

Blödningstillstånd

Stefan Lethagen, Rigshospitalet, Köpenhamn
Ingemar Winqvist, Universitetssjukhuset, Lund

Inledning

Ökad blödningsbenägenhet orsakas av störningar i hemostasen (primär hemostas, koagulation och fibrinolys). Rubbningar i den primära hemostasen, dvs i trombocytfunktionen är vanligast och de är oftast förvärvade. Ovanligare är defekter i koagulationssystemet, som ofta är medfödda och ärftliga, bortsett från de rubbningar som orsakas av behandling med antikoagulantia. Vid disseminerad intravasal koagulation (DIC) är alla delar av hemostasen involverade.

I utredningen ger anamnes och status viktig vägledning. Tillgången på hemostasanalyser kan vara begränsad till screeningtester (APTT, PK, trombocytantal). Vid behov av mer ingående utredning kan kontakt tas med en högspecialiserad koagulationsenhet vid landets hemofilicentra.

Utredning – diagnostik

Anamnes

- Debutålder: Debut av blödningssymtom i barndomen tyder på en medfödd rubbning.
- Hereditet: Släktingar med blödningssymtom tyder på en ärftlig rubbning. Släktutredning bör övervägas.
- Symtom: Personer med allmän blödningstendens har som regel flera symtom. Ett isolerat symtom (t ex en-

dast näsblödningar) tyder mer på en lokal orsak till blödningarna.

- Läkemedel: Vissa läkemedel ökar blödningsbenägenheten, exempelvis acetylsalicylsyra, flertalet NSAID, clopidogrel, warfarin och heparin.

Status

Undersök om det finns ovanligt många eller stora blåmärken. Överväg om misshandel orsakat blåmärkena. Petekier tyder på rubbning i primär hemostas, t ex trombocytopeni. Blekhet och trötthet kan tyda på anemi. Spontana ledblödningar ses vid svår blödarsjuka.

Laboratorietredning

Blodstatus (Hb, leukocyter, differentialräkning, trombocytantal) skall tas för att utesluta anemi, trombocytopeni eller malign blodsjukdom.

APTT (Aktiverad partiell tromboplastintid) avspeglar aktiviteten av alla koagulationsfaktorer i den klassiska interna vägen av koagulationskaskaden. APTT är förlängd bl a vid hemofili A och B (brist på FVIII respektive IX). Standardheparin och, i varierande grad lågmolekylärt heparin, förlänger APTT, liksom även anti-vitamin K-(AVK-)behandling (warfarin). Lupus antikoagulant ger ofta förlängd APTT, men ger som regel ökad risk för blodpropp.

PK-INR mäter summan av FII, FVII och FX. PK-INR är högt vid brist på en eller flera av dessa faktorer. Brist på en isolerad faktor är sannolikt medfödd. Brist på alla

**Utredning av
misstänkt blödningsrubbnig****Anamnes**

- Hereditet
- Debutålder
- Blödningssymtom
 - slemhinneblödningar – rubbningar i primär hemostas
 - led- och mjukdelsblödningar, blödningar vid ingrepp – koagulationsrubbnig
- Läkemedel

Status

- Blåmärken, petekier, större hudblödningar
- Muskel- eller ledblödningar
- Tecken på misshandel

Laboratorieutredning

- Blodstatus: anemi, trombocytopeni, leukopeni
- APTT: koagulationsrubbnig (t ex hemofili, heparin, AVK-behandling)
- PK-INR: K-vitaminbrist, leversvikt, AVK-behandling

tre faktorerna kan bero på AVK-behandling, K-vitaminbrist eller leversvikt.

Förlängd blödningstid tyder på rubbnig i primär hemostas, men detta test rekommenderas inte pga låg sensitivitet och specificitet. Blödningstid har inget prediktivt värde för att förutspå blödningsbenägenhet i samband med operation.

Rubbningar i primär hemostas**Trombocytopeni**

Trombocyterna bildas av megakaryocyterna i benmärgen. Överlevnadstiden för trombocyter är 6–9 dagar. Trombocytopeni föreligger när trombocyterna försvinner från blodbanan i snabbare takt än de bildas. Trombocytopeni beror antingen på minskad produktion, ökad perifer konsumtion/destruktion av trombocyter eller på en kombination av båda mekanismerna.

Symtom

Vid trombocytvärde $> 50 \times 10^9/L$ har patienten sällan någon spontan blödningsbenägenhet, under förutsättning att trombocyterna fungerar normalt. Vid lägre värden

ökar risken för blödningar successivt och då först i form av punktformiga blödningar i hud och slemhinnor. Vid uttalad trombocytopeni ($< 20 \times 10^9/L$) ökar risken för allvarliga blödningar i inre organ. Vid trombocytfunktionsdefekter kan blödningsbenägenhet uppstå redan vid högre trombocytvärden.

Orsaker

Orsaker till trombocytopeni finns i Faktaruta 2.

Minskad produktion

Trombocytopeni pga minskad produktion ses vid många benmärgssjukdomar som leukemi, myelodysplastiskt syndrom, myelom, lymfom och aplastisk anemi och vid infiltration i benmärgen av benmärgsfrämmande celler vid skelettmetastasering. Antalet megakaryocyter i benmärgen är då färre än normalt. Trombocytopeni pga minskad produktion är ofta kombinerad med förändringar i den röda och vita blod bilden.

Läkemedel (kloramfenikol, kinin, tiazider m fl) kan förorsaka skada på megakaryocyterna i benmärgen med trombocytopeni som följd. Även alkohol kan ha en toxisk effekt på megakaryocyterna. Trombocytopenin kan då vara uttalad, men övergående om alkoholintaget upphör. Cytostatikabehandling leder till en förutsebar benmärgsskada med pancytopeni (brist på erythrocyter, leukocyter och trombocyter) av varierande grad.

