–9.
29. McLintock C, North R. Prosthetic heart valve prosthesis and pregnancy. *Circulation* 2003;108:159.
30. Gohlke-Bärwolf Ch. Anticoagulation in valvar heart disease: new aspects and management during non-cardiac surgery. *Heart* 2004;84:567–72.
31. Salem D, Stein P, Al-Ahmed A, et al. Antithrombotic therapy in valvular heart disease-native and prosthetic. *Chest* 2004;126(suppl)457–82.
32. Dunn A, Turpie A. Perioperative management of patients receiving oral anticoagulants. *Arch Intern Med* 2003;163:901–8 plus editorial sid 88.
33. Jafri S. Periprocedural thromboprophylaxis in patients receiving chronic anticoagulation therapy. *Am Heart J* 2004;147:3–15.
34. Douketis J, Johnson J, Turpie A. Low-molecular-weight heparin as bridging anticoagulation during interruption of Warfarin. *Arch Internal Med* 2004;164:1319–26.
35. Kovacs MJ, Kearon C, Rodger M. Single arm study of bridging therapy with low-molecular-weight heparin for patients at risk of arterial embolism who require temporary interruption of Warfarin. *Circulation* 2004;110:1658–63 plus editorial sid 1518.

# Protrombinkomplexkoncentrat och K- vitamin

## Effekter – doser – administrationssätt

Lennart Stigendal

### Protrombinkomplexkoncentrat bakgrund

Protrombinkomplexet kan i detta sammanhang definieras som den samlade effekten av de leversyntetiserade koagulationsfaktorerna II, VII, IX och X. Effekten mäts i provrör som koagulationstid. Koagulationstiden förlängs vid brist på eller nedsatt funktion av enstaka eller alla. I Norden används reagens som är känsliga för den samlade effekten av koagulationsfaktorerna II, VII, X. Resultatet av mätningen uttrycks som en kvot mellan patientens koagulationstid och ”normal koagulationstid” = PK-INR. Det innebär att PK-INR-resultatet för en patient anger hur många gånger patientens koagulationstid är förlängd i förhållande till tiden för en normal person. En frisk person som inte medicinerar med läkemedel som påverkar koagulationstiden har PK-INR < 1,2.

#### Orsaker till förhöjt PK-INR

1. Ärftlig brist på någon av koagulationsfaktorerna II, VII eller X.
2. Nedsatt leversyntes av samtliga vid leversjukdom.
3. Nedsatt produktion av funktionella faktorer pga. K-vitaminbrist vid svält, störd resorption (gallstas) eller AVK-läkemedel.
4. Antikroppar mot någon/några av F II, VII, X (mycket ovanligt).
5. Förgiftning.

Här kommer endast att diskuteras tillstånd där det är aktuellt att använda läkemedel som innehåller koagulationsfaktorerna II, VII, IX och X = protrombinkomplexkoncentrat eller K-vitamin (Konaktion, Roche) vid tillstånd med K-vitaminbrist och speciellt sådan som orsakas av AVK-läkemedel.

### Protrombinkomplexkoncentrat (PKK)

Läkemedel framställda ur poolad plasma av plasmafraktioneringsföretag. Alla PKK som är tillgängliga i Sverige innehåller varierande mängd av faktorerna II, VII, IX, X samt koagulationshämmarna protein C och protein S.

Produkterna är ursprungligen framtagna för behandling av patienter med hemofili B som saknar koagulationsfaktor IX. Dessa patienter ges nu faktorkoncentrat som enbart innehåller faktor IX. PKK skall inte ges vid hemofili B annat än vid akuta livshotande blödningar, då specifikt faktorkoncentrat inte finns tillgängligt. PKK kan användas också vid brist på någon av de övriga uppräknade faktorerna men specifika koncentrat bör väljas i mån av tillgång.

#### Virussäkerhet

PKK framställs ur plasma från givare som sållats avseende hepatit B och C samt hiv typ 1+2. Den insamlade plasman testas med PCR-teknik för förekomst av hepatit A, B och C, hiv 1 samt Parvovirus B19. Alla tillverkare har också infört ett till två speciella virusreduktionssteg. Använda metoder är värmeinaktivering, SD (solvent detergent)-behandling och nanofiltrering. EU-krav finns på att alla plasmaprodukter skall ha två speciella virusreduktionssteg. Lipidhöljeförsedda virus inaktiveras effektivt medan inverkan på virus som saknar lipidhölje är dålig. Potentiell smittrisk med speciellt nya icke lipidhöljeförsedda virus föreligger alltså. Donatorplasman hålls i karantän några månader innan fraktionering för att ev. smittsam sjukdom hos plasmagivare skall visa sig.

Blodplasma från blodcentralerna som kan användas som alternativ till PKK när stor volym tolereras, genomgår inte någon virusinaktivering och hålls inte i karantän före användning. Blodgivare testas avseende hiv, hepatit A, B och C.

#### Trombosrisk

Tillförsel av koagulationsfaktorkoncentrat i överskott medför överskott på substrat och enzymer som ingår i koagulationsprocessen vilket kan öka risken för venös och arteriell tromboembolism.

Det finns beskrivet fall med t.ex. hjärtinfarkt hos unga män med hemofili B som fått höga doser PKK. Bidragande till trombosriskökningen har visats vara närvaro av aktiverade koagulationsfaktorer i produkten. Dessa äldre preparat har också använts i stor omfattning speciellt i USA för behandling av patienter med hemofili A som utvecklade antikroppar mot faktor VIII. I Sverige används ett aktiverat protrombinkomplexkoncentrat (FEIBA, Baxter) vid behandling av patienter med antikroppar mot faktor VIII. De PKK-preparat som används i Sverige innehåller inte några aktiverade koagulationsfaktorer och trombosrisken är därför lägre än för de ovannämnda äldre PKK.

Kortvarig korrekt användning av PKK för akut korrektion av av PK-INR hos AVK-behandlad patient är inte förenat med en produktrelaterad trombosriskökning. Överkorrektion kan undvikas genom försiktig PK-INR-kontrollerad dosering (se nedan).

Sänkning av PK-INR medför emellertid i sig en ökad trombosrisk, men den uppstår även om plasma eller enbart K-vitamin används.

## Produkter

### Godkänt preparat

**Ocplex**, Octapharma (OCTAPLEX™ i övriga Europa). Injektionssubstans som löses i sterilt vatten. Ges långsamt i.v. Förpackningsstorlek 500 IE/20 mL injicerad volym. Motsvarar cirka 500 mL plasma. Innehåller faktor II, VII, IX, X, protein-C. Faktor IX-innehållet är 500 IE. Innehåll av övriga faktorer kan variera något. Virusreduktion: SD (Solvent detergent)-behandling och nanofiltrering. Produkten är godkänd och blir tillgänglig omkring årsskiftet 2005-06. FASS-text finns. Octaplex™ har använts i Norge och Tyskland i flera år.

**Övrigt:** Företaget har gjort stabilitetsstudier som visar att aktiviteten är oförändrad för samtliga ingående komponenter i löst produkt förvarad i rumstemperatur i 48 h.

### Licenspreparat

**Protromplex-T**, Baxter. Injektionssubstans som löses i sterilt vatten. Ges långsamt i.v. Förpackningsstorlek 600 E/20 mL injicerad volym. Motsvarar cirka 600 mL plasma. Innehåller Faktor II, VII, IX, X, Protein C. Innehållet av faktor II IX och X garanterat 600 E, F VII 500 E och protein C > 400 E.

Virusreduktion: 60° 10 h + 80° 1 h ("ångvärme"). Eftersom produkten inte är godkänd finns endast produktinformation som medföljer i förpackningen. Använt i Sverige i över 20 år.

**Beriplex**, ZLBehring. Injektionssubstans som löses i sterilt vatten. Ges långsamt i.v. Förpackningsstorlek 500 E /20 mL injicerad volym. Motsvarar cirka 500 mL plasma. Innehåller faktor II, VII, IX, X, Protein C. Innehållet av faktorerna varierar mellan batcher (t.ex. 400–900 E för F IX).

Virusreduktion: Pastörisering 60° 10 h + nanofiltrering. Eftersom produkten inte är godkänd finns endast produktinformation som medföljer i förpackningen. Använt i Sverige i mer än fem år.

### Varning

Preparaten innehåller liten mängd heparin (som stabilisator). Teoretiskt finns risk att en patient som nyligen haft en episod med HIT (heparin inducerad trombocytopeni) skulle kunna få övergående trombocytantalssänkning. Produkterna bör undvikas till patienter som haft HIT.

## Fördelar med PKK jämfört med plasma

### Liten volym

Reduktion/normalisering av PK-INR kan uppnås snabbt (inom 20 min) med liten injicerad volym (20–60 mL). Koagulationsfaktorer motsvarande innehållet i 1500 mL plasma kan tillföras genom injektion av 60 mL PKK. Detta är viktigt vid t.ex. hjärnblödning då prognosen är relaterad till hur snabbt PK-INR reverseras efter det att blödningen inträffat (10) och PKK har då fördelar jämfört plasma (2).

### Deklarerat innehåll av koagulationsfaktorer

Innehållet av koagulationsfaktorer i en enhet plasma från en blodgivare är inte känt. Det är visat att för t.ex. faktor IX att innehållet i en enstaka plasmaenhet kan var så lågt att korrektion av den sänkta faktor IX-aktiviteten vid AVK-behandling inte korrigeras tillräckligt (2).

