

Blödningstillstånd

Jan Astermark och Erik Berntorp,
Hematologi- och koagulationskliniken,
Skånes universitetssjukhus, Malmö

Inledning

Blödningssymtom uppträder vid störningar i hemostasprocessens olika delmoment (primär hemostas, plasmakoagulation och fibrinolys) och kan orsakas av medfödda och/eller förvärvade defekter. Eftersom blödningssymtom är vanligt förekommande i normalbefolkningen och i många fall inte bör utredas vidare är anamnesen betydelsefull. Tillgängliga laboratorieundersökningar ska ses som ett komplement.

Störningar i trombocytfunktionen är sannolikt den vanligaste orsaken till ökad blödningsbenägenhet och många av dessa fall är av förvärvad natur. Defekter i plasmakoagulationen är ofta medfödda och ärftliga, men kan också vara förvärvade i samband med i första hand leversjukdom och behandling med antikoagulantia. Disseminerad intravasal koagulation (DIC) utgör en komplex störning i hemostasen med konsumtion av olika koagulationsfaktorer och successivt tilltagande blödningstendens.

Utredning

Anamnes

Eftersom blödningssymtom är vanligt förekommande i befolkningen är en noggrann blödningsanamnes väsentlig för den vidare handläggningen. För ändamålet har olika scoresystem föreslagits där blödningstyp och svårighetsgrad värderas (1). Eventuella blödningar från slemhinnor, muskler och leder liksom blödningar som uppstått vid ope-

rationer, förlossningar och/eller tandextraktioner ges poäng enligt en särskild mall. Individer med blödningsrubbingar har oftast flera symtom och vid endast en blödningslokalisering ska i första hand lokala orsaker misstänkas. Vid klassisk blödersjuka ses ofta spontana ledblödningar. Ärftlighet är en viktig faktor att utvärdera och i förekommande fall ska släktutredning övervägas. Läkemedel med påverkan på trombocytfunktionen (t ex acetylsalicylsyra, NSAID och klopidoogrel) eller plasmakoagulationen (t ex warfarin, trombin eller faktor X-hämmare och hepariner) kan orsaka blödningssymtom och ska uteslutas som möjlig orsak. Detta gäller även användandet av naturmedel, som i vissa fall sammankopplats med ökad blödningstendens (t ex ginkgo).

Fysikalisk undersökning

Vid rubbingar i den primära hemostasen är petekier och slemhinneblödningar vanligast, men vid svårare störningar kan även andra typer av blödningar ses. Större och frekventa blåmärken bör i första hand inge misstanke om en störning i plasmakoagulationen. Andra förklaringar såsom misshandel bör också övervägas. Lever, mjälte och lymfkörtlar bör palperas.

Laboratorieutredning

Blodstatus med Hb, LPK, differentialräkning och trombocyter ska primärt analyseras för att utesluta anemi, trombocytopeni samt malign blodsjukdom.

APTT (aktiverad partiell tromboplastintid) mäts i sekunder och avslöjar eventuella brister i koagulationsproteinernas aktivitet förutom för faktor VII och faktor XIII. Tider > 150 sekunder orsakas i princip alltid av heparinkontamination, faktor XII- eller fibrinogenbrist. De lågmolekylära heparinerna påverkar i terapeutiska doser APT-tiden endast i mindre omfattning. Vid klassisk blödersjuka med brist på faktor VIII (FVIII) eller IX (FIX) och andra medfödda koagulationsdefekter erhålls vanligen tider mellan 45 och 100 sekunder. Det finns en rad olika APTT-reagens vilket gör att resultaten mellan olika laboratorier är svåra att jämföra. Lupus antikoagulans ger ofta en förlängning av APT-tiden men orsakar normalt sett inte blödningar utan ökar i stället tromboserisken.

