

# Protrombinkomplexkoncentrat viktigt vid warfarinblödning



**MARGARETA HOLMSTRÖM**, överläkare, med dr, koagulationsmottagningen, hematologiskt centrum, Karolinska universitetssjukhuset, Solna margareta.holmstrom@karolinska.se

Förskrivningen av warfarin har ökat de senaste tio åren, främst på grund av ökningen av antalet patienter som behandlas på indikationen förmaksflimmer. Allvarliga blödningskomplikationer inträffar hos 1–2 procent, varav en liten andel är letala. Den mest fruktade komplikationen är hjärnblödning. Eftersom totalantalet patienter som behandlas med warfarin ökar, ökar också antalet patienter med warfarinrelaterad blödning.

I en artikel i detta nummer beskriver Anders Själänder et al värdet av och bakgrundsdata till användning av sk protrombinkomplexkoncentrat för reversering av warfarin dels vid allvarlig blödning, dels för att möjliggöra snabb sänkning av PK(INR) hos warfarinbehandlade patienter inför olika typer av invasiva ingrepp.

Användningen av protrombinkomplexkoncentrat i Sverige har ökat de senaste åren. Det första preparatet registrerades 2004. Före 2004 fanns tre olika preparat tillgängliga på licens. I dag finns två preparat registrerade för användning: Confidex och Ocpex. Förbrukningen i Sverige i dag motsvarar minst ca 3000 behandlingar [Linnea Källgren, Octapharma, Stockholm, pers medd, 2009].

**Precis som** Anders Själänder et al skriver är många patienter som får protrombinkomplexkoncentrat högriskpatienter för tromboembolism; de är inte sällan äldre och multisjuka. Data avseende användning på barn saknas i princip.

Dock saknas randomiserade studier som underlag för användning av protrombinkomplexkoncentrat. En icke-randomiserad jämförande studie finns, där plasma och protrombinkomplexkoncentrat studerats [1]. Användningen och registreringen av protrombinkomplexkoncentrat bygger på studier med begränsat antal patienter där komplika-

tionsfrekvensen är låg och effekten generellt sett god [2–4]. Med tanke på hur stor användningen av protrombinkomplexkoncentrat är i dag efterlyses större kliniska studier där man studerar effekt och säkerhet på kort och lång sikt. Större studier med primärt kliniska effektmått och inte enbart effekten på PK(INR) är önskvärda.

**I en nyligen publicerad** amerikansk studie rapporterades att 19 procent av alla intracerebrala blödningar inom ett sjukhus upptagningsområde var relaterade till warfarin [5]. För att studera behandling vid warfarinrelaterade hjärnblödningar skulle det enligt författarna krävas ett befolkningsunderlag på 65 miljoner invånare som följs under fem år.

Anders Själänder och medförfattare pekar också på det kliniskt svåra problemet att avgöra när och hur warfarinbehandling kan återupptas efter en allvarlig blödning. I många fall medför en allvarlig blödning att warfarin helt seponeras. Vissa patienter har hög trombosrisk, och patienter med mekanisk klaffprotes har absolut indikation för warfarinbehandling.

I en artikel publicerad 2008 jämfördes patienter som återupptagit warfarinbehandling efter en warfarinassocierad intracerebral blödning med dem som ej återupptog behandlingen. Antalet trombosor i den grupp som inte återinsattes på warfarin var hög; samtidigt fick ett icke-försumbart antal patienter en ny blödning när warfarin återinsattes [6]. Det är alltså ofta ett val mellan Skylla och Charybdis.

**Nya antikoagulantia** är på väg i form av peroral direkta trombinhämmare och FXa-hämmare. De prövas nu i stora kliniska fas III-studier på indikationerna förmaksflimmer och venös tromboembolism och jämförs med warfarin. Resultat väntas 2009–2010. Om resultaten innebär en terapiförändring är för tidigt att uttala sig om. Några specifika antidoter finns i dagsläget inte för de nya läkemedlen. Blödning kommer dock alltid att vara en förväntad verkan av alla antikoagulantia, varför det är viktigt att riktlinjer för hantering av blödning tas fram.

**Användning av** protrombinkomplexkoncentrat i kombination med K-vitamin är en mycket viktig del av behandlingen vid warfarinrelaterad blödning. Användning av plasma kan inte generellt rekommenderas. Bakomliggande studier är små, men visar på god effekt av protrombinkomplexkoncentrat. Större uppföljande studier är önskvärda. Riktlinjer behöver tas fram, och risiker med eventuell återinsättning av warfarin hos patienter med tidigare allvarlig blödning behöver också ytterligare studeras och utvärderas [6].

Själänder och medförfattare illustrerar användning av protrombinkomplexkoncentrat på ett pedagogiskt sätt med handfasta kliniska råd. De lyfter fram vanliga kliniska problem som berör läkare inom många specialiteter.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

## REFERENSER

1. Makris M, Greaves M, Philips WS, Kitchen S, Rosendaal FR, Preston EF. 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.
2. Lubetsky A, Hoffman R, Zimlichamn R, Eldor A, Zvi J, Kostenko V, et al. Efficacy and safety of a prothrombin complex concentrate (Octaplex) for rapid reversal of oral anticoagulation. *Thromb Res.* 2004;113:371–8.
3. Evans G, Luddington R, Baglin T. Beriplex P/N reverses severe warfarin-induced overanticoagulation immediately and completely in patients presenting with major bleeding. *Br J Haematol.* 2001;115(4):998–1001.
4. Riess HB, Meier-Hellmann A, Motsch J, Elias M, Kursten FW, Dempfle CE. Prothrombin complex concentrate (Octaplex) in patients requiring immediate reversal of oral anticoagulation. *Thromb Res.* 2007;121(1):9–16.
6. Claassen DO, Kazemi N, Zubkov AY, Wijdicks EF, Rabinstein AA. Restarting anticoagulation therapy after warfarin-associated intracerebral hemorrhage. *Arch Neurol.* 2008;65(10) 1313–8.

## ■ SAMMANFATTAT

**Protrombinkomplexkoncentrat** är en viktig del av behandlingen vid warfarinrelaterad blödning.

**Trots** stor användning av protrombinkomplexkoncentrat är bakomliggande studier relativt små.

**Större** kliniska studier som utvärderar effekt och säkerhet önskas.