

Kursister, der ikke har besvaret spørgeskemaet, kan muligvis have haft en negativ oplevelse af forløbet, og dette kan medføre en for positiv vurdering i vores undersøgelse. Desuden kan det være svært at huske præcist flere år tilbage, hvilken oplevelse man havde af modulet.

Fremadrettet har styregruppen besluttet at bibeholde kickstartdagen, selvom den fik en lav vurdering, idet flere af de uddannelsessøgende er blevet opmærksomme på, at de skal i gang med forsknings-træningselementet tidligt i deres uddannelse, for at det ikke ender med at være en hindring for at afslutte deres speciallægeuddannelse til tiden. Den teoretiske del af forskningstræningen bliver ændret i 2013, så alle nu ud over grundmodulet på Københavns

Universitet får et todageskursus i introduktion til anæstesiologisk forskning. De tre specialespecifikke kurser er samtidig blevet reduceret fra tre til to dage.

KORRESPONDANCE: Ann M. Møller, Anæstesiaafdelingen, Herlev Hospital, Herlev Ringvej 75, 2730 Herlev. E-mail: ann.moeller@regionh.dk

ANTAGET: 14. maj 2013

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 22. juli 2013

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Den obligatorisk forskningstræning i speciallægeuddannelsen. Sundhedsstyrelsen 2005. www.sst.dk/~media/Uddannelse%20og%20autorisation/Special%20og%20videreuddannelse/Laege/vejledning_forskningstraening.ashx. (18. dec 2012).
2. Håndbog for forskningstræning. Region Hovedstaden. www.regionh.dk/NR/rdonlyres/26028C39-F683-45B9-BB75-083F49B10082/0/Forskningstraening-haandbogforvejlederejuni2010.pdf (18. dec 2012).

Monitorering og reversering af perorale antikoagulantia

Stine Borch Thorup¹, Steen Elkjær Husted² & Marianne Lauridsen Vang¹

STATUSARTIKEL

1) Anæstesiologisk Afdeling, Regionshospitalet Randers
2) Medicinsk Afdeling, Regionshospitalet Herning

Ugeskr Læger
2014;176:V12120710

Godkendelsen af de nye perorale antikoagulantia, dabigatranetexilat, rivaroxaban og apixaban markerer en ny æra i antikoagulantia (AK)-behandling. Alle tre farmaka er godkendt til forebyggelse af tromboemboli i forbindelse med knæ- og hoftealloplastik samt forebyggelse af tromboemboli hos patienter med non-valvulær atrieflimren. Rivaroxaban er godkendt til behandling af dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE). Dermed udfordrer de nye perorale antikoagulantia det behandlingsmonopol, som K-vitaminantagonisterne (VKA) warfarin og phenprocoumon har haft i årtier.

De nye perorale antikoagulantia virker på et enkelt trin i koagulationskaskaden i modsætning til VKA, der virker på alle de K-vitaminafhængige koagulationsfaktorer II, VII, IX og X ved at hæmme regenerering af K-vitamin (**Figur 1**). Dabigatranetexilat giver en direkte, reversibel hæmning af både fibrinbundet og frit trombin (faktor IIa) og hæmmer derved omdannelsen af fibrinogen til fibrin og hæmmer trombinafhængig trombocyt aggregation [1]. Halveringstiden er 14-17 timer hos raske mænd [2]. Elimination er for 80% vedkommende uomdannet gennem nyrerne, hvorfor dabigatran er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance < 30 ml/min), og dosis skal generelt reduceres hos patienter med nedsat kreatinin-clearance

[1] (**Tabel 1**). Rivaroxaban og apixaban er begge reversible, direkte faktor Xa-hæmmere. Faktor Xa katalyserer omdannelsen af protrombin til trombin og er samlingsstedet for den interne og eksterne koagulationsvej. Halveringstiden er henholdsvis 7-11 timer og ca. 12 timer [3, 4]. Den renale udskillelse af uomdannet stof er væsentlig mindre for både rivaroxaban og apixaban end for dabigatran (**Tabel 1**). Med et bredt terapeutisk vindue er der ikke behov for regelmæssig blodprøve-monitorering af de nye perorale antikoagulantia, som det kendes fra VKA. Dabigatran og rivaroxaban er i store kliniske undersøgelser fundet at være ligeværdige med VKA som tromboembo-



FAKTABOKS

De nye perorale antikoagulantia, dabigatranetexilat, rivaroxaban og apixaban, er fundet ligeværdige med K-vitaminantagonister til forebyggelse af tromboemboli.