### Virussäkerhet

Plasmadonatorer sällas för kända virus som smittar via blodprodukter. Plasman sällas för kända virus med PCR och produkterna genomgår specifika virusreduktionssteg. Ingen smittöverföring har belagts med någon av produkterna under de senaste 10–15 åren. Reservation finns för nya icke lipidhöljeförsedda virus. Detta gäller för samtliga plasmaprodukter på marknaden.

## Indikationer/dosering

PKK rekommenderas i kombination vitamin K i.v. vid allvarlig blödning i samband med AVK-behandling (1).

Vid dosering av PKK får hänsyn tas till aktuellt PK-INR, önskvärd INR-nivå, om behandlingen föranleds av akut allvarlig blödning eller akut operation. Man kan också väga in om patientens AVK-behandling skall upphöra en längre tid eller ej. Om indikationen för PKK är hjärnblödning skall behandlingen ges så snabbt som möjligt. Man har ett "fönster" på max. 6–12 timmar efter blödningens start då förloppet kan påverkas. Utan behandling är prognosen mycket dålig (6–10). I den situationen skall Waran reverseras även om patienten har mekanisk hjärtklaff. Det finns flera mindre studier publicerade med olika dosregimer för reversering vid allvarlig blödning t.ex. INR över 6: 50 E/kg INR 4–5,9: 35 E/kg och INR 2–3,9: 25 E/kg (3) eller 30 E/kg oberoende av INR (4) eller 500–1000 E utan viktrelation (5). I förslagen nedan bygger på en viktsrelaterad dosering med något högre dos vid akuta allvarliga blödningar jämfört med akut kirurgi. Vid mindre blödningar och icke akut kirurgi finns ingen indikation för protrombinkomplexkoncentrat.

### Akut allvarlig blödning vid AVK-behandling

Till exempel hjärn- eller magblödning, muskelblödning med kompartmentsymtom.

### Målsättning:

Att inom ca 30 min, med liten volymbelastning, få PK-INR under 1,5.

**Övrig handläggning**

Blödningsstopp prioriteras och PK-INR skall normaliseras så snabbt som möjligt. Ersättningsprofylax med t.ex. LMH skall inte startas förrän blödningen är under kontroll. Detta gäller också patienter med mekanisk hjärtklaff och allvarlig blödning t.ex. hjärnblödning (6,7).

**Konaktion**

Konaktion 10 mg i.v. ges till patienter med akuta allvarliga blödningar.

PK-INR följs 1–3 ggr/dygn i 3–7 dygn. AVK-effekt kan kvarstå 2–10 dygn beroende på läkemedel: **Sintrom** (acenokumarol) 1–2 dygn, **Waran** 2–7 dygn, **Marcumar** (fenprokumon) 7–10 dygn.

Ytterligare Konaktion 5 mg kan behöva ges flera gånger under de första dygnen, speciellt om patienten inte äter.

Oral behandling är då att föredra (se K-vitamin-avsnittet).

**Andra blodprodukter**

Erytrocytkoncentrat, färskfrusen plasma/våtplasma och trombocyt koncentrat ges efter behov och gällande riktlinjer för behandling av allvarliga blödningar.

**Reduktion av PK-INR inför urakut kirurgi**

Allvarliga tillstånd där patienten utsätts för stora risker om kirurgin försenas.

**Målsättning:** Att inom 30 min med liten volymbelastning sänka PK-INR till 1,5 eller lägre.

**Kommentar till doseringen:**

Nästan all kirurgi (undantagandes neurokirurgiska ingrepp) kan genomföras på patienter som har AVK-

behandling vid PK-INR 1,5. Patienter som opereras kan förväntas vara mer trombosbenägna än patienter som har akut pågående blödning. Överkorrektion med PK-koncentrat skall undvikas och det är bättre att ge en mindre dos först, kontrollera PK-INR och vid behov tillföra mer. Patienten kan förberedas för operation och eftersom effekten sätter in omedelbart kan ytterligare PK-koncentrat ges på operationssalen vid operationsstart om så bedöms erforderligt.

**Övrig handläggning**

Ersättningsprofylax med LMH: starta inte förrän tidigast 4–6 timmar postoperativt och när eventuell blödning är under kontroll.

**Konaktion**

Alla patienter ges också Konaktion. Om det är känt att AVK-behandlingen inte skall återstartas inom 5 dygn ges 10 mg peroralt eller i.v.

Skall AVK-behandlingen återupptas inom 2–5 dygn ges 5 mg Konaktion vid PK-INR över 3 och 2 mg vid PK-INR 1,6–3. PK-INR följs 1–2 ggr/dygn de första 3–7 dygnen. AVK-effekt kan kvarstå 2–10 dygn beroende på läkemedel: **Sintrom** (acenokumarol) 1–2 dygn, **Waran** 2–7 dygn, **Marcumar** (fenprokumon) 7–10 dygn.

Ytterligare 2–5 mg Konaktion kan behöva ges under de första dygnen om patienten inte snabbt kommer igång med att äta.

Oral behandling med Konaktion Novum lösning är att föredra (se K-vitamin avsnittet).

**Andra blodprodukter**

Erytrocytkoncentrat, färskfrusen plasma/våtplasma, trombocyt koncentrat ges efter behov och gällande riktlinjer för behandling av allvarliga blödningar.

*Akut allvarlig blödning vid AVK-behandling*

Aktuellt PK-INR	Dos vid blödning	Anmärkning/övrig behandling
över 3,0	25 E/kg	PK-prov 10 min efter avslutad injektion. Avrunda uppåt – använd hela förpackningen. Ge alltid 10 mg Konaktion i.v.
2,0–3,0	15 E /kg	
1,9–1,5	10 E /kg	
under 1,5	se övrig handläggning	

Doseringen är avsiktligt lägre än vad som föreslås i produktinformationen för att undvika överdosering. PK-INR-resultatet 10 min efter avslutad injektion visar om ytterligare 1–2 förpackningar PKK behöver ges för att nå ett PK-INR-värde lägre än 1,5.

*Reduktion av PK-INR inför urakut kirurgi*

Aktuellt PK-INR	Dos vid blödning	Anmärkning/övrig behandling
över 3,0	20 E/kg	PK-prov 10 min efter avslutad injektion. Avrunda upp eller ned och använd hela förpackningen. Konaktion: se nedan.
2,0–3,0	10–15 E /kg	
1,9–1,5	ev. en förpackning	
under 1,5	se övrig handläggning	

Doseringen är avsiktligt lägre än vad som föreslås i FASS-texten för att undvika överdosering. PK-INR-resultatet 10 min efter avslutad injektion visar om ytterligare 1–2 förpackningar PKK behöver ges för att nå PK-INR 1,5 eller lägre.

Doseringen i FASS syftar till att ge ett PK-INR lägre än 1,2.

## Referenser

1. Ansell J, Hirsh J, Poller L, et al. The Pharmacology and management of the Vitamin K antagonists: The Seventh ACCP conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:204–33.
2. Makris M, Greaves M, Phillips WS, et al. Emergency oral anticoagulation reversal: the relative efficacy of infusions of fresh frozen plasma and clotting factor concentrate. on correction of the coagulopathy. *Thromb Haemost* 1997;77:477–80.
3. Preston FE, Laidlaw ST, Sampson B et al. Rapid reversal of oral anticoagulation with warfarin by a prothrombin complex concentrate (Beriplex): efficacy and safety in 42 patients. *Br J Haematol* 2002;116:619–24.
4. Evans G, Luddington R, Baglin T. Beriplex P/N reverses severe overanticoagulation immediately and completely in patients presenting with major bleeding. *Br J Haematol* 2001;115:998–1001.
5. Yasaka M, Sakata T, Naritomi H, et al. Optimal dose of prothrombin complex concentrate for acute reversal of oral anticoagulation. *Thromb Res* 2005;115(6):455–9.
6. Cartmill M, Dolan G, Byrne JL, et al. Prothrombin complex concentrate for oral anticoagulant reversal in neurosurgical emergencies. *Br J Neurosurg* 2000;14(5):458–61.
7. Hanley J P. Warfarin Reversal. *J.Clin Patho* 2004;57:1132–9.
8. Sjöblom L, Hårdemark H-G, Lindgren A, et al. Management and Prognostic Features of Intracerebral Hemorrhage During Anticoagulant Therapy. *Stroke* 2001;32:2567–74.
9. Rådberg J, Olsson JE, Rådberg C. Prognostic parameters. *Stroke* 1991;22:571–6.
10. Yasaka M, Minematsu K, Naritomi H, et al. Predisposing factors for enlargement of intracerebral hemorrhage in patients treated with warfarin. *Thromb Haemost* 2003;89:278–83.

# Prothrombinkomplexkoncentrat och K-vitamin

## Effekter – doser – administrationssätt

*Lennart Stigendal*

### K-vitamin – bakgrund

K-vitamin (koagulationsvitamin) är nödvändigt för  $\gamma$ -karboxylering av glutamat för koagulationsfaktorerna II, VII, IX och X samt koagulationshämmarna protein-C och -S. Karboxyleringen är en förutsättning för att koagulationsfaktorer och hämmare skall kunna bindas till en reaktionsyta (oftast aktiverade trombocyter). Utebliven  $\gamma$ -karboxylering pga. K-vitaminbrist medför att koagulationsprocessen går långsammare vilket kan mätas i provrör som förlängd koagulationstid.

