

KLINISK ÖVERSIKT

Protrombin-komplex-koncentrat bra vid warfarin-blödning

Ger snabb reversering – plasma bör undvikas



ANDERS SJÄLANDER, docent, överläkare, medicinkliniken, Sundsvalls sjukhus
Anders.Sjalander@LVN.se

ERIK BERTORP, professor, överläkare

PETER J SVENSSON, docent, överläkare; de båda sistnämnda Koagulationscentrum, Universitetssjukhuset MAS, Malmö

I dag behandlas ca 1,5 procent av befolkningen med warfarin [1]. Andelen växer eftersom vi i enlighet med nya nationella riktlinjer ger warfarin till allt fler patienter med förmaksflimmer [2]. Behandling med warfarin innebär en risk för blödningar, där intrakraniella blödningar är de mest fruktade. Det är av stor vikt att riskvärdera och följa upp varje patient så att nyttan av warfarinbehandlingen överväger risken för allvarlig blödning [3].

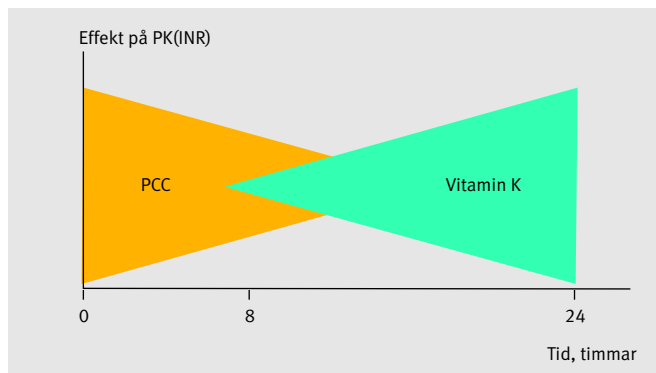
När en blödning inträffar avgör dess storlek och lokalisering hur allvarlig den är och vilken metod som är lämpligast för att reversera warfarineffekten [4-6]. Mortaliteten vid allvarlig blödning är generellt hög, ca 15 procent avlider inom 30 dagar [3]. Mortaliteten efter en hjärnblödning hos en patient utan warfarin är ca 30 procent, vid samtidig warfarinbehandling mer än 50 procent [7].

Hos dessa patienter är det således bråttom att reversera warfarinets effekt. Protrombinkomplexkoncentrat ska vid klinisk misstanke om warfarinassocierad hjärnblödning ges utan dröjsmål, även före DT-skalle om det inte går att få den undersökningen omedelbart.

Patientfall 1

En 80-årig man med mekanisk aortaklaffsprotes och hypertoni hade ramlat under fjällvandring och slagit huvudet i en sten. Han medicinerade med warfarin, ACE-hämmare, amilorid/hydroklortiazid och citalopram. Då han kommit hem från fjällvandringen fick han allt mer huvudvärk och sökte på akuten 10 dagar senare. Vid ankomst var han vaken men hade olikstora pupiller och en molande huvudvärk.

I status på akuten: afebril, normalviktig, vikt 75 kg; orienterad, lämnade adekvat anamnes; RLS 1 (reaction level scale). Hjärtat auskultades utan anmärkning, men rytmen var oregelbunden, puls 80, inga biljud. Blodtrycket var 140/95 mm



Figur 1. Behandlingsprincip för reversering av warfarineffekt. Protrombinkomplexkoncentrat (PCC) och vitamin K administreras samtidigt för att deras effekt på PK(INR) ska överlappa varandra.

Hg. Lungor auskultades och buk palperades utan anmärkning. EKG visade förmaksflimmer och vänstersidigt skänkelblock. Neurologiskt fynd: positivt Grassets fenomen och finger-nästest på höger sida.

Laboratorievärden visade Hb 128 g/l, S-kreatinin 138 µmol/l och PK(INR) 4,3.