Ingen af de alment tilgængelige koagulationstest kan bruges til måling af eksponeringsgraden for de nye perorale antikoagulantia, som det kendes med INR til monitorering af K-vitaminantagonist.

Til reversering af K-vitaminantagonist anbefales K-vitamin, friskfrosset plasma og prothrombin complex concentrate (PCC).

Der findes ingen specifikke midler til reversering af dabigatran, rivaroxaban og apixaban, men friskfrosset plasma og PCC kan anvendes.

lisk profylakse til ovenstående indikationer [5].

Apixaban har vist bedre forebyggende effekt på risikoen for tromboembolier ved nonvalvulær atrieflimren og en bedre risikoprofil end VKA [5].

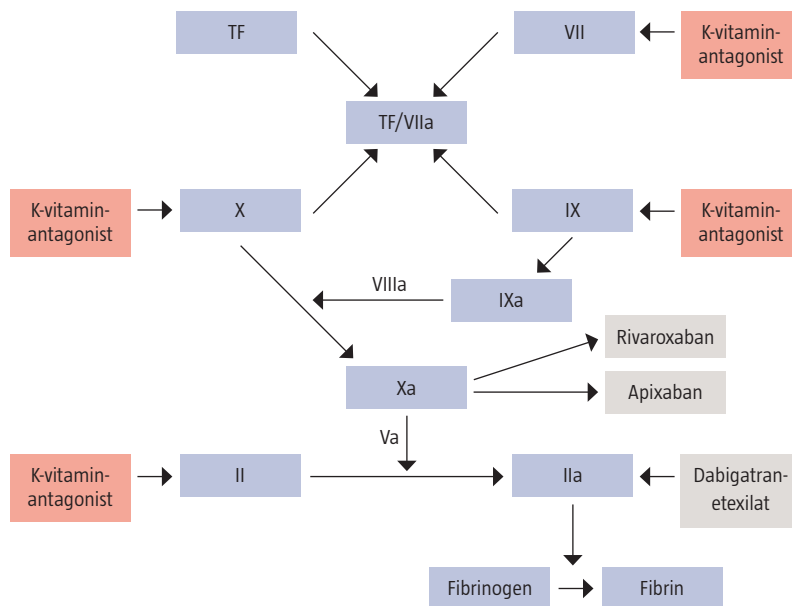
Blødningskomplikationer er den væsentligste risiko ved AK-behandling. I den kliniske hverdag er patienter i AK-behandling en behandlingsmæssig udfordring, ikke mindst i tilfælde med alvorlig blødning eller ved behov for akut operation. For VKA findes der flere velkendte midler til reversering af den antikoagulerende effekt, men der hersker fortsat usikkerhed om brugen af disse i klinikken. Det kan ikke understreges nok, at der er stor forskel på virkningen af de forskellige midler, herunder den tid, det tager at opnå komplet restitution af normal koagulation. De nye perorale antikoagulantia giver en række behandlingsmæssige fordele i form af en forudsigelig farmakodynamik med få interaktioner og korte halveringstider. Til gengæld er erfaringerne med reversering af dabigatran, rivaroxaban og apixaban sparsomme og der findes ikke en specifik antidot. I det følgende gennemgås mulighederne for monitorering og reversering af de perorale antikoagulantia.