K1-vitamin finns i grönsaker som t.ex. spenat och broccoli och K2-vitamin i t.ex. lever, mjölk, ost mm. Tidigare har det ansetts att K-vitamin produceras av tarmbakterier men det är nu ifrågasatt (1). K-vitamin måste tillföras dagligen vare sig man äter AVK-läkemedel eller ej. Tillförs inte K-vitamin uppstår K-vitaminbrist och blödningar som vid överdos av AVK-läkemedel. Det är väsentligt att AVK-behandlade patienter får ett tillräckligt stort dagligt tillskott av K-vitamin eftersom behandlingen annars blir svårstyrd (3). Högt K-vitaminintag har visats medföra mer lättstyrd och stabil AVK-behandling än ett lågt intag (4,5). Det är följaktligen fel att ge kostrekommendationer som medför ett lågt intag av K-vitamin. Förslag att tillsätta vitamin K2 till Warfarin för att minska effekten av patientens variation i K-vitaminintag via kosten har framförts (1,3).

Förutom att tillgången på K-vitamin dosberoende bestämmer karboxyleringsgraden för ovan uppräknade koagulationsproteiner har tillgång på vitamin K2 betydelse för benbildning bl.a. via påverkan på osteoblastfunktionen (1).

AVK-läkemedel verkar genom att kompetitivt blockera enzymet Vitamin K epoxide reductas, VKOR, som är nödvändig för K-vitaminmetabolismen. Förenklat kan man säga att Waran orsakar K-vitaminbrist.

Nettoeffekten blir att koagulationsprocessen går långsammare vilket kan mätas i provrör som förlängd koagulationstid = förhöjning av PK-INR.

### Icke läkemedelsorsakad PK-INR-förhöjning som indikation för K-vitamintillförsel

K-vitamin behöver tillföras dagligen hur litet som räcker är inte känt, men normalt intag anses vara 80–120  $\mu$ g. Patienter som sjukhusvårdas och endast ges i.v. vätska under några dygn kan utveckla K-vitaminbrist som manifesterar sig som PK-INR-förhöjning. K-vitaminbrist pga. störd resorption uppträder också vid gallstas. Vid leversvikt stiger PK-INR pga. nedsatt proteinsyntes och K-vitamintillförsel är då oftast utan effekt.

### Läkemedel

**Konaktion** (fytomenadion – vitamin K1)

Beredningsformer: Tablett 10 mg, 100 st och injektionsvätska, lösning 10 mg/mL 5  $\times$  1 mL. FASS-text finns (se dock kommentaren nedan).

**Kommentar:** FASS-texten anges vara reviderad 2003 men stämmer ändå inte med internationella rekommendationer angående användning av K-vitamin (8,9). De doser som rekommenderas vid korrektion av PK-INR i samband med AVK-behandling är 1–2 mg i de flesta fall (9) och 5–10 mg vid allvarliga blödningar då AVK-behandlingen skall upphöra en period. De doser som rekommenderas i FASS-texten medför ofta att man ger onödigt hög dos av Konaktion i de situationer då man vill åstadkomma en kortvarig sänkning av PK-INR. Doser om 10 mg eller mer interfererar med inställning av AVK-behandlingen i någon vecka vilket kan öka risken för trombemboliska komplikationer. Man kan använda

injektionslösningen peroralt istället för Konaktionabletter 10 mg vilket borde framgå av FASS-texten. Företaget tillhandahåller samma lösning för peroralt bruk i 0,2 mL ampuller (= 2 mg) i bland annat Tyskland under beteckningen Konaktion MM™. Vid AK-mottagningen SU/Sahlgrenska har 0,2 mL ampuller använts på licens sedan flera år och dessutom har flera patienter på sjukhuset fått Konaktion injektionsvätska peroralt i små doser (0,1–0,2 mL) med förväntat resultat i form av sänkning av PK-INR.

## Indikationer

1. Reversering av AVK-behandling vid blödning.
2. Reversering av AVK-behandling i samband med akuta operationer.
3. Påskynda sänkning av höga PK-INR hos patienter med ökad blödningsrisk.
4. För att påskynda sänkning av PK-INR för patienter som har höga PK-INR trots två till tre dygns uppehåll med Waran.
5. Reversering inför operation på patienter som behandlas med Marcumar.
6. För att minska blödningsrisken vid verifierad Waranintoxikation.

## Administrationssätt

Konaktion ges peroralt eller i.v. Intramuskulär injektion är kontraindicerat vid höga PK-INR pga. risk för lokal blödning. Subkutan injektion har visats medföra långsammare korrektion av PK-INR än peroral tillförsel (6,7).

## Dosering av Konaktion

### 1. Reversering av AVK-behandling vid blödning.

	Konaktiondos
PK-INR 1,3–1,5	5 mg i.v. eller ev. peroralt
PK-INR > 1,5	10 mg i.v.

PK-INR kontrolleras 1–2 ggr/dygn. Ytterligare Konaktion ges vid behov. Behandlingen kompletteras med plasma och/eller protrombinkomplexkoncentrat (8). AVK-effekt kan kvarstå 2–10 dygn beroende på läkemedel: **Sintrom** (acenokumarol) 1–2 dygn, **Waran** 2–7 dygn, **Marcumar** (fenprocumon) 7–10 dygn (11).

### 2. Reversering av AVK-behandling i samband med akuta operationer.

	Konaktiondos
PK-INR 1,3–1,5	5 mg i.v. eller ev. peroralt.
PK-INR > 1,5	10 mg i.v.

Om patientens AVK-behandling skall upphöra längre tid än fem dygn ges alltid 10 mg intravenöst. PK-INR kontrolleras 1–2 ggr/dygn.

Ytterligare Konaktion ges vid behov. Behandlingen kompletteras med plasma och/eller protrombinkomplexkoncentrat (8).

AVK-effekt kan kvarstå 2–10 dygn beroende på läkemedel: **Sintrom** (acenokumarol) 1–2 dygn, **Waran** 2–7 dygn, **Marcumar** (fenprocumon) 7–10 dygn (11).

3. *Påskynda sänkning av mycket höga PK-INR-värden hos patienter med ökad blödningsrisk.*

**PK-INR > 8: Waranuppehåll och överväg tillägg av 2 mg Konaktion peroralt eller 1 mg i.v.** Högre doser medför överkorrektion. Konaktiontillförsel i låg dos minskar blödningsrisken utan att medföra överkorrektion och svårigheter med den fortsatta AVK-behandlingen (8,12,13).

Sjukhusvårdad patient som bedöms ha mycket hög blödningsrisk bör oftast göra uppehåll med Waran och ges då Konaktion 2–5 mg även vid PK-INR över 3,0.

4. *Påskynda sänkning av PK-INR för patienter som har höga PK-INR trots flera dygns uppehåll med Waran.*

Patienter som vid rutinkontroll av AVK-behandling visar sig ha PK-INR 4–8 skall göra uppehåll med AVK-behandlingen i 1–2 dygn varefter nytt prov tas. De behöver vanligen inte ges Konaktion.

Patienter som har Waranveckodos < 15 mg och ålder > 80 år behöver däremot längre uppehåll för att INR-värdet skall sjunka än patienter som är yngre och har högre veckodos (K10). Vid Waranveckodos < 10 mg kan PK-INR vara terapeutiskt trots en veckas Warankarens.

**Konaktiondos: 2 mg p.o. PK-INR-kontroll efter 2–3 dygn.**

5. *Reversering inför operation på patienter som behandlas med Marcumar.*

Marcumar har längst halveringstid av alla AVK-läkemedel. För att sänka PK-INR < 1,5 inför operation kan uppehåll över 7–10 dagar erfordras. Detta är opraktiskt för såväl patient som sjukvård.

**Doseringsförslag:** 2 mg Konaktion dagligen i tre dygn före operationen. Vid Marcumar veckodos 18 mg görs ingen dosminskning utan patienten tar oförändrad Marcumardos. Denna regim har använts praktiskt vid AK-mottagningen SU/S. Vid högre Marcumardos ges Konaktion enligt ovan men patienten gör dessutom uppehåll med Marcumar i tre dygn. Konaktiontillförsel rekommenderas i denna situation i Tyskland och Schweiz (11).

6. *För att minska blödningsrisken vid verifierad Waranintoxikation.*

Patienter som söker och uppger sig ha tagit en överdos av Waran (20–100 tabletter) observeras på sjukhus. Om patientens initiala PK-INR är normalt ges inte Konaktion. PK-INR tas med fyra timmars intervall. Om patienten inte tagit en överdos Waran stiger

PK-INR inte och har inte värdet ökat efter 12–24 timmar behöver patienten inte Konaktion. Om uppgiften är riktig kommer PK-INR att stiga > 1,5 efter 4–8 timmar och då ges 10 mg Konaktion i.v. Vid stort tablettintag upprepas dosen 1–2 gånger/dygn. Konaktionstillförelse kan behöva fortgå i flera dygn.

Att vänta med Konaktion tills PK-INR stiger är rekommenderat av giftinformationscentralen.