En akut DT-skalle visade ett 2 cm brett subduralhematom på vänster sida.

Behandling. Subduralhematom med neurologisk påverkan är en allvarlig blödning, där warfarineffekten måste reverseras snabbt. Målet är INR mindre än 1,5 för att avstanna blödningen i subduralhematomet och möjliggöra operation. I detta fall gav man protrombinkomplexkoncentrat 1 500 IE tillsammans med vitamin K (Konaktion) 10 mg intravenöst. PK(INR) kontrollerades efter 15 minuter och var då 1,3. När patienten var stabil avseende blödning sattes lågmolekylärt heparin i profylaxdos in. Warfarin kunde återinsättas efter cirka en månad i samråd med neurokirurg och utifrån resultat av ny DT-skalleundersökning.

Den vetenskapliga dokumentationen gällande profylax mot trombos hos patienter med mekanisk klaff och när warfarin kan återinsättas efter subduralhematom är bristfällig, varför det finns många olika terapitraditioner i Sverige.

Patientfall 2

En 79-årig man hade på grund av aortastenosen en mekanisk aortaklaff sedan 10 år. Av anamnesen framgick att patienten tablettbehandlades för hypertoni och att han hade haft hjärtinfarkt och KOL (kroniskt obstruktiv lungsjukdom) med emfysem. Patienten inkom akut med bröstsmärtor och andningspåverkan, vilket efter utredning visade sig bero på en dränagekrävande pneumotorax på vänster sida. Patienten hade andningsfrekvens på 22 andetag per minut och behövde ha ett toraxdrän inlagt. Patienten vägde 62 kg.

Behandling. I de rekommendationer som ges av Läkemedelsverket [6] måste ett högt PK(INR) sänkas till 1,8 eller lägre i samband med pleurapunktion. PK(INR) i det aktuella fallet var 3,0. Protrombinkomplexkoncentrat 1 500 IE gavs med

SAMMANFATTAT

Warfarinblödning kan vara ett livshotande tillstånd. **Med** protrombinkomplexkoncentrat kan warfarinets effekt snabbt reverseras.

FAKTA 1. Behandlingsalternativ

Behandlingsalternativ för reversering. Endast alternativen 1–3 kan rekommenderas.

1. Sätta ut warfarin
2. Behandla med vitamin K

3. Behandla med protrombinkomplexkoncentrat
4. Behandla med rekombinant faktor VIIa
5. Behandla med plasma

mål-PK(INR) mindre än 1,5, varefter dränet kunde sättas utan blödningskomplikation. Provför PK(INR) som togs innan pleuradränet lades visade sig vara 1,4. Vitamin K gavs inte, eftersom långvarig reversering inte önskades (Figur 1).

Överbrygning med heparin behövdes inte, eftersom tiden med normaliserat PK(INR) var mycket kort. Påföljande morgon var PK(INR) 3,1, och patienten kunde fortsätta sin ordinarie warfarindos.

Alternativ för reversering av antivitamin K-effekten

Vid förhöjda PK(INR)-värden finns det flera olika behandlingsalternativ för att reversera den antikoagulatoriska effekten av warfarin (Fakta 1). Vid val av behandling spelar tiden en viktig roll.

Genom att sätta ut warfarin minskar effekten successivt under 4–5 dygn. Halveringstiden för warfarin är 20–55 timmar. Genom att samtidigt tillföra vitamin K går det snabbare, effekten av vitamin K inträder efter 6–12 timmar och blir maximal cirka 24 timmar efter tillförelse. Dosen av vitamin K kan gärna hållas låg, 1–2 mg intravenöst eller peroralt om man planerar att återinsätta warfarin inom kort för att undvika svårinställt PK(INR) inom de närmaste veckorna. Om warfarinet ska sättas ut helt kan 10 mg K-vitamin ges intravenöst eller peroralt.