PK(INR) mäter totalaktiviteten av de K-vitaminberoende faktorerna II, VII och X. Vid brist på en eller flera av dessa ökar INR-värdet. Om isolerad brist misstänks kan de specifika faktoraktiviteterna mätas vid ett speciallaboratorium. Isolerad brist tyder på medfödd rubbning medan en sänkt aktivitet av flera faktorer tyder på antivitamin K (AVK)-behandling, K-vitaminbrist eller leversjukdom.

Blödningstiden har låg sensitivitet och specificitet och rekommenderas inte för utvärdering av den primära hemostasen. Mer specifika tester av trombocyternas förmåga till adhesion och aggregation krävs och dessa finns tillgängliga på speciallaboratorier.

Primär hemostasrubbning

Trombocytopeni

Trombocyter bildas i benmärgen av megakaryocyter och lever normalt sett i ca en vecka. Brist på trombocyter kan uppstå vid en rad olika tillstånd och beror på minskad produktion och/eller ökad konsumtion (Faktaruta 1).

Minskad produktion

Trombocytopeni ses ofta vid olika typer av benmargssjukdomar såsom akut leukemi, lymfoproliferativa sjukdomar, myelodysplastiska syndrom, aplastisk anemi samt vid infiltration i benmärgen av benmärgsfrämmande celler. Antalet megakaryocyter

Differentialdiagnoser vid trombocytopeni

Minskad produktion

- Primär benmargssjukdom (akut leukemi, myelodysplastiskt syndrom (MDS), myelom, lymfoproliferativ sjukdom, aplastisk anemi)
- Benmärgsfrämmande celler
- Läkemedel
- Alkohol
- Hereditära trombocytopenier

Ökad destruktions

- Immunologisk trombocytopeni (ITP) samt annan antikroppsmedierad destruktions
- Heparininducerad trombocytopeni (HIT)
- Hypersplenism
- Trombotisk trombocytopen purpura (TTP/TMA)
- Disseminerad intravasal koagulation (DIC)
- Nephropathia epidemica

är mindre än normalt och vanligtvis är trombocytopenin inte isolerad utan kombinerad med förändringar i den röda och vita blodkroppsbilden.

Flera olika läkemedel vid sidan av cytostatika kan påverka megakaryocyterna negativt och ge upphov till trombocytopeni, i vissa fall i kombination med andra blodbildsförändringar. Alkohol har en toxisk effekt på benmärgen. Vanligtvis är dessa benmargseffekter reversibla då exponeringen upphör.

Sällsynta former av hereditära trombocytopenier med varierande patogenes finns beskrivna och ska i brist på andra förklaringar uteslutas. Vid vissa av dessa tillstånd ses en avvikande trombocytormologi.

Ökad destruktions

Trombocytopeni orsakad av ökad destruktions är oftast isolerad, immunologiskt utlöst och orsakad av antikroppar. Dessa autoantikroppar binder till trombocytan och stimulerar makrofagernas fagocytos i framför allt mjälte men till viss del även i benmärg och lever. Benmärgens normala svar på denna destruktions är ökad produktion av trombocyter och vid benmärgsundersökning ses en normal eller ökad mängd megakaryocyter.

Den vanligaste formen av immunologiskt orsakad trombocytopeni är immunologisk trombocytopeni (ITP) (2). Detta är en auto-

Tabell 1. Diagnostik av och sannolikhet för heparininducerad trombocytopeni (HIT) enligt "Fyra T"

	2 poäng	1 poäng	0 poäng
Trombocytopeni	> 50% trombocytfall till $\geq 20 \times 10^9/L$	30–50% trombocytfall <i>eller</i> en nivå mellan 10 och $19 \times 10^9/L$	< 30% trombocytfall <i>eller</i> en nivå < $10 \times 10^9/L$
Tidsintervall (dag 0 motsvarar första heparindosen)	5–10 dagar <i>eller</i> 1 dag vid tidigare exponering för heparin inom 30 dagar	> 10 dagar <i>eller</i> oklart tidsintervall <i>eller</i> < 1 dag vid tidigare exponering för heparin för 31–100 dagar sedan	< 5 dagar utan tidigare exponering för heparin
Trombos eller annan förändring	Verifierad ny trombos <i>eller</i> hudnekros <i>eller</i> akut systemreaktion efter ofraktionerat heparin intravenöst	Progressiv <i>eller</i> återkommande trombos <i>eller</i> misstänkt men ej verifierad trombos <i>eller</i> rodnad hudförändring	Ingen
Trombocytopeni av annan orsak	Ingen annan uppenbar orsak	Möjlig annan orsak	Klarlagd annan orsak