## Referenser

1. Stafford DW. The vitamin K Cycle. *J. Thromb Haemost* 2003;3:1873–8.
2. D'Andrea G, D'Ambrosio RL, Di Perna P, et al. A polymorphism in the VKOR C1 gene is associated with an interindividual variability in the dose-anticoagulant effect of Warfarin. *Blood* 2005;105: 645–9.
3. Schurgers LJ, Shearer MJ, Halmujak K, et al. Effect of vitamin K intake on the stability of oral anticoagulant treatment: dose response relationships in healthy subjects. *Blood* 2004;104:2682–9.
4. Booth SL, O'Brioen-Morse ME, Dallal GE, et al. Reponse of vitamin K status to different intakes and sources of phyloquinone-rich foods: comparison of younger or older adults. *Am. J Clin Nutr* 1999;70:369–77.
5. Sconce E, Khan T, Mason J, et al. Patients with unstable control have a poorer dietary intake of Vitamin K compared to patients with stable control of anticoagulation. *Thromb Haemost* 2005;93:872–5.
6. Crowther MA, Douketis JD, Schnurr T, et al. Oral Vitamin K Lowers the International Ratio More Rapidly Than Subcutaneous Vitamin K in the treatment of Warfarin-Associated Coagulopathy. *Ann Intern Med* 2002;137:251–4.
7. Dentali F, Ageno W. Management of coumarin associated coagulopathy in the non-bleeding patient: a systematic review. *Haematologia* 2004;89:857–62.
8. Ansell J, Hirsh J, Poller L, et al. The Pharmacology and management of the Vitamin K antagonists: The Seventh ACCP conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(suppl 3):204–33.
9. Hylek EM, Regan S, Go AS, et al. Clinical Predictors of Prolonged Delay in Return of the International Normalized Ratio to within the Therapeutic Range after Excessive Anticoagulation with Warfarin. *Ann intern Med* 2001;135:393–400.
10. Hylek EM, Chang Y Ch, Skates SJ, et al. Prospective Study of the Outcomes of Ambulatory Patients With Excessive Warfarin Anticoagulation. *Arch Intern Med* 2000;160:1612–7.
11. Niederer A, Wuillemin WA, de Moerloose P. Orale Antikoagulation Praktisches Vorgehen. *Schweiz Med Forum* 2001;17:426–30.
12. Watson HG, Baglin T, Laidlow ST, et al. A comparison of the efficacy and rate of reponse to oral and iv vitamin K reversal of over anticoagulation with Warfarin. *Br J Haematol* 2001;115:145–9.
13. Crowther MA, Julian J, McCarty D, et al. Treatment of Warfarin-associated coagulopathy with oral vitamin K: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;356:1551–3.

# Reversering av AVK: har plasma en plats i terapin?

Ulf Schött

## Inledning

Olika nationella konsensusrapporter skiljer sig åt hur reversering av AVK-läkemedelseffekter utförs (1–5). Olika definitioner av mild, moderat, svår och livshotande AVK-blödning försvårar jämförelser mellan olika riktlinjer. Evidensgraden i nationella och andra rekommendationer för olika behandlingar av AVK-blödning är låg, och vilar ofta på observationsstudier, medan kontrollerade studier oftast har metodologiska problem och är små (6). Skillnader i behandlingsriktlinjer kan också influeras av varierande kvalitet och tillgänglighet på både plasma och protrombinkomplexpreparat.

## Plasmakomponenter – olika typer och kvalitet

Plasmakomponenters kvalitet beror på hur de framställts (7). Ett problem vid diskussionen av plasmans kvalitet är att den hittills främst definierats utifrån halten av faktor (F) VIII och fibrinogen för att optimera koagulationspreparaten för behandlingen av hemofili A och B. Fortfarande levereras också 85 % av all svensk plasma till läkemedelsframställning (8). För behandling av patienter med hemofili A och B finns numera rekombinanta koagulationspreparat att tillgå. Vid behandling av AVK-blödningar är det viktigare att veta halten av de K-vitaminberoende koagulationsfaktorerna.

Det pågår en ständig förbättring och strävan till standardisering av plasmakomponenter avseende faktorhalt (9), virussäkerhet, minskad mängd mikroaggregat, leukocyt/lymfocytinnehåll och antigen/antikroppshalt (7). De senare åtgärderna avser att minska risken för transfusionsreaktioner. Genom Europarådets försorg sker numera årligen en kartläggning av de olika "efterbehandlingar" som görs av blodkomponenter före frisläppning till transfusion (10). Majoriteten av de svenska plasmakomponenterna är cellfattiga ("leukocytbefriade") genom dubbel centrifugering eller filtrering och leukocytinnehållet är  $< 1 \times 10^6$  per transfusionsdos. Årligen samlas data om användningen av plasma för transfusion eller läkemedelsframställning (8), men först nu kartläggs också andelen leukocytbefriade komponenter. Det finns dock ingen konsensus inom Svensk Förening för Transfusionsmedicin avseende leukocytbefriade blodkomponenter som standard. Detta gäller också internationellt och i många länder har det slutligen varit politiska beslut som drivit fram att enbart leukocytbefriade komponenter får användas till transfusion. Förfarandet kan minska olika typer av transfusionskomplikationer, men få kontrollerade studier finns, som både är negativa och positiva. Svensk Förening

för Transfusionsmedicin har tillskrivit SBU för att få en värdering av det vetenskapliga läget.

EU:s bloddirektiv 2002/98/EU med kommissionsdirektiv (11), som skulle vara införlivat i svensk lagstiftning från den 8 februari 2005, innehåller bestämmelser om s.k. hemovigilans.

Ett frivilligt hemovigilansprogram har införts av en arbetsgrupp inom svensk Förening för Transfusionsmedicin och koordineras via de regionala blodcentralerna. Programmet kallas Blodövervakning i Sverige och syftar till att kartlägga allvarliga avvikelser och transfusionsreaktioner, eftersom dessa är underrapporterade. Den första rapporten omfattar 2004 och är ännu inte publicerad. Hemovigilans för plasma finns rapporterat (12). Bland annat finns förslag på att temperatur, blodtryck, puls skall tas före, 15 minuter in under pågående transfusion och efter transfusion utöver observation av patienten för att öka rapportering av transfusionskomplikationer samt förbättra säkerheten kring transfusioner.

Innan vi diskuterar indikationer för plasma hos den AVK-behandlade patienten är det viktigt att identifiera de olika typer av plasma som finns tillgängliga i svensk sjukvård: Färskfryst plasma (FFP), färsk plasma (FP) – även kallad färsk våtplasma. Det finns även en mindre mängd plasma som har lagrats 6–42 dagar, och som inte diskuteras här. Sedan finns Octaplas, som är ett registrerat läkemedel och som är poolad och virusinaktiverad genom solvent-detergent behandling (se nedan).

Internationellt finns även PRP (Platelet Rich Plasma), Kryoprecipitat och Kryosupernatant plasma men dessa har ingen fördel vid reversering av warfarineffekter jämfört med övrig plasma då innehållet av de K-vitaminberoende koagulationsfaktorerna – FII, FVII, FIX, FX, protein C och S inte påverkas. Benämningen PRP användes även för Pathogen Reduced Plasma, som är virusinaktiverad och ibland även behandlad med sterilfilter. Octaplas är ett exempel på det senare.

## FFP

Färskfryst plasma (fresh frozen plasma i internationell litteratur) förvaras i fryst tillstånd i plastförpackningar. Infrysningen skall ske snabbt, inom cirka 45 minuter, för att uppnå minsta möjliga sänkning av faktorhaltarna. Framställningskraven finns i Handbok för Blodcentraler (13) som utges av Svensk Förening för Transfusionsmedicin. Eftersom den största delen av svensk plasma går till läkemedelsframställning följer framställningen för transfusion samma rutin. Blodcentralerna inspekteras såväl av Läkemedelsverket som läkemedels-

företagen avseende hur man uppfyller kraven. Förvaringstiden i fryst tillstånd beror på förvaringstemperaturen, och är längre vid lägre temperatur. Plasman kan förvaras flera år vid  $-70^{\circ}\text{C}$ . Under infrysnings- och tiningprocessen förlorar plasmakomponenten cirka 20 % av faktorhalten. Det är också skillnad på om FFP framställts från helblod eller via plasmaferes. Vid plasmaferes fås en lägre citrathalt i den framställda plasman vilket ger en högre halt av koagulationsfaktorer (7). Detta negeras dock i BCSH Guidelines för plasmaanvändning (4). FFP kostar mellan 380–460 SEK per enhet om cirka 270 mL.

I flera europeiska länder finns krav på sex månaders karantänförvaring av FFP för att kunna er hålla ett upprepat negativt sållningstest avseende virus före frisläppning till transfusion. Alternativt måste i dessa länder plasman genomgå en godkänd process för virusinaktivering (10).

För att ytterligare minska risken för att HCV, HBV, hiv och andra virus (Parvo B19) skall spridas, har läkemedelsindustrin infört Nuclein Acid Amplification Technology (NAT) screening på alla plasmapooler. Flera länder har infört motsvarande undersökning av alla blodkomponenter (10), vanligen genom politiska beslut. Detta skulle medföra en mycket kraftig kostnadsökning och har inte införts i Sverige eller Danmark.

Plasmapåsen och slanganslutningar kan skadas vid fryshanteringen och tiningen, vilket kan leda till bakteriell kontamination. FFP tinas oftast i vattenbad (i extrapåse), vilket tar cirka 30 minuter och det fördröjer leveransen vid blödningar som kräver omedelbar/massiv transfusion. En del universitetssjukhus har tining med varm luft eller mikrovåg som tar cirka tio minuter. Trots uppvärmningen rekommenderas att den tinade plasman ges genom blodvärmare för att motverka hypotermi (försämrade hemostas), då den rekommenderade transfusionshastigheten vid AVK-blödning är 30 mL/min (4,6,7,14). Plasman skall infunderas under fyra timmar. Fyrtimmarsgränsen gäller på grund av risken för bakterieväxt i erythrocyt/trombocyt/plasmapåsen efter uppkopplingen till patienten. Samtidigt ger en transfusion inom två timmar efter upptining den högsta halten av koagulationsfaktorer i den individuella plasman (15). Internationellt publicerade undersökningar visar på möjligheten att ha ett förråd av våtlagrad Octaplas eller tinad FFP för urakut transfusionsbehov (16,17).