DE PERORALE ANTIKOAGULANTIAS PÅVIRKNING AF KOAGULATIONSTEST

På trods af, at de nye perorale antikoagulantia har et relativt bredt terapeutisk vindue og en hurtig elimination, specielt ved normal nyrefunktion, kan der ved tromboemboliske tilfælde eller blødning være behov for at kunne måle den antikoagulerende effekt (Tablet 2). Specifikke test er lanceret, men da området er nyt, varierer tilgængeligheden, hvorfor den lokale klinisk biokemiske afdeling må kontaktes ved behov. For dabigatran kan koagulationshæmningen monitoreres med *ecarin clotting time* (ECT), Hemoclot-trombinhæmmertest og til dels trombintid, der er sensitiv ved terapeutiske koncentrationer, men hvor øvre grænseværdi overskrides ved høje plasmakoncentrationer [6, 7]. Brugen af Tromboelastografi er undersøgt på eksperimentel basis, hvor R-værdien, der repræsenterer faktorfunktionen, påvirkes af dabigatran [8]. Koagulationshæmningen af rivaroxaban og apixaban kan monitoreres med anti-Xa-test [9]. Af de alment tilgængelige koagulationstest påvirkes aktiveret tromboplastintid (aPTT) af dabigatran [10]. Alle patienter forventes at have en forlænget aPTT ved høje plasmakoncentrationer, men sammenhængen mellem plasmakoncentrationen og koagulationshæmningen er ikke lineær [10]. Hvis aPTT er normal, er den antikoagulerende effekt lav. For de to faktor Xa-hæmmere, rivaroxaban og apixaban, er protrombintid (PT) mere sensitiv end aPTT [9]. Hverken aPTT eller PT kan anvendes til nøjagtig bestemmelse af den anti-

FIGUR 1

K-vitaminantagonister hæmmer dannelsen af de K-vitaminafhængige koagulationsfaktorer II, VII, IX og X. De nye perorale antikoagulantia dabigatranetexilat, rivaroxaban og apixaban, yder en direkte reversibel hæmning af henholdsvis trombin og aktiveret faktor X.



TF = tissue factor.

koagulerende effekt, som tilfældet er med *international normalized ratio* (INR) til monitorering af VKA-behandling. Tolkning af disse koagulationsanalyser må ske med forbehold og kan f.eks. ikke bruges til vurdering af blødningsrisikoen inden operation.

REVERSERING AF K-VITAMINANTAGONISTER

K-vitamin fremmer leverens syntese af koagulationsfaktorerne II, VII, IX og X, hvorefter normal hæmostase kan finde sted. Begyndende klinisk effekt af K-vitamin ses dog tidligst efter 4-6 timer og maksimal effekt først efter 24-36 timer [11]. K-vitamin er derfor ikke egnet til akut reversering. En dosis på 1-2 mg givet i.v. er tilstrækkelig til at reducere INR til terapeutisk niveau. Større dosis K-vitamin vil ikke korrigere INR hurtigere eller give en bedre klinisk effekt, men derimod blot vanskeliggøre genetablering af VKA-behandling af patienten i længere tid efterfølgende med deraf følgende risiko for tromboemboli [12-15].

Frisk frosset plasma (FFP) erstatter faktor II, VII, IX og X og indeholder også fibrinogen, von Willebrand-faktor og antitrombin. Indholdet af koagulationsfaktorer er meget variabelt i FFP, og virkningen er derfor uforudsigelig. Dosis angives normalt til 10-30 ml/kg, men ofte er et større volumen nødvendigt for at reversere en høj INR. Dette kan give risiko for volumen-overload specielt hos hjertesygge patienter.

TABEL 1

Oversigt over de perorale antikoagulantia.