Ökad konsumtion

Trombocytopenin är ofta isolerad och orsakas vanligen av antikroppar mot egna trombocyter (autoantikroppar). De antikroppsklädda/täckta trombocyterna fagocyteras framför allt av makrofager i mjälte och i mindre grad av makrofager i benmärg och lever. Benmärgen försöker kompensera den ökade konsumtionen genom ökad produktion av trombocyter. Denna form av antikropsmedierad trombocytopeni kallas autoimmun eller immunmedierad trombocytopen purpura (ITP) (1). ITP förekommer i en akut och i en kronisk form.

Akut ITP drabbar framför allt barn i samband med virusinfektion och är oftast övergående.

Orsaker till trombocytopeni samt laboratorieutredning

Minskad produktion av trombocyter

Leukemi
Myelodysplastiskt syndrom
Myelom
Lymfom
Aplastisk anemi
Benmärgsfrämmande celler
Läkemedel
Alkohol
Hereditära trombocytopenier
– kan leda till sänkt antal megakaryocyter i benmärgen

Ökad konsumtion av trombocyter

Autoantikroppar (ITP)
Trombotisk trombocytopen purpura (TTP/TMA)
DIC
Splenomegali/hypersplenism
– kan leda till normalt eller ökat antal megakaryocyter i benmärgen

Laboratorieutredning vid trombocytopeni

B-Hb, B-LPK, differentialräkning, B-TPK, PK-INR, APTT, ANA, antifosfolipidantikroppar
Lever- och njurstatus
P-CRP
hiv- och hepatitserologi
Benmärgsundersökning

Kronisk ITP drabbar vuxna och är ofta en livslång sjukdom. Denna autoimmuna sjukdom är ibland isolerad, men kan vara förknippad med andra autoimmuna fenomen och kan ingå som delfenomen vid systemisk lupus erythematosus (SLE) och vid kroniska lymfoproliferativa sjukdomar, t ex kronisk lymfatisk leukemi (KLL). Kronisk ITP kan ibland vara associerad med infektioner som hiv, hepatit C och *Helicobacter pylori*.

Läkemedel som heparin, kinin, kinidin, NSAID-preparat, sulfonamider, tiazider, guldsalter m fl kan utlösa immunmedierad trombocytopeni genom att förändra trombocytmembranets antigena egenskaper.

Heparin kan inducera immunologiskt medierad trombocytopeni som kan vara associerad med arteriell trombosbildning.

Risken för detta är mindre vid behandling med lågmolekylärt heparin.

Ökad konsumtion av trombocyter sker också vid den sällsynta, men allvarligare, formen av trombocytopeni som kallas trombotisk trombocytopen purpura (TTP) eller trombotisk mikroangiopati (TMA). Patienter med TTP/TMA har dessutom oftast hemolytisk anemi, njurpåverkan av varierande grad, feber och neurologiska symtom som kan fluktuera.

Vid disseminerad intravasal koagulation (DIC) sker en ökad konsumtion av trombocyter men även av koagulations- och fibrinolytiska faktorer och deras hämmare (se s 237).

Splenomegali kan leda till pancytopeni (hypersplenism). Normalt finns ca 1/3 av trombocyterna i mjälten. Vid splenomegali kan mjälten innehålla upp till 90% av det totala antalet cirkulerande trombocyter. Trombocytopenin vid hypersplenism är sällan isolerad utan kombinerad med varierande grader av leukopeni och anemi.

Ärftlig trombocytopeni är ovanlig, men bör misstänkas om trombocytopeni finns i familjen och vid avvikande trombocytmorfologi.

Utredning

Laboratorieutredning vid trombocytopeni framgår av Faktaruta 2.

Isolerad trombocytopeni utan blödningsbenägenhet kan ibland visa sig vara falsk eller skenbar trombocytopeni (pseudotrombocytopeni). När EDTA används som anti koagulans vid provtagning kan således trombocyterna aggregera in vitro. Analysapparaten kan då inte räkna trombocyterna i aggregaten och trombocytvärdet blir därför falskt lågt. Vid misstanke om pseudotrombocytopeni bör utredningen kompletteras med räkning av trombocyter i prov som antikoagulerats med citrat eller heparin.

Behandling av trombocytopeni

Fibrinolyshämmaren tranexamsyra kan minska blödningsbenägenheten från framför allt slemhinnor, oavsett orsaken till trombocytopenin.

Terapirekommendationer – Behandling av ITP hos vuxna med blödningsbenägenhet	
Förstahandsbehandling	Prednisolon 1 mg/kg kroppsvikt/dag och därefter dosreduktion beroende på hur mycket trombocyterna stiger
	Tranexamsyra vid slemhinneblödningar
	Protonpumpshämmare för att minska risken för steroidutlöst ulcus/gastrit
Splenektomi	När trombocyterna inte stiger eller underhållsdosen av steroider är för hög
Sviktbehandling	Azatioprin
	Cyklofosamid
	Ciklosporin
	Rituximab
Akutbehandling	Hög dos immunglobulin 0,4 g/kg kroppsvikt under 3–5 dagar

Trombocytopeni pga minskad produktion
Behandling riktas mot den bakomliggande grundsjukdomen. Trombocyttransfusion är indicerad vid blödning. Profylaktisk transfusion inför ingrepp som lumbalpunktion, inläggning av central venkateter eller subkutan venport är aktuell om trombocyterna är $< 40\text{--}50 \times 10^9/\text{L}$.

Immunmedierad

trombocytopeni purpura (ITP) hos vuxna

Behandling är i princip endast aktuell vid blödningsbenägenhet. ITP med trombocyter $> 40 \times 10^9/\text{L}$ och inga blödningssymtom behöver inte behandlas. Vid symtomgivande ITP är målet med behandlingen att uppnå trombocytvärden $> 50 \times 10^9/\text{L}$ då risken för blödningar är ringa.