## Färskplasma

Sjukhus med stor transfusionsverksamhet och/eller terapeutisk aferesverksamhet har också färskplasma, som förvaras vid  $+4^{\circ}\text{C}$  och som kan direkt levereras för transfusion. Även den transfunderas genom blodvärmare inom fyra timmar. Färskplasma har en hållbarhetstid på 14 dagar (13,18). FV och FVIII börjar minska efter sex timmar, vid 24 timmar har de minskat cirka 25 % och efter 14 dagar är de > 50 % reducerade. De K-vitaminberoende koagulationsfaktorerna

II, VII, IX och X samt protein C och S är relativt oförstörda upp till fem dygn vid detta lagringssätt. Priset är något lägre, 300–350 kr, för en enhet och volymen är densamma, cirka 270 mL.

## SD-behandlad plasma – Octaplas

Octaplas är en virusinaktiverad (SD) (Solvent Detergent; processen beskrivs inte i detalj här), poolad plasma, cellfri/cellfragmentfri genom sterilfiltrering (tar också bort parasiter och bakterier) med standardiserad halt av koagulationsfaktorer och volym. Den är både serologiskt och NAT screenad för olika virus. Octaplas är ett registrerat läkemedel. I Norge har man helt övergått till att använda denna plasma enligt avtal mellan norska staten och läkemedelsbolaget Octapharma. Den norska SD-behandlade plasman framställs enbart från inhemsk plasma. För Sverige gäller att Octaplas framställs av plasma från främst Österrike och Tyskland, länder utan BSE. Virusinaktiveringen i Octaplas tar bort Hepatit B, C och olika hiv-virus, alla lipoprotein/liposomklädda (19). Virus utan fett i sin kapsel, som Hepatit A och Parvovirus B19 kan fortsatt spridas. Risken kan teoretiskt öka för att dessa två sprids, liksom för bakteriell kontamination genom poolning av donatorplasmaenheter vid framställningen av SD-behandlad plasma. Vid varje batchframställning poolas 1000–1500 plasmaenheter. Prioner som kan leda fram till vCJD tas inte bort av SD, och inte heller vid alternativ virusinaktivering med metylenblått/ultraviolett strålning eller psoralen/vitljus strålning (20).

Octaplas behöver inte strålbehandlas för att motverka graft-versus-host reaktioner.

Octapharma hävdar att Octaplas är en säker produkt (19) och att inte något fall av spridning av hepatit A eller Parvovirus finns registrerat men sjukdomssymtomen blir inte alltid igenkända (21). Detta åstadkommes genom att plasman som användes har tillräckligt höga antikroppstitrar mot hepatit A och Parvovirus samt att NAT-testning av givarplasman minskar risken för viruskontamination vid plasma-poolning. Octaplas är helt leukocytfri och bakteriefri och förvaras i dubbelplastpåse och kan lagras upp till fyra år med en rekommenderad lagringstemperatur på  $18^{\circ}\text{C}$ . Flera studier har visat mindre frekvens av transfusionsreaktioner (4,6,7,12). Kostnaden är högre, cirka 680 kr, för en volym på 200 mL.

Virusinaktiveringen sänker faktorhalten av flera koagulationsfaktorer, men vid jämförelse med FFP har ingen skillnad på blödning eller på koagulationsmarkörer setts (6,22).

En studie har noterat ökat behov av SD-plasma vid massiv transfusion (6). I USA användes tidigare en SD-plasma (PLAS+SD) framställd ur större plasmapooler på 1500 enheter som tog längre tid att processa – med lägre halter av både koagulationsfaktorer och hämmare framför allt protein S, och flera rapporter om ökade tromboskomplikationer (7,23). I den

USA-framställda SD-plasman var även citrathalten lägre, vilket kan ha bidragit till koagulationsfaktoraktivering med lägre halt av protein S. Även sänkt halt av plasminhämmare har lett till rekommendationer att använda aprotinin (Trasyolol) vid t.ex. leverkirurgi (6). I Octaplas är protein S inte lika mycket sänkt, men det finns rapporter om ökad trombostendens vid dess användning (23), medan andra förnekar riskerna med de sänkta protein S/plasmin-hämmarnivåerna (24). Även en ökad halt av aktiverad F VII (VIIa) kan mätas i SD-behandlad plasma, betydelsen av detta är oklart (24). Det finns också en kritisk artikel med hälsoekonomiska beräkningar på nyttan av att använda virusinaktiverad plasma (25).

En minskad frekvens av TRALI (Transfusion Related Lung Injury) ses vid Octaplas-användning jämfört med standardplasma (26). Detta beror troligen på en sänkt halt av granulocyt-specifika och HLA-antikroppar i Octaplas genom poolningsförfarandet. I flera studier har en stark koppling till dessa antikroppar i transfunderad FFP och TRALI noterats (27). Patofysiologin vid TRALI är dock fortfarande oklar (4). Frekvensen ligger mellan 1/5000–1/10000 plasmatransfusioner. TRALI beskrivs ibland i komplexa förlopp, där differentialdiagnos innefattar ARDS, övervåtskning etc. TRALI har varierande mortalitet, men måste anses som en av de svåraste transfusionskomplikationerna (28). Troligtvis har patientens övriga sjukvårdspanorama inverkan på mortaliteten och morbiditeten. Snabbt tillfrisknande efter oftast övergående respiratorvård på 24 timmar finns rapporterade hos i övrigt friska patienter efter TRALI.

Ett alternativt sätt att minska TRALI är att som blodgivare exkludera kvinnor som fött flera barn, speciellt de som dessutom fått blodtransfusioner (det senare gäller även män, deras antikroppar verkar vara mindre aggressiva), då dessa kan ha höga titrar av ovanstående antikroppar (4). Det saknas konsensus om ett sådant förfarande inom Svensk Transfusionsmedicin, men förfarandet har införts på blodcentraler i Storbritannien (29).

Vid många svenska blodcentraler testar man däremot mot ovanstående antikroppar i plasmaferesplasma från plasmagivare som fått flera barn eller transfunderats.

Fortfarande används Octaplas enbart sporadiskt i Sverige, som alternativ vid allvarlig transfusionsreaktion på FFP eller FP. Octaplas användes också vid plasmaferes för TTP (trombotisk trombocytopen purpura) patienter på flera kliniker i Sverige. Nyttan av patogeninaktiverad respektive leukocytbefriad plasma kan diskuteras om det samtidigt används icke patogeninaktiverade eller leukocytbefriade blodkomponenter som trombocyter eller erytrocytkoncentrat. Socialstyrelsen har i början av 1990-talet granskat frågan om solvent-detergent behandling respektive karantänlagring av plasma och bedömde då åtgärderna som icke kostnadseffektiva, men någon publicerat

beslut finns inte. Svensk förening för Transfusionsmedicin har även i denna fråga vänt sig till SBU för en bedömning.

## K-vitamin i stället för plasma!

K-vitamin – Konakion, glöms ofta bort i den akuta situationen. Effekten på PK-INR börjar synas först efter en till tre timmar (efter intravenös injektion, längre tid för peroral tillförsel). Tidigt insatt K-vitaminbehandling, företrädesvis intravenöst vid svåra, livshotande blödningar minskar behovet av fortsatt korrigeringsbehov med faktorkoncentrat/plasma (20,30–40). Även fortsatta, titrerade doser av K-vitamin kan minska behovet av plasma/faktorkoncentrat idet fortsatta vårdförloppet.

K-vitamin som förstahandsval och tidigt insatt, gäller även för patienten som inkommer med mindre blödning av icke livshotande karaktär, eller t.ex. vid höftfraktur där frakturkirurgi kan vänta något dygn. Ofullständig INR-reversering på grund av icke optimal K-vitamin dos kan fördröja operationen (jag har sett fall fördröjas ytterligare 2–3 dygn!). Att bara fylla på med upprepade doser plasma (dessutom oftast i för små doser!) för INR-optimering är inte optimalt och kan då behöva upprepas så ofta som var sjätte timme beroende på de olika koagulationsfaktorernas halveringstider.

Det förekommer att patienter som inkommer under jourtid läggs in på avd utan någon åtgärd för att reversera warfarin. Vid nästa dags rond noteras detta, varvid olika doser K-vitamin och/eller olika doser plasma – oftast 1–2 enheter plasma ordinerar. Det händer att ordinationen för reversering istället görs av anestesiläkaren per telefon utan att ha sett patienten, bedömt kroppsvikt eller kardiopulmonell status med risk för utlösande av lungödem pga. volymsöverbelastning. Liknande scenarion kan ses vid gastrointestinala blödningar hos warfarinbehandlade patienter, med kraftigt ökat behov av blodprodukter.

## Faktorkoncentrat vid allvarlig AVK-blödning – inte plasma

Vid intracerebral blödning skall inte plasma användas utan protrombinkomplexkoncentrat (PKK) alternativt faktor VII-koncentrat utöver K-vitamin enligt ovan (37,38,41,42). Dessa koncentrat minskar morbiditet och mortalitet vid intracerebrala blödningar. Vid annan allvarlig blödning (behov av kirurgisk intervention, blodtransfusion, chock) skall PKK ges snabbt, i tillräcklig dos och vid behov upprepas efter halveringstider (sex timmar) och enligt upprepade koagulationsmonitoreringar med APTT, INR, och vid större blödningar, trombocytantal och fibrinogen. Plasma återställer sämre FIX, men även de andra K-vitaminberoende koagulationsfaktorerna jämfört med faktorkoncentrat (2,4,34).