	K-vitaminantagonist	Dabigatranetexilat	Rivaroxaban	Apixaban
Virkning	Hæmmer dannelsen af faktor II, VII, IX og X	Hæmmer reversibelt trombin	Hæmmer reversibelt faktor Xa	Hæmmer reversibelt faktor Xa
Døgn-dosis ved atrieflimren (atrieflimren)	Gennemsnitligt 6 mg/dag Varierer 1-20 mg/dag	110 eller 150 mg × 2/dag (atrieflimren)	20 mg × 1/dag-15 mg × 1/dag ved glomerulær filtrationshastighed < 50 ml/min (atrieflimren)	5 mg × 2/dag-2,5 mg × 2/dag ved mindst 2 af: Alder ≥ 80 år Vægt ≤ 60 kg S-kreatininkoncentrationen ≥ 133 μmol/l
Renal clearance (uomdannet lægemiddel)	1%	80%	33%	25%
Halveringstid	1-2 døgn	14-17 timer	7-11 timer	10-12 timer
Monitorering	INR	Hemoclot-trombinhæmmertest, <i>ecarin clotting time</i>	Anti-Xa-test	Anti-Xa-test
Forsigtighed/interaktioner	K-vitaminholdige fødevarer, alkohol, infektion, alder, lever-sygdom, malignitet, medicin	Ældre > 75 år Nedsat nyrefunktion Lav kropsvægt < 50 kg	Nedsat nyrefunktion	Nedsat nyrefunktion

INR = international normalized ratio

TABEL 2

Oversigt over de perorale antikoagulantias effekt på diverse koagulationstest.

	Dabigatranetexilat	Rivaroxaban	Apixaban	K-vitaminantagonist
Aktiveret tromboplastintid Alment tilgængelig	Påvirkes, men i varierende grad Forlænges ved høj plasmakoncentration men sensitiviteten falder ved stigende plasmakoncentrationer	Mindre sensitiv	Mindre sensitiv	Mindre sensitiv
Protrombintid Alment tilgængelig	Mindre sensitiv end aktiveret tromboplastintid	Rimelig sensitiv ved høje koncentrationer, men reagensafhængig	Rimelig sensitiv ved høje koncentrationer, men reagensafhængig	Høj sensitivitet
Trombintid Varierende tilgængelighed	For sensitiv ved høje koncentrationer hvor øvre grænseværdi overskrides	Påvirkes ikke	Påvirkes ikke	Ingen effekt
<i>Ecarin clotting time</i> Varierende tilgængelighed	Høj sensitivitet	Påvirkes ikke	Påvirkes ikke	
Hemoclot-trombinhæmmertest Varierende tilgængelighed	Høj sensitivitet – specifik for direkte trombinhæmmere	Påvirkes ikke	Påvirkes ikke	
Anti-Xa-test Varierende tilgængelighed	Ikke anvendelig	Høj sensitivitet – specifik for faktor Xa-hæmmere	Høj sensitivitet – specifik for faktor Xa-hæmmere	

På grund af FFP's korte halveringstider (1,5 timer-2 dage) skal behandlingen suppleres med K-vitamin for at forhindre en *rebound*-effekt.

I 2010 blev *prothrombin complex concentrate* (PCC) godkendt i Danmark til reversering af VKA-behandling. PCC indeholder koagulationsfaktorerne II, VII, IX og X samt de antikoagulerende faktorer protein C og S. PCC er fremstillet af poollet plasma og har derfor et standardiseret indhold af faktorer. PCC er ikke som FFP blodtypespecifik og findes som tørstof. Indholdet af koagulationsfaktorer i 60 ml PCC svarer til indholdet i 1.500 ml FFP, og risikoen for volumen-

overload er derfor meget lille. I flere undersøgelser er PCC fundet at være FFP overlegen ved akut reversering af VKA-behandling [16]. Dosis af PCC kalkuleres ud fra patientens vægt samt INR-værdi. Også for PCC glæder det, at behandlingen skal suppleres med K-vitamin for at undgå en *rebound*-effekt. Risikoen ved brug af PCC er, foruden allergiske reaktioner, heparininduceret trombocytopeni og tromboemboliske komplikationer.

Rekombinant aktiveret faktor VIIa (rFVIIa) har funktion som fysiologisk faktor VIIa og virker kraftigt koagulerende ved at binde sig til *tissue factor* på



TABEL 3

Oversigt over pausering af perorale antikoagulantia ved invasive procedurer eller operative indgreb [24, 25].