Behandlingen består i första hand av höga doser prednisolon (1 mg/kg kroppsvikt/dag). Kortison minskar makrofagerernas fagocytos av antikroppsklädda trombocyter och minskar dessutom produktionen av autoantikroppar. Effekten kommer oftast efter 7–10 dygn och normalisering av trombocytvärdet kan dröja ytterligare någon vecka. Prednisolondosen minskas därefter successivt och lägsta möjliga underhållsdos titreras fram för att hålla trombocytvärdet $> 40\text{--}50 \times 10^9/\text{L}$.

I mjältnakrofagererna sker en betydande del av den fagocytos som eliminerar de antikroppsklädda trombocyterna ur cirkulation. Huvuddelen av autoantikropparna produceras av plasmaceller i mjälten. Splenektomi har därför ofta en central plats i behandlingen av ITP. Splenektomi rekommenderas om underhållsdosen av prednisolon är för hög

($> 7,5$ mg/dag) eller om trombocyterna inte alls har stigit. Trombocytantalet normaliseras hos ca 70% efter splenektomi.

Splenektomi leder till nedsatt försvar mot framför allt pneumokockinfektioner. Splenektomerade patienter bör därför vaccineras mot pneumokocker vart 5:e år. Vaccination ger inte ett absolut skydd och patienterna skall därför informeras om risken för allvarliga infektioner och hur de skall bete sig vid infektion med feber. Det finns särskilda informationsbroschyrer om att leva ”Utan mjälte” (Cancerfonden) för patienter.

För en mindre del av patienter med ITP, som trots splenektomi, kräver alltför höga underhållsdoser av steroider ($> 7,5$ mg/dag) kan behandling med cytostatika (azatioprin eller cyklofosamid) eller ciklosporin bli aktuell. Även behandling med andra immunsuppressiva medel än cytostatika och ciklosporin samt med monoklonala antikroppar (rituximab) kan komma i fråga.

Akutbehandling vid ITP

Vid uttalad trombocytopeni med riklig blödning från slemhinnor i urinvägar eller gastrointestinalkanalen och vid intrakraniell blödning består akutbehandlingen av trombocyttransfusion och höga doser immunglobulin. Transfunderade trombocyter har i princip samma korta överlevnadstid som egna trombocyter, men kan ändå ha viss effekt vid akut svår blödning. Intravenös infusion av immunglobulin (0,4 g/kg kroppsvikt ges under 3–5 dagar, men effekten är tyvärr kortvarig. Behandling med högdos av immunglobulin bör därför endast användas vid allvarlig blödning, inför ope-

Terapirekommendationer – Trombocytfunktionsdefekter och deras behandlingar^a	
Benmärgsjukdomar	
Myelom och makroglobulinemi	Plasmaferes och behandling av grundsjukdomen
Leukemi, myelodysplastiskt syndrom och myeloproliferativa sjukdomar	Behandling av grundsjukdomen Desmopressin, trombocytttransfusion vid blödning
Leversjukdom	Desmopressin Tranexamsyra, plasma och protrombinkomplexkoncentrat mot övriga hemostasdefekter
Uremi	Dialys Desmopressin Erytropoietinbehandling av anemin
Hereditära tillstånd	
Glanzmanns trombasteni	Tranexamsyra, rFVIIa -koncentrat, trombocytttransfusion
Bernard-Souliers syndrom	Tranexamsyra, desmopressin, trombocytttransfusion
Läkemedelsinducerad trombocytdysfunktion	
Allmänt	Desmopressin Trombocytttransfusion vid trombocytopeni eller okontrollerad blödning
ASA	Desmopressin
NSAID	Desmopressin (sällan aktuellt)
Klopidogrel, tiklopidin	Desmopressin, trombocytttransfusion
Abciximab	Trombocytttransfusion
Tirofiban	Infusionen avbryts vid blödning
Eptifibatid	Infusionen avbryts vid blödning
Dextran	Desmopressin

a. Fibrinolyshämmare kan ha god effekt vid slemhinneblödningar som beror på trombocytdysfunktion.

ration eller vid graviditet hos patienter med uttalad trombocytopeni. Höga doser immunglobuliner anses blockera makrofagerernas Fc-receptorer. Detta leder till att antikroppsklädda trombocyter har mindre möjlighet att bindas till dessa receptorer och de kan då inte fagocyteras i samma omfattning.

Immunmedierad

trombocytopen purpura (ITP) hos barn

Cirka 90% av akut ITP hos barn går över inom 6 månader. Behandling är aktuell endast vid uttalad blödningsbenägenhet och då i första hand med högdos av immunglobulin och/eller med steroider. Splenektomi är sällan aktuell vid akut ITP hos barn.

Trombotisk trombocytopen purpura (TTP)/Trombotisk mikroangiopati (TMA)

Vid symptomkonstellation som vid TTP/TMA enligt ovan och förekomst av fragmenterade

erythrocyter skall stora mängder färskfrusen plasma snarast ges vanligen kopplat till plasmaferes (se även kapitlet Anemier, s 205). Trombocytttransfusioner kan förvärra den patologiska processen och därmed symtomen och är i princip kontraindicerade vid TTP/TMA.

Trombocytfunktionsrubbningar

Översikt över trombocytfunktionsrubbningar och deras behandlingar finns i rutan för Terapirekommendationerna ovan.

Kvalitativa trombocytdysfunktioner karakteriseras av trombocytdysfunktion trots normalt antal trombocyter. Utredningen består i att först utesluta von Willebrands sjukdom (s 234) och koagulationsrubbningar (s 235). Om patienten har signifikanta symtom, som motiverar ytterligare utredning, testas trombocytfunktionen i första hand med trombocyttaggregationstest.

Trombocytdysfunktion leder till samma symtom som vid trombocytopeni och är vanlig vid benmärgssjukdomar som myelom, makroglobulinemi, leukemi och vid myeloproliferativa sjukdomar, även om trombocytantalet är ökat. M-komponent vid myelom och makroglobulinemi kan absorberas till trombocytytan och leda till nedsatt adhesivitet och aggregation. Blödningsskomplikationer när M-komponentnivån är hög beror dock framför allt på hyperviskositet.