Fördelen vid allvarliga blödningar är att PKK/VIIa kan ges snabbt 10–15 min; för FFP behövs en till två

timmar för blodprovstagnning, blodgruppering/bas-test och tining av FFP. PKK är inte helt virussäkra, även om den sista generationen är klart bättre än tidigare (43). Idag finns det bara ett registrerat PKK i Sverige, Ocplex.

### När skall då plasma användas vid warfarinblödning?

Det finns en utbredd användning av plasma nationellt och internationellt som inte överensstämmer med nationella riktlinjer (4,5,44,45). Det gäller även användningen av plasma för reversering av antikoagulationseffekter av warfarin. Stickprov visar att upp till 30 % av plasman som transfunderas utanför operationsrummen används för detta ändamål (46). Det finns inga data från Sverige. BCSH rekommenderar i det senaste konsensusprogrammet (4), att plasma inte skall användas vid reversering av AVK vid *allvarlig* blödning, vilket andra nationella program inte gör (5). ACCP är ännu tydligare och tycker inte plasma alls skall användas vid AVK-blödningar (1). Efterlevnaden av olika guidelines är dålig. Olika försök att förbättra detta med utbildning och feedback har varit mindre effektiva än distinkta blodproduktsbeställningslappar där krav om signering, labprover och triggernivåinformation för plasma angetts (44,47).

Plasma används ofta i dessa samband som komplement till faktorkoncentratbehandlingen och som ett sätt att minimera dilutionskoagulopati vid större blödning. Faktorkoncentrat finns inte alltid tillgängligt och då kan plasma behövas (2,4).

Det finns rekommendationer att kombinera plasma med vissa PKK, och de senare kan skilja sig i sammansättningen av faktor II, VII, IX och X. Till exempel har Prothrombinex-HT som används i Australien låga nivåer av FVII (3). Plasman skulle då täcka upp för en icke optimal sammansättning av faktorkoncentratet alternativt göra det billigare genom att inte så mycket av faktorkoncentratet (dyrt) skulle behövas.

Vid trauma eller större kirurgi på warfarinbehandlade patienter, kan dessutom en disseminerad intravaskulär koagulopati (DIC) accentuera blödningen och kräva ytterligare plasmatillförsel alternativt faktorkoncentratbehandling. Moderna PKK är balanserade med koagulationshämmare (antitrombin, protein C och heparin) för att motverka inducering av DIC, vilket tidigare var beskrivet för förra generationens faktor IX-koncentrat som användes som antidot mot warfarin, t.ex. Preconativ (48). Stor försiktighet med PKK på dessa patienter anmodas fortfarande liksom vid sviktande lever pga. ökad risk för DIC accentuerad/inducering och tromboskomplikationer (36,43). Plasma rekommenderas oftare som enda terapi i dessa situationer (1–5).

Det behövs minst en höjning av faktornivåerna till 30 IU/mL (10–15 IU/mL finns angivet för FVII). Detta kan vara svårt att uppnå med standarddos 10–15 mL/kg plasma, dvs. cirka 1 L plasma (4 enh)

på vuxenpatient, som ofta rekommenderas både vid generell blödning med förlängda APTT/INR och vid normalisering av INR vid AVK-blödning. Inte ens 30 mL/kg kan vara tillräckligt, när de enskilda FII, FVII, FIX och FX mäts utöver INR för enskilda patienter (49). Plasma kan också användas för att optimera hämmarna AT, protein C och S, men det behövs protrombinfragment F1 + F2 och trombingenerationstest för att testa nyttan av detta (36,50).

Plasma skall ges snabbt 30 mL/kg för att uppnå adekvat normalisering av PK-INR och koagulationsfaktorhalter (4). Risken för volymsöverbastning, citratbiverkan utöver risker med olika transfusionsreaktioner är uppenbara. Observera att den dos på 5–8 mL/kg plasma som ibland omnämns vid AVK-behandling, syftar till reversering av supranormala INR utan blödning och vid terapeutiska INR och vid mindre blödningar (4) – plasma bör inte användas här utan Konaktion och låg dos faktorkoncentrat i första hand (1).

### Monitoreringsproblem

PK-INR har tyvärr låg sensitivitet och specificitet för att förutsäga kirurgisk blödningsrisk (51) och för monitorering av plasma och koagulationsfaktorterapi. Patienter kan blöda trots normaliserat INR, vilket dock i huvudsak beror på att INR är ett för okänsligt test att predicera blödningsrisk och monitorera de enskilda K-vitaminberoende koagulationsfaktorerna, speciellt FII, och FX, och inte alls FIX (se nedan). De olika K-vitaminberoende leverproducerade koagulationsfaktorerna har olika halveringstider. APTT kan vara förlängt därför att normaliseringen av FIX släpar efter (mycket längre halveringstid än FVII). Faktor VII påverkar INR-testet mer än de övriga faktorerna, som fortfarande kan vara låga trots sänkt INR.

Även APTT har låg specificitet och sensitivitet för perioperativ blödning (51). Det behöver också diskuteras om PK/INR skall vara helt normaliserat, dvs. < 1,2 eller om det räcker med < 1,5. En patient finns beskriven (43) som fick 30 enh plasma under ett försök att pressa INR till 1,0, trots att INR sjönk under 1,3 efter de tre första plasman! Detta måste diskuteras utifrån blödningslokalisering, risker med reblödning, och även trombosrisker, då det lägre INR-värdet kan leda till potentiell överkorrektur.

APTT-reagenser skiljer sig mellan sjukhus och försvårar rådgivning för Koagulationsjourerna.

Lupusantikoagulans kan förlänga både APTT och INR och försvåra monitorering av warfarinreversering. Vissa AVK-behandlade patienter kan ha kraftigt förlängd APTT-tid som ett tecken på genetisk polymorfism drabbande FIX med mycket låga FIX-nivåer – detta upptäckts inte om enbart INR monitoreras (52). Andra genetiska polymorfismer kan öka respektive minska svaret på warfarin respektive behandling av blödningskomplikation (53).

Obs, att vid stora blödningar kan HB/EVF sjunka och detta påverkar citratmängden i blodprov, lägre halt citrat för större plasmadel, vilket ger falskt för låga INR/APTT, de mäts också vid 37°C och återspeglar inte hypotermieffekter på hemostas. Citrathalter kan skilja sig i olika blodprovtagningsrör och även dålig fyllnad av rören vid provtagningen kan påverka INR.

En del av patienterna får heparin eller lågmolekylära hepariner perioperativt eller som tromboemboliskydd och dessa kan också påverka testen. Flera trombocythämmande läkemedel som ASA, NSAID och nyare antikoagulantia kan fortsätta blödningen hos de Waranbehandlade patienterna, även efter INR-normalisering. Dessa läkemedel påverkar inte rutinkoagulationstesten. Användandet av bedside trombelastografi och andra POC (Point Of Care) test har föreslagits (4), men de är dåligt dokumenterade för monitorering av PKK. Speciella tissuefactor aktiverade kyvetter behövs troligen, precis som vid monitorering av NovoSeven med trombelastografi (54).

## Rekommendationer för plasma vid AVK-blödning

- Plasma skall inte användas för att sänka höga INR utan blödning eller som profylax mot hotande blödning och höga INR. Här skall K-vitamin användas.
- PKK skall användas som förstavalsterapi vid allvarlig blödning, t.ex. intracerebrala, inte plasma.
- Plasma ges som tillägg till PKK vid stora blödningar för att motverka dilutionskoagulopati och erbjuda volym.
- Plasma skall inte ges istället för K-vitamin på patienter med otillräcklig INR-sänkning vid elektiv kirurgi. Kontroll av INR kvällen före operation görs och vid behov ges Konaktion. En del nationella guidelines rekommenderar att operationen stryks till INR normaliserats.
- Vid behov av snabbare INR-korrektion vid akutkirurgi kan plasma alternativt PKK ges i tillägg till K-vitamin.

Plasma kan ges som tillägg till eller istället för PKK för att balansera risken för DIC/trombosutveckling i vissa kliniska situationer.

INR/APTT är inte optimala test vid behandling av AVK-blödning, var vaksam på otillräcklig klinisk effekt trots normaliserade INR/APTT.

## Referenser

1. Ansell J, et al. The Pharmacology and management of the vitamin K antagonists. The Seventh ACCP conference on anti-thrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004;126:204-33.
2. BCSH. Guidelines on oral anticoagulation:third edition. *Br J Haematol* 1998;101:374-87.
3. Baker RI, et al. Warfarin reversal: consensus guidelines, on behalf of the Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. *MJA* 2004;181:492-7.