Sannolikhet för HIT: Hög = 6–8 poäng
 Intermediär = 4–5 poäng
 Låg = 0–3 poäng

immun sjukdom med en incidens hos vuxna på 1,6–3,9 fall/100 000 invånare och år. Både trombocyterna och megakaryocyterna är engagerade med ökad perifer destruktion samt minskad produktion i benmärgen.

Sjukdomen benämndes tidigare idiopatisk trombocytopen purpura, men eftersom det nu är klarlagt att det är en autoimmun genes och att blödningssymtom inte alltid uppträder har benämningen ändrats till immunologisk trombocytopeni och gränsen för trombocytopeni har satts vid $< 100 \times 10^9/L$.

Benämningarna akut och kronisk ITP har ersatts av nydiagnostiserad ITP under de första 3 månaderna, persisterande ITP mellan 3 och 12 månader samt kronisk ITP om trombocytopenin varar > 12 månader. Refraktär ITP karakteriseras av en primär ITP-sjukdom som är behandlingskrävande trots genomförd splenektomi. Hos barn ses ofta en snabbt övergående ITP som debuterar i anslutning till en virusinfektion och normaliseras hos 90% inom 6 månader. ITP hos vuxna blir dock ofta kronisk.

ITP-sjukdomen kan vara primär alternativt sekundär till ett annat bakomliggande tillstånd, såsom systemisk lupus erythematosus (SLE), hepatit C, hiv, *Helicobacter pylori*-infektion, samt lymfoproliferativ sjukdom eller orsakad av läkemedel.

Posttransfusionspurpura ses framför allt hos kvinnor som genomgått flera graviditeter, men även hos män och orsakas av en immunisering mot vanligtvis trombocytalloan-

tigenet HPA-1 (human platelet antigen 1). Trombocytfalet, som kan utvecklas snabbt till låga nivåer, ses vanligtvis drygt 1 vecka efter transfusionen, men kan även uppträda tidigare eller senare, upp till några veckor. Trombocyt-nivåerna återhämtar sig vanligen spontant och behöver sällan behandlas, men skulle så vara fallet är intravenös behandling med gammaglobuliner förstahandsalternativet.

Immunisering av modern med trombocyt-antigener från fostret kan orsaka fetal neonatal alloimmun trombocytopeni (FNAIT). IgG-antikroppar från modern inducerar då en destruktion av fostrets trombocyter och symtomen kan vara alltifrån symtomfrihet till smärre blödningar vid födseln och intrakraniella eller andra livshotande blödningar. Vid klinisk misstanke ska neonatal expertis kontaktas. Behandlingen utgörs av immunglobuliner till modern, eventuellt trombocyttransfusioner och kejsarsnitt vid mycket låga trombocyt-tal (3). Trombocyt-nivåerna hos barnet återgår till det normala inom några veckor i takt med att antikropparna försvinner.

Refraktäritet mot trombocyttransfusioner kan vanligen undvikas genom att använda filtrerade blodprodukter.