Vid leversjukdom kan både defekt trombocytfunktion och trombocytopeni förekomma, men blödningssbenägenheten beror framför allt på defekt koagulation och fibrinolys.

Uremi leder ofta till trombocytfunktionsrubbnig, sannolikt pga olika metaboliter.

Vid Glanzmanns trombasteni och Bernard-Souliers syndrom föreligger defekt trombocytfunktion. Dessa hereditära tillstånd är sällsynta. Blödningssymtomen består framför allt av relativt lindriga slemhinneblödningar. Blödningarna kan vid homozygot Glanzmann vara livshotande.

Läkemedel är den vanligaste orsaken till trombocytdysfunktion. Acetylsalicylsyra (ASA) har en hämmande effekt på trombocyttaggregationen genom irreversibel inaktivering av enzymet cyklooxygenas som medverkar vid bildningen av tromboxan A₂. Effekten på trombocytfunktionen varar under trombocytens resterande överlevnadstid. ASA-effekten saknar oftast betydelse för blödningssbenägenheten men kan ha betydelse vid operationer, där en eventuell blödning påtagligt påverkar resultatet, som t ex vid viss mikrokirurgi respektive vid neurokirurgi. ASA bör därför sättas ut minst 1 vecka inför denna typ av operationer. Risken för trombotiska komplikationer måste dock vägas in då utsättning av ASA övervägs hos patienter med kardiovaskulär sjukdom (2). Hos patienter med trombocytopeni eller trombasteni kan ASA leda till påtagligt ökad risk för blödningar.

NSAID-preparat tillhörande gruppen propionsyraderivat hämmar också cyklooxygenas (COX-1). Blödningstiden kan öka, men eftersom hämningen är reversibel och kortvarig är risken för blödning mindre än vid ASA-behandling men utsättning inför operation bör övervägas. NSAID-preparat av

typen coxiber hämmar selektivt cyklooxygenas-2 (COX-2) utan att påverka trombocyttaggregationen och har därför ingen effekt på trombocyttaggregationen.

Trombocythämmande läkemedel är en viktig del i behandlingen av hjärt- och kärlsjukdomar.

Clopidogrel och tiklopidin ingriper på en annan nivå i trombocyttaggregationen än ASA och NSAID-preparaten. Clopidogrel och tiklopidin, samt deras metaboliter binds irreversibelt till trombocyternas ADP-receptorer och hämmar därmed den ADP-inducerade aktiveringen av GPIIb/IIIa-komplexet och därmed trombocyttaggregationen. Sällsynta fall av TTP/TMA (se ovan) har rapporterats både vid behandling med tiklopidin och klopidogrel.

Abciximab är en monoklonal antikropp som binds till och blockerar glykoprotein IIb/IIIa-receptorn på trombocyter och därigenom effektivt minskar trombocyttaggregationen. Abciximab kan leda till konsumtionst trombocytopeni inom 24 timmar efter påbörjad behandling. Tirofiban och eptifibatid hämmar också receptorn och därmed trombocyttaggregationen.

Dextran har flera effekter på hemostasen, bl a hämmas trombocyttaggregationen.

Behandling av trombocytfunktionsdefekter

Fibrinolyshämmare (tranexamsyra eller aprotinin) kan ha god effekt vid slemhinneblödningar som beror på trombocytdysfunktion. Desmopressin har flera olika effekter, bl a stimuleras trombocytadhesiviteten och därigenom förkortas blödningstiden. Desmopressin kan kombineras med tranexamsyra.

Trombocyttransfusion är aktuell vid allvarlig blödningssbenägenhet och inför operation om desmopressin haft otillräcklig effekt. Eftersom trombocytkoncentrat innehåller trombocyter från flera givare är risken stor för alloimmunisering vid upprepade transfusioner. Patienten blir då så småningom refraktär mot fortsatt behandling med trombocyttransfusioner.

Vid benmärgssjukdomar, framför allt de myeloproliferativa tillstånden (essentiell trombocytos, kronisk myeloisk leukemi, polycytæmia vera och myelofibros) kan behandling av grundsjukdomen minska blödningssymtomen. Trombocyttransfusion ges

Hemofilicentra i Sverige

Malmö

Koagulationsmottagningen,
Universitetssjukhuset MAS, 205 02 Malmö,
tfn 040-33 10 00, begär "Koagulationsjouren".

Göteborg

Koagulationscentrum, Sahlgrenska
Universitetssjukhuset, 413 45 Göteborg,
tfn 031-342 10 00, begär "Koagulations-
jouren".

Stockholm

Koagulationsmottagningen, Karolinska Uni-
versitetssjukhuset Solna, 171 76 Stockholm,
tfn 08-517 700 00, begär "Koagulationsjouren".

vid trombocytopeni med blödning. Desmopressin förkortar blödningstiden om trombocytantalet är normalt.

Vid myelom och makroglobulinemi kan plasmaferes och behandling av grundsjukdomen minska blödningsbenägenheten.

Vid leversjukdom med trombocyt-dysfunktion kan desmopressin ha effekt men måste kombineras med behandling mot övriga hemostasdefekter.

Vid uremi minskar blödningsbenägenheten efter dialys. Desmopressin kan ha effekt liksom erytropoietinbehandling av anemin.

Behandlingen av de hereditära trombocyt-funktionsrubbningsarna handläggs oftast tillsammans med någon av de högspecialiserade koagulationsenheter som finns vid landets hemofilicentra (se Faktaruta 3).

Tranexamsyra och desmopressin ingår i terapiarsenalen. Rekombinant faktor VIIa (rFVIIa) kan användas vid allvarliga blödnings hos patienter med svåra former av medfödd trombocyt-dysfunktion som t ex Glanzmanns trombasteni.