4. BCSH. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Haematol* 2004;126:11-28.
5. The American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy. Practice guidelines for blood component therapy. *Anesthesiology* 1996;84:732-47.
6. Stanworth SJ, et al. Is fresh frozen plasma clinically effective? A systematic review of randomized controlled trials. *Br J Haematol* 2004;126:139-52.
7. Hellstern P, Aubelt H. Manufacture and composition of fresh frozen plasma and virus-inactivated therapeutic plasma preparations: correlation between composition and therapeutic efficacy. *Thromb Res* 2002;107:3-8.
8. Kartläggning av Sveriges blodförsörjning 2003. Available at <http://www.Socialstyrelsen.se/publicerat/>
9. Commission Directive 2004/33/EC of 22 March 2004 implementing Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council as regards certain technical requirements for blood and blood components. *OJ L* 91, 30.3.2004, p25.
10. Van der Poel C, Jansen M. Report. The collection, testing and use of blood and blood products in Europe in 2003. Available at: [http://www.coe.int/T/E/Social\\_Cohesion/Health/Activities/Blood\\_transfusion](http://www.coe.int/T/E/Social_Cohesion/Health/Activities/Blood_transfusion).
11. Commission Directive 2005/61/EG av den 30 september 2005 om genomförande av Europaparlamentets och rådets direktiv 2002/98/EG i fråga om krav på spårbarhet och rapportering av allvarliga biverkningar och avvikande händelser.
12. Baudoux E, et al. Hemovigilance: Clinical tolerance of solvent-detergent treated plasma. *Vox Sang* 1998;74 (Suppl 1):237-9.
13. Svensk Förening för Transfusionsmedicin: Handbok för Blodcentraler. Kap 4 Komponentframställning.
14. Hellstern P, et al. Practical guidelines for the clinical use of plasma. *Thromb Res* 2002;107:53-7.
15. Nilsson L, et al. Shelf-life of bank blood and stored plasma with special reference to coagulation factors. *Transfusion* 1983;23:377-81.
16. Socialstyrelsens allmänna råd (SOSFS 1991: 14) om ersättning av blodförluster.
17. Buchta C, et al. Stability of coagulation factors in thawed, solvent/detergent-treated plasma during storage at 4°C for 6 days. *Vox Sang* 2004;87:182-6.
18. Johansson PI, et al. Transfusion practice in massively bleeding patients: time for a change? *Vox Sang* 2005;89:92-6.
19. Report from the Symposium Octaplas® - A new alternative in transfusion medicine. Stockholm, May 7, 2004 (Octapharma Nordic, [www.octapharma.com](http://www.octapharma.com)).
20. Hambleton J, et al. Pharmacokinetic study of FFP photochemically treated with amotosalen (S-59) and UV light compared to FFP in healthy volunteers anticoagulated with warfarin. *Transfusion* 2002;42:1302-7.
21. Brolden K, et al. Parvovirus B19-infektion – en lömsk kameleont. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2000;120:455-8.
22. Lerner RG, et al. Evaluation of SD-treated plasma in patients with a prolonged prothrombin time. *Vox Sang* 2000;79:161-7.
23. Yarranton H, et al. Venous thromboembolism associated with the management of acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2003;121:778-5.
24. Beeck H, Hellstern P. In vitro characterization of solvent/detergent-treated plasma and of quarantine fresh frozen plasma. *Vox sang* 1998;74(Suppl 1):219-23.
25. Pereira A. Cost-effectiveness of transfusing virus-inactivated plasma instead of standard plasma. *Transfusion* 1999;39:479-87.
26. Blood Products Advisory Committee. Committee update: TRALI. In: 80<sup>th</sup> meeting. Rockville (MD): Center for Biologics Evaluation and research (CBER), Food and Drug Administration; 2004 (accessed 2005 Mar 3). Available from: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/transcripts/2004-4057t1.DOC>
27. Stainsby D, et al. Serious hazards of transfusion: annual report 2003. Manchester: SHOT Office;2004. Available from: <http://www.shotuk.org/SHOT%20Report%202003.pdf>

28. Weibert KE, Blajchman MA. Transfusion-related acute lung injury. *Transfuse Med Rev* 2003;17:252–62.
29. UK bans female plasma in production of FFP. *AABB Newslett* 2003 dec 5.
30. Hanley JP. Warfarin reversal. *J Clin Pathol* 2004;57:1132–9.
31. Makris M. Management of excessive anticoagulation or bleeding. *Semin Vasc Med* 2003;3:279–84.
32. Haverkamp D, et al. The use of specific antidotes as a response to bleeding complications during anticoagulant therapy for venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2003;1:69–73.
33. Hanley JP. Warfarin reversal. *J Clin Pathol* 2004;57:1132–9.
34. Makris M, Watson HG. The management of coumarin-induced over-anticoagulation. *Br J Haematol* 2001;114:271–80.
35. Isbister GK, et al. Recommendations for the management of over-anticoagulation with warfarin. *Emerg Med* 2001;13:469–71.
36. Warkentin TE, Crowther MA. Reversing anticoagulants both old and new. *Can J Anesth* 2002;49:11–25.
37. Cruickshank J, et al. Warfarin toxicity in the emergency department: recommendations for management. *Emerg Med* 2001;13:91–7.
38. Makris M, et al. Emergency oral anticoagulant reversal: the relative efficacy of infusions of fresh frozen plasma and clotting factor concentrate on correction of the coagulopathy. *Thromb Haemost* 1997;77:477–80.
39. Bussey HI. Editorial. Managing excessive warfarin anticoagulation. *Ann Int Med* 2001;135:460–2.
40. Williamson LM. Correcting Hemostasis. *Vox Sang* 2004;87:51–7.
41. Fredriksson K, et al. Emergency reversal of anticoagulation after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1992;23:972–7.
42. Cartmill M, et al. Prothrombin complex concentrate for oral anticoagulant reversal in neurosurgical emergencies. *Br J Neurosurg* 2000;14:458–61.
43. Lubetsky A, et al. Efficacy and safety of a prothrombin complex concentrate (Octaplex®) for rapid reversal of oral anticoagulation. *Thromb Res* 2004;113:371–8.
44. Cheng G, et al. The effects of a self-educating blood component request form and enforcements of transfusion on FFP and platelet usage. *Clin Lab Haem* 1996;18:83–7.
45. Schofield W, et al. Appropriateness of platelet, fresh frozen plasma and cryoprecipitate transfusion in New South Wales public hospitals. *MJA* 2003;178:117–21.
46. Dzik W, Rao A. Why do physicians request fresh frozen plasma? *Transfusion* 2004;44:1393.
47. Hui C-H, et al. Clinical audit of the use of fresh frozen plasma and platelets in a tertiary teaching hospital and the impact of a new transfusion request form. *Intern Med J* 2005;35:283–8.
48. Lusher JM. Thrombogenicity associated with factor IX complex concentrates. *Semin Hematol* 1991;28:3–5.
49. Chowdhury, et al. Efficacy of standard dose and 30 ml/kg fresh frozen plasma in correcting laboratory parameters of haemostasis in critically ill patients. *Br J Haematol* 2004;125:1365–2141.
50. Hyttiäinen S, et al. Fresh frozen plasma reduces thrombin formation in newborn infants. *J Thromb Haemost* 2003;1:1189–94.
51. Segal JB, Dzik WH. Paucity of studies to support that abnormal coagulation test results predict bleeding in the setting of invasive procedures: an evidence-based review. *Transfusion* 2005;45:1413–25.
52. Baker P, et al. ALA-10 mutation in the factor IX propeptide and hemorrhage in a patient with warfarin. *Br J Haematol* 2000;108:663.
53. Reider MJ, et al. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. *N Engl J Med* 2005;352:2285–93.
54. Engström M, Rheinstrup P, Schött U. Thromboelastographic In Vitro Evaluation of the Effects of Recombinant Factor VIIa on Dilutional Coagulopathy. *BMC Blood Disorders* 2005, 5:3 [http:// www.biomed-central.com/](http://www.biomed-central.com/)

## Aktiverad faktor VII (FVIIa)

Erik Berntorp

Koagulationsfaktor VII (FVII) syntetiseras i levern och tillhör de s.k. K-vitaminberoende koagulationsfaktorerna i likhet med faktor II (trombin), IX, X samt koagulationshämmarna protein S och C. FVII i sin aktiverade form (FVIIa) utgör endast cirka 1 % av cirkulerande FVII och är enzymatiskt inaktivt tills den bildar komplex med vävnadsfaktorn (tissue factor). Aktiveringen av koagulationen *in-vivo* anses huvudsakligen ske via de komplex som bildas mellan tissue factor, FVIIa och kalcium. Tissue factor exponeras mot blodbanan i samband med exempelvis trauma eller inflammation.

Rekombinant FVIIa (registrerat under namnet NovoSeven, Novo Nordisk) togs ursprungligen fram för akut behandling av blödningar vid blödarsjuka komplicerade av antikroppar mot koagulationsfaktor VIII eller IX. Den första hemofilpatienten behandlades 1988 och produkten registrerades 1996. Faktor VIIa tillverkas med hjälp av rekombinant DNA-teknik och produceras i njurceller från hamster. Rekombinant FVIIa kan aktivera faktor X oberoende av faktor VIII och faktor IX och kan därvid ge trombinbildning med en accelererad trombocyt- och koagulationsaktivering. NovoSeven har även registrerats för kongenital FVII-brist samt för Glanzmans trombasteni komplicerat med antikroppar. NovoSeven har provats vid en rad andra blödningstillstånd, såväl kongenitala som förvärvade (1), däribland för reversering av K-vitaminantagonister såsom warfarin. Traditionellt reverseras warfarin på två olika principella sätt, nämligen antingen genom att ge antidoten K-vitamin så att levern börjar producera karboxyletrade funktionsdugliga K-vitaminberoende faktorer eller genom att man tillför intakta K-vitaminberoende faktorer med plasma eller protrombinkomplexkoncentrat. Den förra metoden har en långsamt insättande effekt och är inte användbar vid katastrofala blödningar då den senare metoden måste användas. I praktiken bör båda principerna tillämpas. I och med att medvetenheten om blodsmitta med plasmaderiverade produkter blivit allt starkare har det fallit sig naturligt att studera effekterna av rekombinant FVIIa i dessa sammanhang eftersom denna produkt inte innehåller human äggvita och därmed inte medför risk för transmission av potentiella agens från blod såsom virus, prioner eller okända patogena ämnen.