	K-vitaminantagonist	Dabigatranetexilat		Rivaroxaban		Apixaban
		CrCl \geq 50 l/min	CrCl \geq 30 til < 50 l/min	CrCl \geq 50 ml/min	CrCl \geq 30 til < 50 ml/min	
Høj risiko for blødning, pause	3-5 dage før INR-acceptinterval < 1,5	3 dage før	4 dage før	2 dage før	3 dage før	2 dage før
Lav risiko for blødning, pause	0-1 dag før INR-acceptinterval 2,0-3,0	1,5 dage før	2 dage før	24 timer før	1,5 dage før	24 timer før
Neuroaksiale blokader	INR-acceptinterval < 1,5	$5 \times T_{1/2} = 70$ timer	$5 \times T_{1/2} = 70$ timer	$5 \times T_{1/2} = 45$ timer	$5 \times T_{1/2} = 45$ timer	20-30 timer ^a

INR = *international normalized ratio*.

$T_{1/2}$ = halveringstid.

a) Der er ingen rekommandationer omhandlende anlæggelse af neuroaksiale blokader hos apixabanbehandlede patienter. Risikoen for spinalt/epiduralt hæmatom skal derfor gøres op mod fordelene ved den neuroaksiale blokade. Der anbefales et tidsinterval på 20-30 timer fra indgift af apixaban til fjernelse af et intratekalt/epiduralt kateter [4].

endotelet og aktivere den eksterne koagulationsvej og dermed dannelsen af trombin. rFVIIa reverserer også INR hurtigt, men der findes kun meget få studier med et meget lille patientmateriale om sikkerheden og effektiviteten, hvorfor denne behandling ikke kan anbefales som rutine [17].

REVERSERING AF DE NYE PERORALE ANTIKOAGULANTIA

Ved *in vitro*-data har man påvist, at aktivt kul kan absorbere dabigatran i tilfælde af overdosering, og det anbefales administreret inden for 1-2 timer [6]. Aktivt kul anbefales ligeledes ved forgiftning med direkte faktor Xa-hæmmere, hvor hurtig administration har vist en god effekt på absorptionen af rivaroxaban [9]. Der er beskrevet effekt af aktivt kul givet inden for seks timer efter indtag af apixaban [4].

Udskillelsen af dabigatran og i mindre grad rivaroxaban og apixaban er afhængig af kreatinin-clearance, og specielt for dabigatran vil opretholdelsen af en sufficient diurese være af betydning for en hurtig elimination. Dialysebehandling kan fjerne dabigatran, der kun i mindre grad er bundet til plasma-proteiner [9]. I løbet af 2-3 timers dialyse elimineres omkring 60% af plasmakoncentrationen. Der foreligger ingen evidens for anvendelsen af plasmaferese [9]. Både rivaroxaban og apixaban er i høj grad proteinbundet, og det er derfor ikke muligt at fjerne stofferne ved dialyse [18].

Der er ingen evidens for, at indgift af FFP vil reversere effekten af de nye perorale antikoagulantia [6, 18]. I modsætning til VKA-behandling er der ved behandling med dabigatran, rivaroxaban og apixaban ikke tale om en mangeltilstand af koagulationsfaktorer, men en reversibel hæmning af henholdsvis trombin og faktor Xa. I et substudie af den store kliniske undersøgelse RE-LY, hvor dabigatran blev sammen-

lignet med VKA, hos patienter med nonvalvulær atrieflimren, kunne det påvises, at patienter, der fik større blødninger under dabigatranbehandling, havde kortere ophold på intensivafdeling, sammenlignelig prognose ved intrakranial blødning og lavere mortalitet end patienter, der fik blødning under VKA-behandling [19]. Til håndtering af blødning blev der anvendt blodtransfusion og FFP og i sjældne tilfælde PCC. Ved klinisk betydende blødning kan FFP indgå i behandlingen i henhold til gældende algoritmer for håndtering af blødninger.