Läkemedelsinducerad trombocyt-dysfunktion svarar oftast på desmopressin – se även Terapirekommendationerna (Läkemedel vid blödningstillstånd, s 236). Vid trombocytopeni eller okontrollerad blödning rekommenderas trombocyttransfusion.

von Willebrands sjukdom (VWS)

von Willebrands sjukdom (VWS) är en ärftlig blödningsrubbnings sjukdom som drabbar båda

könen (3). Den orsakas av brist på von Willebrand faktor (VWF), antingen pga sänkt koncentration (typ 1), funktionella defekter i VWF (typ 2) eller total avsaknad av VWF (typ 3). Prevalensen i flera populationsstudier har varit ca 1%, men sannolikt har dessa studier inkluderat kliniskt insignifikanta familjer eftersom prevalensen av registrerade fall har rapporterats vara endast 23–113 fall/miljon invånare.

Vanliga symtom är slemhinneblödningar, riklig menstruation och blåmärkestendens. Ökad blödningsrisk föreligger i samband med tandextraktioner, operationer och andra ingrepp. Ledblödningar kan förekomma i svåra fall. Utredningen utförs vid landets hemofilicentra där patienterna kontrolleras.

Diagnostik av VWS

Den kliniska bilden, med typiska blödningsymtom och positiv familjeanamnes inger misstanke om diagnosen. Det finns inga bra screeningmetoder: PK-INR är alltid normal och APTT är oftast normal, utom i de svåraste fallen. Blödningstidsmetoden används inte längre pga låg sensitivitet och specificitet. Trombocytantalet är normalt, utom ibland vid den ovanliga subtypen 2B som kan gå med trombocytopeni vid t ex stress och infektioner. VWS-diagnosen kräver analys av VWF och FVIII, bedömning av klinisk blödningsbenägenhet och hereditet.

Flera specialanalyser av VWF på olika funktioner utförs för att bestämma typ och svårighetsgrad. Utredningen sker vid landets hemofilicentra där patienterna också kontrolleras. I ett första steg kan blodprov skickas till ett hemofilicentrum för analys av VWF. Om detta utfaller positivt kallas patienten till ett hemofilicentrum för fullständig utredning. Därefter följer en familjeutredning för att kartlägga utbredningen av VWS i släkten.

Behandling av VWS

Desmopressin (DDAVP, [1-Desaminocystein, 8-D-arginin]vasopressin) stimulerar frisättning av VWF och FVIII från kroppens egna depåer (se Faktaruta 4). Svaret är individuellt och utprovas med en testdos, varvid man mäter ökningen av FVIII och

Desmopressin

Desmopressin (DDAVP, [1-Desamino-cystein, 8-D-arginin]vasopressin) stimulerar frisättning av bl a FVIII och VWF från kroppens egna depåer, samt ökar trombocyternas adhesivitet utan att inducera aggregation och har därför ett brett användningsområde för patienter med olika typer av blödningstendens.

Ur ekonomisk synpunkt är desmopressin att föredra framför FVIII-koncentrat till desmopressin responders. FVIII-koncentrat kan vara ca 3 till mer än 5 gånger dyrare än desmopressin, beroende på dosering.

Desmopressin är en syntetisk analog av hormonet vasopressin. Hormonets pressoreffekt har minskats och den antidiuretiska effekten har förstärkts genom modifiering av den kemiska strukturen. Desmopressin har därför en kraftig antidiuretisk effekt, som varar 24 timmar efter enstaka doser. Det finns risk för hyponatremi vid upprepad dosering, om inte vätskeintaget begränsas.

Barn löper störst risk för övervätskning. Man bör därför, om möjligt, undvika att ge desmopressin i hemostatisk dosering till små barn. Om barn under 2 år skall behandlas med desmopressin rekommenderas att man monitorerar elektrolytbalansen, att vätsketillförseln reduceras till högst 3/4 av den normala och att man undviker upprepade desmopressindoser (4).

Desmopressin orsakar en viss blodtryckssänkning (10–20 mm Hg) till följd av övergående vasodilatation. Desmopressin skall därför ges långsamt vid intravenös administration, och bör inte ges till personer med grav arterioskleros, eller svår kärilkramp där en blodtryckssänkning kan vara kritisk.

Desmopressin har använts utan större problem till gravida kvinnor i samband med foster-vattensprov, moderkaksbiopsi eller förlossning utan några biverkningar vad avser graviditet eller foster (5).

VWF i plasma, och bedömer om denna är tillräcklig för att patienten skall kunna ha klinisk nytta av desmopressin vid blödningsepisoder eller ingrepp. Man mäter även trombocytantalet för att utesluta typ 2B. Vid denna sällsynta subtyp (2B) friges

funktionellt defekt VWF som orsakar trombocyttaggregation och trombocytopeni.

Flertalet patienter med typ 1, men endast ett fåtal med typ 2 och inga med typ 3, svarar på desmopressin. Desmopressin är kontraindicerat vid typ 2B. Innan man genomför desmopressintestet bör man därför utesluta typ 2B, med hjälp av andra laboratoriemetoder.

I de fall DDAVP inte kan användas ger man i stället substitutionsbehandling med ett koncentrat av VWF och FVIII som framställts från blodgivarplasma.

Koagulationsrubbningar**Hemofili**

Hemofili (blödersjuka) är en ärftlig koagulationsrubbning som drabbar män, medan kvinnor är anlagsbärare (6–8). Hemofili orsakas av brist på koagulationsfaktor VIII (FVIII) (hemofili A) eller FIX (hemofili B). Prevalensen är ca 15 fall/100 000 män.