### Rekombinant faktor VIIa och vitamin K-antagonister

#### Djurexperimentella data

Diness och medarbetare (2) behandlade råttor med warfarin. En dos warfarin sänkte faktor X-nivån till omkring 10 % och två doser till mindre än 5 %. Pro-

trombintiden och rättsvansblödningstestet förlängdes. Rekombinant faktor VIIa 50 eller 250 µg/kg givet intravenöst normaliserade protrombintiden efter en warfarindos och dosen 250 µg/kg normaliserade även rättsvansblödningstestet. Råttor som behandlades med två doser warfarin svarade mer varierande på FVIIa-behandlingen, men resultaten var så hoppfulla att man ansåg det var motiverat med humanstudier.

### Humanstudier

Studierna inskränker sig till en randomiserad, dubbelblind studie på friska frivilliga (n= 28) samt till flera fallbeskrivningar. Erhardtson och medarbetare (3) utvärderade effekten av rekombinant faktor VIIa givet i doserna 5, 10, 20, 40, 80, 120, 160, 240 och 320 µg/kg intravenöst. 5 µg/kg normaliserade INR i 12 timmar och doser över 120 µg/kg i 24 timmar. En dosberoende ökning av faktor VII:C (mätt på allt aktiverbart faktor VII dvs. såväl VIIa som zymogenet VII) observerades och bara i 5 µg/kg gruppen nåddes preinjektionsnivån av faktor VII:C på 0,14 IE/mL (median) igen efter 12 timmar. När de större doserna, dvs. mer än 5 µg/kg hade givits så kvarstannade faktor VII:C på en högre nivå än före behandlingen, längre än 12 timmar. Inga tecken på systemisk koagulationsaktivering sågs. Analys av enskilda koagulationsfaktorer vid INR-nivåer över 2 visade att FVII var den K-vitaminberoende koagulationsfaktor som sjönk mest under warfarinbehandlingen, dvs. sänkningen var mera uttalad än för faktor IX och faktor X som även mättes.

### Fallbeskrivningar

Rekombinant FVIIa har använts i samband med blödningar hos patienter behandlade med warfarin, dels näsblödning dels intrakraniella blödningar och blödningar i spinalkanalen.

I en rapport från vårt eget sjukhus (4) har vi beskrivit en 63-årig kvinna som behandlades med warfarin pga. venös tromboembolism. Patienten drabbades av näs- och munblödning. 79,5 µg/kg kroppsvikt rekombinant FVIIa infunderades över en 10-minutersperiod. Blödningen stannade efter 6–7 minuter. Vid efterföljande undersökning traumatiserades området av misstag och blödningen startade igen efter 20 minuter. En andra dos NovoSeven gavs med omedelbar effekt på blödningen.

Protrombintiden förkortades även om den inte nådde normaliserad nivå och INR sjönk från 2,9 till 1,4. FVII:C ökade till hög nivå, men man såg även en ökning av faktor V, IX och X (uppmätta funktionellt). Fibrinogennivåer och trombocytantal förblev konstanta. Konklusionen från detta fall var att FVIIa hade en prompt effekt på blödningen och att inga bi-

verkningar sågs. De ökningarna sågs av faktor V, IX och X har tidigare noterats i studien av Erhardtson et al. (3) och är sannolikt beroende på det kraftiga överskottet av FVIIa i närvaro av tillsatt tromboplastin eller fosfolipider till analysystemet *in vitro*.

Det finns åtminstone tre rapporter avseende FVIIa för reversering av warfarinrelaterade intrakraniella blödningar. Veshchev et al. (5) rapporterade ett fall med akut subduralblödning som behövde akut neurokirurgisk åtgärd. Patienten hade INR 6,39 och erhöll en dos FVIIa 120 µg/kg varefter kraniotomi och evakuering av hematomet genast utfördes. Hemostasen var god och koagulationstestet taget två timmar efter injektionen visade INR 1,25 och värdet kvarstod vid denna nivå i ytterligare 14 timmar. Författarna konkluderade att FVIIa gav en snabb korrektion av koagulationen så att en neurokirurgisk åtgärd kunde göras på ett säkert sätt och utan nämnvärt dröjsmål. Lin och kollegor (6) rapporterar två patienter med blödningar i spinalkanalerna och två med akuta subduralhematom. Patienternas INR-värden varierade från 1,9–5,6. De hade i övrigt normal koagulationsscreening. De behandlades med FVIIa 16–22 µg/kg kroppsvikt. Dessutom erhöll de färskfrusen plasma (dos ej angiven). Två patienter fick två peroperativa doser FVIIa, de andra fick en dos innan operation. INR-värdena normaliserades inom två timmar efter administration av FVIIa i alla patienter. Man såg inga tromboemboliska komplikationer och den operationsbetingade blödningen var mindre än 100 mL. Författarna konkluderar att FVIIa kan vara säkert och effektivt som initial hemostatisk åtgärd om man snabbt vill reversera warfarin hos patienter som behöver akut neurokirurgisk intervention.

Sørensen et al. (7) rapporterar sju fall med CNS-blödningar där FVIIa används. INR-värdena vid behandlingarna varierar från 1,7–6,6 och 10 minuter efter en dos FVIIa 10–40 µg/kg var alla INR-värden under eller lika med 1,5. Sex patienter genomgick dränering av hematomet och alla patienter överlevde. Man såg inga biokemiska tecken på koagulationsaktivering och inga tromboemboliska komplikationer noterades. Sørensen et al. gjorde även tromboelastografiska studier på 25 patienter som behandlas med vitamin K-ntagonister med INR-värden 1,7–4,3. De kunde då se förlängda initieringsfaser och minskad propagation av clotformationen. Tillsats av FVIIa *ex vivo* till blodet från sex patienter medförde en tydlig reduktion av den förlängda initieringsfasen med varierande förändringar i den maximala hastigheten för clotformeringen. Författarna konkluderar att de kliniska data och de tromboelastografiska studierna stödjer antagandet att FVIIa skulle kunna vara användbart för reversering av antivitamin K-behandling och ersätta färskfrusen plasma eller protrombinkomplexkoncentrat.

## Sammanfattande kommentar

Det finns ett stort behov av att akut kunna reversera warfarineffekten hos patienter som drabbas av allvarliga blödningar eller är i behov av akut kirurgisk intervention. Vid denna typ av reversering är K-vitamin alltför långsamt. Färskfrusen plasma är inte heller ett snabbt alternativ och detta såväl som protrombinkomplexkoncentrat innehåller humanplasma och potentiella (om än tämligen teoretiska) risker för blodsmitta. Därför kan det finnas skäl för att söka efter andra typer av produkter för att reversera warfarineffekten. Faktor VIIa är ett alternativ som torde vara helt säkert avseende blodsmitta. Risken för tromboemboliska komplikationer är sannolikt mycket låg även om det är svårt att värdera i den typ av patientmaterial som AVK-behandling representerar och nuvarande erfarenhet är sparsam. När det gäller själva effektiviteten hos FVIIa att reversera warfarin så ser det ut som om effekten på INR är bra och dosberoende. Man skall dock komma ihåg att det endast är faktor VII som påverkas och inte de andra involverade faktorerna nämligen trombin, IX och X. Inte minst pga. det faktum att faktor VII har betydligt kortare halveringstid än de andra faktorerna så kan man fråga sig om INR-reverseringen blir fullgod sett på ett antal timmars sikt. En fördel kan vara att FVIIa aktiverar FX dvs. ger hemostatisk effekt även enligt annan mekanism än att bara ersätta den av warfarinpåverkan defekta FVII-molekylen. Den vetenskapliga bakgrunden bygger bara på några få kasuistikfall i form av blödningar i centrala nervsystemet och näs-/munhåleblödning. Resultaten av kasuistikerna är uppmuntrande och nya studier av FVIIa vid cerebral hemorragi (8) (ej vid warfarinbehandling) kan stödja ett antagande att FVIIa, tidigt insatt, kan vara förstahandsbehandling vid warfarininducerad hjärnblödning. Innan FVIIa börjar användas såsom behandling vid warfarinrelaterade blödningar måste välgjorda studier utföras så att vetenskapligt korrekt underlag för denna typ av behandling erhålles.

## Referenser

1. Hedner U. NovoSeven as a universal haemostatic agent. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000;11(Suppl 1):107–11.
2. Diness V, Lund-Hansen T, Hedner U. Effect of recombinant human FVIIa on warfarin-induced bleeding in rats. *Thromb Res* 1990;59(6):921–9.
3. Erhardtson E, Nony P, Dechavanne M, et al. The effect of recombinant factor VIIa (NovoSeven) in healthy volunteers receiving acenocoumarol to an International Normalized Ratio above 2,0. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998;9(8):741–8.
4. Berntorp E, Stigendal L, Lethagen S, et al. NovoSeven n warfarin-treated patients. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000;11(Suppl 1):113–5.
5. Veshchev I, Elran H, Salame K. Recombinant coagulation factor VIIa for rapid preoperative correction of warfarin-related coagulopathy in patients with acute subdural hematoma. *Med Sci Monit* 2002;8(12):98–100.

6. Lin J, Hanigan WC, Tarantino M, et al. The use of recombinant activated factor VII to reverse warfarin-induced anticoagulation in patients with hemorrhages in the central nervous system: preliminary findings. *J Neurosurg* 2003;98(4):737–40.
7. Sørensen B, Johansen P, Nielsen GL, et al. Reversal of the International Normalized Ratio with recombinant activated factor VII in central nervous system bleeding during warfarin thromboprophylaxis: clinical and biochemical aspects. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003;14(5):469–77.
8. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, et al. Recombinant activated factor VII intracerebral hemorrhage trial investigators. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Eng J Med* 2005;352(8):777–85.