Erfaringerne med PCC til reversering af de nye perorale antikoagulantia er sparsomme. I undersøgelser med henholdsvis rotter og kaniner med påførte traumer efter dabigatranindgift har man påvist, at PCC reducerer blødningstiden til næsten normale værdier [9, 20]. Hos mus med intracerebralt hæmatom havde PCC en hæmmende effekt på blødningseksansionen [21]. I et studie med raske mennesker kunne man dog ikke påvise, at PCC reverserer den forlængede koagulationstid forårsaget af dabigatran [22]. Der findes ingen studier i øvrigt, der slår fast, om PCC har en effekt på dabigatranforårsaget blødning. I en kasuistik, der omhandler en 85-årig patient, som var i behandling med dabigatran med gastrointestinal blødning, fandt man, at hæmoglobinkoncentrationen stabiliserede sig efter indgift af PCC og FFP [23]. I forhold til faktor Xa-hæmmere har man i et enkelt studie med en ganske lille kohorte af raske mænd fundet, at indgift af PCC normaliserer den forlængede protrombintid forårsaget af rivaroxaban [22]. Der findes ingen tilgængelige data for apixaban, men kliniske studier er påbegyndt.

Rekombinant faktor VIIa er hos rotter påvist at reducere den forlængede aPTT og blødningstiden ved blødning forårsaget af dabigatran [6]. Forsøg med indgift af rFVIIa hos rivaroxabanbehandlede dyr med

Blodtransfusion indgår i den akutte håndtering af alvorlig blødning hos patienter, der er i antikoagulationsbehandling, men kendskab til reversering er en forudsætning for korrekt behandling.



blødning har ligeledes givet reduceret blødningstid [18]. Foruden enkelte kasuistiske beretninger med modstridende resultater er der ingen erfaringer med rFVIIa til behandling af blødning, der er forårsaget af de nye perorale antikoagulantia, hos mennesker [9].

Der er ingen evidens for anvendelsen af antifibrinolytika som desmopressin og tranexamsyre til behandling af dabigatranforårsaget blødning [6]. Der er ingen erfaring med brug af antifibrinolytika til faktor Xa-hæmmere [3, 4].

Se **Tabel 3** for en oversigt over pausering af perorale antikoagulantia ved invasive procedurer eller operative indgreb.

KONKLUSION

Der er flere kendte og pålidelige muligheder for reversering af K-vitaminantagonistbehandling. Hvilket middel, der anvendes, bør vælges under hensyntagen til sværhedsgraden af blødning, patientens kardielle status og risikoen for bivirkninger.

Erfaringerne med behandling af blødning, der er forårsaget af dabigatran, rivaroxaban og apixaban, er sparsomme og er hovedsagligt baseret på teoretiske betragtninger samt mindre kliniske undersøgelser og dyreforsøg. Ingen af de alment tilgængelige koagulationstest er anvendelige til monitorering af den antikoagulerende effekt. Behandlingen af akutte blødninger bør hos disse patienter følge de gængse algoritmer for akut blødning med hurtig identificering af blødningskilden og kirurgisk intervention. Erfaringerne fra de store randomiserede studier (indtil videre data med dabigatran) tyder på, at en sådan strategi er mindst

lige så effektiv som ved håndtering af VKA-relaterede blødningskomplikationer. Behandling med aktivt kul og dialyse skal overvejes, mens brugen af hæmostasefaktorer bør ske efter rådgivning fra en koagulations-ekspert.