Blödningsbenägenheten är uttalad med risk för spontana blödningar hos de med svår (< 1% FVIII eller FIX) eller moderat (1–4% FVIII eller IX) hemofili. Ledblödningar är ett typiskt symptom och debuterar kring 1 års ålder, då barnet börjar gå. Vid mild hemofili (5–40% FVIII eller FIX) uppkommer blödningar vid trauma. APT-tiden är förlängd vid hemofili, och analys av FVIII respektive FIX bekräftar diagnosen. Blödersjuka handläggs vid landets Hemofilicentra (se Faktaruta 3, s 234) som alltid skall kontaktas utan dröjsmål vid trauma eller blödning.

Behandling av hemofili

FVIII- eller FIX-koncentrat för behandling av hemofili framställs från blodgivarplasma eller med rekombinant teknik. Patienter med mild hemofili A kan behandlas med DDAVP om de uppnår tillräckligt hög FVIII-nivå (oftast > 0,50 kIU/L). Blodsmitta (hepatit och hiv) har tidigare förekommit med plasmabaserade faktorkoncentrat – idag är dock alla koncentrat virusinaktiverade. Hos 5–30% av patienter med svår hemofili uppkommer antikroppar mot injicerat FVIII eller FIX (antikoagulan). Vid hög antikoagulantiter behandlas blödningar i stället med en ”bypassing agent”, antingen rekombi-

Terapirekommendationer – Läkemedel vid blödningstillstånd			
Läkemedel	Mekanism	Indikation	Kommentar
Desmopressin	Frisättning av endogen FVIII och VWF Stimulerar trombocyt-adhesivitet	VWS typ 1 Mild hemofili A Trombocyt dysfunktion	Antidiuretisk effekt, se Faktaruta 4, om Desmopressin
Tranexamsyra	Fibrinolyshämmare	Slemhinneblödningar Ortopedisk och gynekologisk kirurgi Tandextraktioner	Kontraindicerat vid makroskopisk hematuri Dosreduktion vid förhöjt kreatinin (Fass)
Vitamin K	Vitamin K-substitution Antidot till warfarin	Vitamin K-rist Reversering av warfarin-effekt	Långsam ökning av vitamin K-beroende faktorer
Protrombinkomplexkoncentrat	Substitution med vitamin K-beroende koagulationsfaktorer (II, VII, IX och X)	Omedelbar reversering av warfarineffekt Blödning vid leversvikt	Omedelbar men relativt kortvarig effekt Dos 10–30 IE/kg
FVIII-koncentrat	Substitution med koagulationsfaktor VIII	Hemofili A	
FIX-koncentrat	Substitution med koagulationsfaktor IX	Hemofili B	
VWF/FVIII-koncentrat	Substitution med von Willebrand faktor och FVIII	von Willebrands sjukdom	
Aktiverat protrombinkomplexkoncentrat	Aktiverade vitamin K-beroende koagulationsfaktorer aktiverar koagulationen	Hemofili med antikroppar mot FVIII	s k "Bypassing agent"
rFVIIa-koncentrat	Aktiverat rekombinant FVII aktiverar koagulationen	Hemofili med antikroppar mot FVIII Glanzmanns trombasteni	s k "Bypassing agent"

nant aktiverad FVII (rFVIIa) eller aktiverat protrombinkomplexkoncentrat.

K-vitaminbrist

K-vitaminbrist orsakar brist på koagulationsfaktorerna FII, FVII, FIX och FX och koagulationshämmarna protein C samt protein S, vilka samtliga är K-vitaminberoende. PK-INR är förhöjt. I uttalade fall blir även APTT förlängd. Substitutionsbehandling med vitamin K kan ges peroralt eller parenteralt. Maximal effekt uppnås efter 12–24 timmar. Vid malabsorption bör vitamin K ges parenteralt pga dåligt upptag från magtarmkanalen. Vid blödningstensens skall man undvika intramuskulär injektion. Vid allvarliga blödningar, som kräver omedelbar behandling, substitueras de vitamin K-beroende koagulationsfaktorerna med plasma eller ett protrombinkomplexkoncentrat.

Blödning till följd av antikoagulationsbehandling och trombolys

Anti-vitamin K-behandling (AVK-behandling) orsakar brist på K-vitaminberoende koagulationsfaktorer och hämmare. Handläggning av blödning eller överdosering beskrivs i kapitlet Venös tromboembolism och medel mot trombos, s 214, och i Information från Läkemedelsverket (9).

Effekten av standardheparin är relativt kortvarig och är borta ca 4 timmar efter utsättning av ett heparindropp. Vid överdosering kan heparineffekten reverseras med antidoten protamin (licenspreparat). Låg-molekylärt heparin har längre halveringstid och endast ca 25–50% av effekten kan reverseras med protamin. Protamin skall inte överdoseras eftersom höga doser har antikoagulerande effekt. Se även kapitlet Venös tromboembolism och medel mot trombos, s 214.

Direkta trombinhämmare (lepirudin, arगतroban och bivalirudin) och FXa-hämmare (fondaparinux) saknar specifika antidoter. Halveringstiderna för dessa produkter är dock korta.

Blödning vid trombolys behandlas med erytrocytkoncentrat, plasma och fibrinolyshämmare, se kapitlet Venös tromboembolism och medel mot trombos, s 214.

Leversvikt

Vid sviktande leverfunktion, t ex till följd av levercirros, kan ökad blödningstendens orsakas av brist på koagulationsfaktorer, trombocytopeni och ökad fibrinolys. Fibrinolyshämning med tranexamsyra kan räcka vid mindre blödningstendens, medan mer uttalad leversvikt kan kräva tillförsel av plasma eller protrombinkomplexkoncentrat. Vid uttalad trombocytopeni kan man även behöva tillföra trombocyter.

Lupus antikoagulans

Lupus antikoagulans (LAK) är autoantikroppar riktade mot fosfolipidassocierade lipoproteiner. LAK ingår tillsammans med trombocytopeni i antifosfolipidantikroppssyndromet och ger upphov till ökad blodproppsbenägenhet och obstetriska komplikationer oftare än ökad blödningstendens. LAK ger förlängd APTT genom att interagera med fosfolipid i testet.