Protrombinkomplexkoncentrat (t ex Confidex eller Ocplex) används för att reversera effekten av warfarin vid allvarlig blödning eller inför akuta invasiva ingrepp. Protrombinkomplexkoncentrat verkar omgående, en maximal effekt uppnås inom 10 minuter. Protrombinkomplexkoncentrat innehåller koagulationsfaktorerna II, VII, IX och X samt även hämmarna protein C och protein S. Dessa produkter medför liten volymbelastning. Halveringstiden är förhållandevis kort, full effekt av protrombinkomplexkoncentrat kvarstår i ungefär 6–8 timmar. Effekten av vitamin K inträder, om det ges samtidigt, vanligtvis inom 6 timmar (Figur 1). Därför ska vitamin K alltid ges samtidigt med protrombinkomplexkoncentrat om en längre effekt önskas.

TABELL II. Rekommenderade intervall för PK(INR) vid vissa ingrepp [6].

Ingrepp	Rekommenderat PK(INR)-intervall
Tandextraktion	2,0–2,5 vid möjlighet till lokal hemostas och tranexamsyra lokalt, annars 1,8–2,0
Kataraktoperation	2,0–3,0
Endoskopi med biopsi	≤1,5
Endoskopi utan biopsi	≤3,0
Lumbalpunktion	<1,5
Ledpunktion	≤1,8
Pleurapunktion	≤1,8
Lever-/njurbiopsi	≤1,5
Regional anestesi	(bör undvikas)

TABELL I. Behandling av allvarlig warfarinassocierad blödning med protrombinkomplexkoncentrat (PCC). Dosförslag baserat på patientens kroppsvikt och aktuellt PK(INR), med målet att nå PK(INR) <1,5.

Kroppsvikt, kg	INR <2	INR 2–3	INR >3
40–60	500 IE	1000 IE	1500 IE
60–90	1000 IE	1500 IE	2000 IE
>90	1500 IE	2000 IE	2500 IE

Plasma innehåller samtliga koagulationsfaktorer och kan ges när patienten även behöver volym. För att ge motsvarande mängd protrombinkomplex som i en ampull protrombinkomplexkoncentrat, dvs 500 IE, krävs 500 ml plasma. Eftersom det ofta krävs 1 000–1 500 IE för att reversera warfarineffekten, motsvarar detta 1–1,5 l plasma, vilket är för stor volym för att ge snabbt till en patient. I normalfallet ska plasma således inte användas för reversering av warfarin.

Rekombinant faktor VIIa kan fungera vid warfarinassocierad blödning, men ytterligare dokumentation krävs innan produkten kan rekommenderas på denna indikation.

Risker med att reversera warfarin

Sammanställningar av internationella material samt våra egna erfarenheter visar att riskerna med reversering av warfarin generellt sett är mycket små.

Patienter som behandlas med warfarin har en bakomliggande orsak med ökad risk för venös eller arteriell trombos. Hos högriskpatienter med t ex mekanisk hjärtklaff eller förmaksflimmer på grund av sekundärprevention är risken för trombos utan behandling ungefär 10 procent per år, dvs omräknat till daglig trombosrisk ca 0,02–0,03 procent per dag [2].

Vid en akut blödning utgör blödningsen ett betydligt större hot för patienten än trombosrisken. Trombosrisken kan uppskattas till mindre än 1,5 procent vid användning av protrombinkomplexkoncentrat [8].

Behandling med K-vitamin har i sig inga allvarliga biverkningar, förutom att warfarinet om det återinsätts kan bli svårinställt de närmaste veckorna efter det att en högre dos K-vitamin har getts.