KORRESPONDANCE: Stine Borch Thorup, Skovbrynet 13, 9530 Støvring. E-mail: sbthorup@dadlnet.dk

ANTAGET: 7. marts 2013

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 15. juli 2013

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Poulsen BK, Grove EL, Husted SE. New oral anticoagulants. *Drugs* 2012;72:1739-53.
2. Stangier J, Rathgen K, Stähle H et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64:292-303.
3. European Medicines Agency (u.å.). Produktresumé Xarelto. www.ema.europa.eu/docs/da_DK/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf (1. aug. 2012).
4. European Medicines Agency (u.å.). Produktresumé Eliquis lokaliseret på www.ema.europa.eu/docs/da_DK/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf (1. aug. 2012).
5. Bauman Kreuziger LM, Morton CT, Dries DJ. New anticoagulants: a concise review. *J Trauma Acute Care Surg* 2012;73:983-92.
6. van Ryn J, Stangier J, Haertter S et al. Dabigatran etexilate – a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010;103:1116-27.
7. Stangier J, Feuring M. Using the HEMOCLOT direct thrombin inhibitor assay to determine plasma concentrations of dabigatran. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2012;23:138-43.
8. Davis PK, Musunuru H, Walsh M et al. The ex vivo reversibility of dabigatran-induced whole-blood coagulopathy as monitored by thromboelastography: mechanistic implications for clinical medicine. *Thromb Haemost* 2012;108:586-8.
9. Miyares AM, Davis K. Newer oral anticoagulants: a review of laboratory monitoring options and reversal agents in the hemorrhagic patient. *Am J Health-Syst Pharm* 2012;69:1473-89.
10. Lindahl TL, Baghaei F, Blixter IF et al. Effects of the oral, direct thrombin inhibitor dabigatran on five common coagulation assays. *Thromb Haemost* 2011;105:371-8.
11. Makris M, Watson HG. The management of coumarin-induced over-anticoagulation. *Br J Haematol* 2001;114:271-80.
12. Crowther MA, Donovan D, Harrison L et al. Low-dose oral vitamin K reliably reverses over-anticoagulation due to warfarin. *Thromb Haemost* 1998;79:1116-8.
13. Crowther MA, Julian J, McCarthy D et al. Treatment of warfarin-associated coagulopathy with oral vitamin K: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;356:1551-3.
14. Pendry K, Bhavnani M, Shwe K. The use of oral vitamin K for reversal of over-warfarinization. *Br J Haematol* 2001;113:839-40.
15. Poli D, Antonucci E, Lombardi A et al. Safety and effectiveness of low dose oral vitamin K1 administration in asymptomatic out-patients on warfarin or acenocoumarol with excessive anticoagulation. *Haematologica* 2003;88:237-8.
16. Vang ML, Hvas AM, Ravn HB. Urgent reversal of vitamin K antagonist therapy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011;55:507-16.
17. Rosovsky RP, Crowther MA. What is the evidence for the off-label use of recombinant factor VIIa (rFVIIa) in the acute reversal of warfarin? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008; 1:36-8.
18. Kaatz S, Kouides PA, Garcia DA et al. Guidance on the emergent reversal of oral thrombin and factor Xa inhibitors. *Am J Hematol* 2012;87:S141-S145.
19. Majeed A, Hwang H-G, Brueckmann M et al. Management and outcomes of major bleeding on dabigatran or warfarin. *Blood* 2012;120:15
20. Pragst I, Zeitler SH, Dorer B et al. Reversal of dabigatran anticoagulation by prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) in a rabbit model. *J Thromb Haemost* 4. sep 2012 (epub ahead of print).
21. Zhou W, Schwarting S, Illanes S et al. Hemostatic therapy in experimental intracerebral hemorrhage associated with the direct thrombin inhibitor dabigatran. *Stroke* 2011;42:3594-9.
22. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK et al. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011;124:1573-9.
23. Dumkow LE, Voss JR, Peters M et al. Reversal of dabigatran-induced bleeding with a prothrombin complex concentrate and fresh frozen plasma. *Am J Health-Syst Pharm* 2012;69:1646-50.
24. Perioperativ regulering af antitrombotisk behandling, retningslinjer, 2. udgave. København: Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase, 2011.
25. Antitrombotisk behandling ved kardiovaskulære sygdomme: »Trombokardiologi«. Vejledning nr. 3. København: Dansk Kirurgisk Selskab, 2012.