Förvärvad hemofili

Förvärvad hemofili är ett ovanligt tillstånd (ca 1 fall/miljon invånare) som framför allt drabbar äldre individer. Det kan även drabba kvinnor post-partum. Utbredda hudblödningar och stora muskelblödningar är typiskt. APTT är förlängd, men PK-INR är normal. Koagulationsutredning visar antikroppar mot FVIII (antikoagulans) och avsaknad av FVIII i patientens plasma. Förvärvad hemofili B är ännu mera sällsynt. Patienter med förvärvad hemofili bör handläggas i samråd med koagulationsspecialist.

Behandlingen består av en kombination av immunmodulerande medel för att försöka minska antikoagulanstiter samt he-

mostatiska medel för att stoppa pågående blödningar. FVIII-nivån kan ibland ökas med desmopressin eller substitution med FVIII-koncentrat, men vid hög titer måste man i stället ge en ”by-passing agent”, som rFVIIa eller aktiverat protrombinkomplexkoncentrat.

Disseminerad intravasal koagulation (DIC)

Disseminerad intravasal koagulation (DIC) kan uppstå vid t ex svår sepsis, obstetriska komplikationer och multitrauma (10). Mikrotromber bildas generellt och bidrar till organsvikt och hudnekroser. Blödningstendens uppkommer till följd av brist på koagulationsfaktorer och trombocyter. Man finner förlängd APTT, ökat PK-INR, låga värden för koagulationsfaktorer och hämmare (protein C och antitrombin).

Behandling av DIC

Grundläggande för behandlingen är att utlösande orsak åtgärdas – eventuell infektion bekämpas, frakturer stabiliseras etc. Den vetenskapliga grunden för koagulationsbehandling är svag, men inriktas på att tillföra koagulationshämmare för att dämpa aktiveringen samt att substituera brist på koagulationsfaktorer om patienten blöder. Trombocytttransfusion ges endast vid uttalad trombocytopeni ($< ca 10 \times 10^9/L$) och om man misstänker att denna bidrar till en pågående blödning.

Plasma ges i en dos av minst 10–15 ml/kg kroppsvikt. Vid uttalad brist på enskilda faktorer och hämmare kan substitution med specifika koncentrat behövas, varvid samråd tillråds med koagulationsjouren vid något av landets hemofilicentra (se Faktaruta 3, s 234). Antitrombinkoncentrat kan ges om antitrombinkoncentrationen är $< ca 50\%$ (0,50 kIU/L) och patienten har uttalade kliniska symtom på DIC. Dosering: 1 IU antitrombin/kg kroppsvikt ökar nivån i patientens plasma med ca 1 IU/dL (1%). Följ förloppet med upprepade analyser! Plasmaderiverat protein C-koncentrat har givits i doser på 100–600 IU/kg kroppsvikt vid sepsisinducerad purpura fulminans, särskilt hos barn. Aktiverat protein C (APC)-koncentrat har kort halveringstid

Terapirekommendationer – DIC

Koagulationsbehandling vid uttalad disseminerad intravasal koagulation (DIC) med blödning

Plasma

Antitrombinkoncentrat

Trombocytkoncentrat

Fibrinolyshämmare (tranexamsyra)

Protein-C-koncentrat (plasmaderiverat, icke aktiverat)

Aktiverat protein C (APC) koncentrat (rekombinant).

Protrombinkomplexkoncentrat

FVIII-koncentrat

Fibrinogenkoncentrat

och ges därför som kontinuerlig infusion (24 mikrog/kg kroppsvikt/timme i 96 timmar). APC-koncentrat ger dock ökad blödningstendens och är kontraindicerat till patienter som blöder. Det kan därför endast användas i ett fåtal väl selekterade fall.

Protrombinkomplexkoncentrat ges i dosen 10–30 IE/kg kroppsvikt vid blödning som bedöms bero på brist på FII, FVII, FIX och FX. Andra specifika koagulationsfaktor-koncentrat, såsom FVIII-koncentrat, VWF-koncentrat och fibrinogenkoncentrat, ges vid uttalad blödning som bedöms bero på brist på respektive faktor. Fibrinolyshämmare (tranexamsyra) ges om man misstänker att en patient blöder pga förhöjd fibrinolyt. Försiktighet tillråds eftersom även ned-satt fibrinolyt förekommer vid DIC. Dosering av tranexamsyra: 10 mg/kg kroppsvikt ges intravenöst 1–4 gånger/dygn. Heparin skall inte ges vid fulminant DIC pga blödning-srisken.

Referenser

- Godeau B, Provan D, Busnel J. Immune thrombocytopenic purpura in adults. *Curr Opin Hematol.* 2007;14:535–56.
- Lagerkranser M, Johnsson H, Ljungström KG. Handläggning av trombocythämmande läkemedel inför operation. För tidig utsättning kan medföra allvarliga risker för patienten. *Läkartidningen.* 2008;105:2188–9.
- Federici A, et al. Guidelines for the diagnosis and management of von Willebrand disease in Italy. *Haemophilia.* 2002;8:607–21.
- Lethagen S, Frick K, Sterner G. Antidiuretic effect of desmopressin given in hemostatic dosage to healthy volunteers. *Am J Hematol.* 1998;57:153–9.
- Mannucci PM. Use of desmopressin (DDAVP) during early pregnancy in factor VIII-deficient women. *Blood.* 2005;105:3382.
- www.wfh.org
- Dargaud Y, Negrier C. Haemophilia therapies. *Expert Opin Biol Ther.* 2007;7:651–63.
- Berntorp E. Prophylactic therapy for haemophilia: early experience. *Haemophilia* 2003;9(suppl 1):5–9.
- Profylax mot och reversering av blödning orsakad av antivitamin-K (AVK)-läkemedel – Behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket 1:2006:1–5. www.lakemedelsverket.se
- Levi M. Disseminated Intravascular coagulation. *Crit Care Med* 2007;35(9):2191–5.