Plasma medför risker för allergiska reaktioner och kan överföra smittämnen, även om det senare i nuläget kan anses som teoretiskt. Virusinaktiverad plasma, Octaplas, anses minimera dessa risker. Erfarenheterna av Octaplas från vårt land är fortfarande begränsade. En adekvat dos plasma för att reversera effekten av warfarin med terapeutiskt PK(INR) eller högre, dvs 15–30 ml plasma/kg kroppsvikt, utgör en ganska stor volymbelastning, som kan vara problematisk för framför allt patienter med hjärtsvikt eller risk att utveckla sådan. Enskilda plasmaenheter innehåller varierande halter av koagulationsfaktorer, varför effekten är svåröversäglig. Dessutom tar det tid att tina och infundera den mängd plasma som krävs.

Protrombinkomplexkoncentrat ges i liten volym och är det snabbaste sättet att reversera warfarin. Det finns en viss risk för trombos eller disseminerad intravaskulär koagulation när patienter behandlas med protrombinkomplexkoncentrat, i synnerhet vid upprepade dosering. På grund av risken för tromboemboliska komplikationer [5, 8] ska noggrann övervakning ske när man administrerar protrombinkomplexkoncentrat till patienter med anamnes på kranskärslssjukdom eller hjärt-

infarkt, till patienter med leversjukdom, till postoperativa patienter, till nyfödda eller till patienter med risk för tromboemboliska fenomen eller disseminerad intravaskulär koagulation eller samtidig brist på koagulationshämmare (protein C, protein S eller antitrombin).

I var och en av dessa situationer ska de potentiella fördelarna av behandlingen vägas mot risken för dessa komplikationer. Vid dosering enligt Fass försöker man nå ett PK(INR) som är mindre än 1,2. Detta kräver en hög dos, med större risk för biverkningar som följd. För att minska risken för biverkningar bör dosen hållas så låg som möjligt.

Vid Koagulationscentrum vid Universitetssjukhuset MAS i Malmö har man arbetat fram en doseringsalgoritm för att med lägre dos protrombinkomplexkoncentrat än vad som anges i Fass snabbt och säkert nå ett mål-PK(INR) mindre än 1,5 (Tabell I), vilket ger tillräcklig hemostas i de flesta kliniska situationer.

Även om koagulationsfaktorkoncentrat är dyra, är det rimligt att anse att de är kostnadseffektiva, eftersom en snabb reversering minskar risken för sjukvårdskrävande sequelae. Fler studier behövs för att hitta den lägsta effektiva dosen av protrombinkomplexkoncentrat för att undvika onödiga biverkningar.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Erik Berntorp och Peter J Svensson har erhållit föreläsararvode från Octapharma och CSL Behring.*

■ *För praktisk och ständigt uppdaterad information hänvisas även till vårdprogram på <http://www.koagulationscentrum.umax.se>*

Kommentera denna artikel på lakartidningen.se

REFERENSER

1. Blodpropp – förebyggande, diagnostik och behandling av venös tromboembolism. Stockholm: SBU; 2002. SBU-rapport nr 158.
2. Socialstyrelsens nationella riktlinjer för hjärtsjukvård 2008. Beslutsstöd för prioriteringar. Stockholm: Socialstyrelsen; 2008. <http://www.socialstyrelsen.se/Publicerat/2008/9942/2008-102-7.htm>
3. Linkins LA, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism. *Ann Intern Med.* 2003;139:893-900.
4. Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest.* 2008;133:257-98.
5. Schulman S, Bijsterveld NR. Anticoagulants and their reversal. *Transfus Med Rev.* 2007;21:37-48.
6. Profylax mot och reversering av blödning orsakad av antivitamin-K(AVK)-läkemedel. Behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket. 2006;2:11-39.
7. Själander A, Engström G, Berntorp E, Svensson P. Risk of haemorrhagic stroke in patients with oral anticoagulation compared with the general population. *J Intern Med.* 2003;254:434-8.
8. Leissinger CA, Blatt PM, Hoots WK, Ewenstein B. Role of prothrombin complex concentrates in reversing warfarin anticoagulation: A review of the literature. *Am J Hematol.* 2007;83:137-43.