Preparat¹

Medel vid trombocytopeni

Glukokortikoider

Prednisolon

Prednisolon Pfizer Pfizer, tabletter 2,5 mg, 5 mg, 10 mg

Prednison

Deltison Recip, tabletter 50 mg

Cytostatika m m

Azatioprin, ciklosporin, cyklofosamid

Se kapitlet Farmakologisk behandling av maligna sjukdomar, s 506, respektive Allergiska och immunologiska tillstånd, s 751.

1. Aktuell information om parallellimporterade förpackningar och generika kan fås via apotek.

Monoklonal antikropp*Rituximab*

Mabthera Roche, koncentrat till infusionsvätska
100 mg, 500 mg

Immunglobuliner för intravaskulärt bruk*Humant, normalt immunglobulin*

Gammagard S/D Baxter, pulver och vätska till
infusionsvätska

KIOVIG Baxter, infusionsvätska 100 mg/ml

Octagam Octapharma, infusionsvätska 50 mg/ml

Xepol Pharmalink, infusionsvätska 50 mg/ml

Medel vid trombocytfunktionsrubbningar

Desmopressin (DDAVP)

Octostim Ferring, injektionsvätska 15 mikrog/ml
nässpray 150 mikrog/dos

Tranexamsyra

Cyklokapron Meda, brustabletter 1 g, tabletter
500 mg

Cyklokapron Pfizer, injektionsvätska 100 mg/ml

Cyklonova Alternova, tabletter 500 mg

Tranexamsyra APL APL, oral lösning 100 mg/ml

Tranon Recip, tabletter 500 mg

Aprotinin

Trasylol Bayer HealthCare, injektions-/infusions-
vätska, lösning 10 000 KIE/ml (licenspreparat)

Medel vid hemofili och von Willebrands sjukdom

Antihemofilifaktor A (faktor VIII)

Advate Baxter, pulver och vätska till injektions-
vätska 250 IE, 500 IE, 1 000 IE, 1 500 IE

Helixate NexGen CSL Behring, pulver och vätska
till injektionsvätska 250 IE, 500 IE, 1 000 IE,
2 000 IE

Immunate Baxter, pulver och vätska till injek-
tionsvätska 500 IE, 1 000 IE

Kogenate Bayer Bayer, pulver och vätska till
injektionsvätska 250 IE, 500 IE, 1 000 IE, 2 000 IE

Octanate Octapharma, pulver och vätska till
injektionsvätska 50 IE/ml, 100 IE/ml

Recombinate Baxter, pulver och vätska till injek-
tionsvätska 250 IE, 500 IE, 1 000 IE

ReFacto Wyeth, pulver och vätska till injektions-
vätska 250 IE, 500 IE, 1 000 IE, 2 000 IE

*Aktiverat protrombinkomplex mot faktor VIII-anti-
kroppar*

Feiba Baxter, pulver och vätska till injektions-
vätska 1 000 IE

Antihemofilifaktor B (faktor IX)

Benefix Baxter, pulver och vätska till injektions-
vätska 500 IE, 1 000 IE, 2 000 IE

Immunine Baxter, pulver och vätska till injek-
tionsvätska 600 IE, 1 200 IE

Mononine CSL Behring, pulver och vätska till
injektions-/infusionsvätska 500 IE, 1 000 IE

Nanotiv Octapharma, pulver och vätska till
injektionsvätska 500 IE, 1 000 IE

VWF och faktor VIII i kombinationer

Haemate CSL Behring, pulver och vätska till
injektions-/infusionsvätska 500 IE FVIII och
1 200 IE WWF, 1 000 IE FVIII och 2 400 IE WWF

Wilate Octapharma, pulver och vätska till injek-
tionsvätska 450 IE FVIII och 400 IE WWF, 900 IE
FVIII och 800 IE WWF

Koagulationsfaktor VIIa (eptacog alfa)

NovoSeven Novo Nordisk, pulver och vätska till
injektionsvätska 1,2 mg, 2,4 mg, 4,8 mg

Desmopressin och tranexamsyra

Se Trombocytfunktionsrubbningar, ovan.

Medel vid plasmakoagulationsdefekter

Antitrombin

Antithrombin III Baxter Baxter, pulver och vätska
till injektions-/infusionsvätska 500 IE, 1 000 IE

Atenativ Octapharma, pulver och vätska till
infusionsvätska 500 IE, 1 000 IE, 1 500 IE

ATryn LEO Pharma, pulver till infusionsvätska
1 750 IE

Fibrinogenkoncentrat

Haemocomplettan-P (licenspreparat)

Heparin/LMH

Se kapitlet Venös tromboembolism och trombo-
ser, s 227.

Protrombinkomplexkoncentrat

Confidex CSL Behring, pulver och vätska till
injektionsvätska 500 IE

Ocplex Octapharma, pulver och vätska till injek-
tionsvätska 500 IE

Prothromplex T (licenspreparat)

Övriga koagulationsfaktorer

Se Medel vid Hemofili, ovan.

Tranexamsyra

Se Trombocytfunktionsrubbningar, ovan.

Vitamin K (fytomenadion)

Konaktion Roche, tuggtabletter 10 mg

Konaktion Novum Roche, injektionsvätska
10 mg/ml

Protamin

Protaminsulfat LEO Pharma LEO Pharma, injek-
tionsvätska 1 400 anti-heparin IE/ml

Drotrecogin alfa, protein C i aktiverad form (APC)

Xigris Lilly, pulver till infusionsvätska 5 mg,
20 mg

Protein C

Ceprotrin Baxter, pulver och vätska till injektions-
vätska 500 IE, 1 000 IE

Ändringar

2009-08-08: I Faktaruta 3, s 234 under rub-
riken Göteborg, har texten "Koagulations-
centrum" ändrats till "Koagulationsjouren"
och texten "efter arbetstid "Akutmottag-
ningen" i slutet av stycket har raderats.