Vid sidan av den toxiska effekten som vissa läkemedel kan utöva på benmärgen, finns även läkemedel som på immunologisk väg kan öka destruktionsen. I första hand gäller detta kinin, kinidin, sulfonamider och hepa-

Diagnostik vid isolerad trombocytopeni

- Konfirmera trombocytopenin med manuell granskning och uteslut pseudotrombocytopeni
- Vitamin B₁₂ och folsyra
- Elektrolyter, S-kreatinin
- Leverprover, S-elfores
- Tyreoideaprover
- Hepatit A, B och C samt hiv
- Autoimmun screening inklusive ANA
- Graviditetstest
- Överväg H. pylori-diagnostik
- Överväg benmärgsaspiration och biopsi
- Överväg antifosfolipidantikroppar
- Överväg von Willebrands sjukdom typ 2B

riner (heparininducerad trombocytopeni, HIT). Dessa fall är ofta övergående och trombocytantalet normaliseras då exponeringen upphör. Däremot återkommer den eventuellt vid förnyad exponering. Se även kapitlet Läkemedelsbiverkningar, avsnittet Blodskador, webb-version.

HIT förekommer i 2 former, typ I och II (4). Orsaken till typ I är oklar, men vanligen ses en lindrig trombocytopeni utan att detta skapar kliniska problem. Typ II orsakas av IgG-antikroppar mot trombocytfaktor 4 (TF4). Dessa antikroppar binder TF4 i närvaro av hepariner och aktiverar trombocyterna. Trombocytantalet sjunker vanligen till $< 50 \times 10^9/L$ 5–10 dagar efter insatt behandling och risken för venös trombos är stor. Även arteriella trombosor kan förekomma. Om patienten tidigare exponerats för hepariner kan reaktionen ses redan inom något dygn. Risken är betydligt högre med ofraktionerat heparin än med lågmolekylära former. Sannolikheten för HIT kan uppskattas med hjälp av ett score-system, ”fyra T” (Tabell 1, s 289), och kompletteras med antikroppsdagnostik. Vid HIT ska heparinbehandlingen sättas ut och alternativt antikoagulantium ges i första hand i form av trombinhämmare och/eller hämmare av faktor Xa.

Poolen av trombocyter lokaliserad till mjälten ökar med ökad mjältvolym (splenomegali) och vid oklar trombocytopeni med eller utan annan förändring av blodbildens ska mjältförstoring uteslutas (hypersple-

Rekommenderade trombocytnivåer vid olika typer av ingrepp enligt BCSH**Guidelines (5)**

- Tandvård $\geq 10 \times 10^9/L$
- Tandextraktioner $\geq 30 \times 10^9/L$
- Ledningsanestesi $\geq 30 \times 10^9/L$
- Mindre kirurgi $\geq 50 \times 10^9/L$
- Avancerad kirurgi $\geq 80 \times 10^9/L$
- Obstetrik
 - Under graviditet $\geq 20\text{--}30 \times 10^9/L$
 - Vaginal förlossning/kejsarsnitt $\geq 50 \times 10^9/L$
 - Vaginal förlossning/kejsarsnitt med epidural anestesi $\geq 80 \times 10^9/L$

nism) samt i förekommande fall en förklaring till denna förstoring såsom portal hypertension, lymfo- och myeloproliferativa sjukdomar utvärderas.

Trombotisk trombocytopen purpura (TTP) orsakas av brist på enzymet ADAMTS 13 (6). Detta enzym bryter ned von Willebrandfaktorns högmolekylära subenheter och brist på detta enzym leder till trombbildning i de små kärlen till följd av trombocyt-aggregation. Dessutom ses trombocytopeni samt i typfallet hemolytisk anemi, neurologiska symtom, njurpåverkan och feber. I flertalet fall orsakas enzymbristen av autoantikroppar mot enzymet, men en ärftlig form med genetisk bakgrund förekommer också (Upshaw-Schulman-syndrom). Behandlingen utgörs av plasmaferes och plasmatransfusioner. Trombocytttransfusioner ska dock inte ges då dessa kan aggraveras den kliniska bilden.

Trombocytopeni uppstår även i samband med generella störningar i hemostasen av typ disseminerad intravasal koagulation (DIC), där vid sidan av trombocytkonsumtionen även koagulationsfaktorer och deras hämmare förbrukas.

Utredning

Vid isolerad trombocytopeni utan påverkan på de övriga hemostasproverna ska utredningen kompletteras enligt Faktaruta 2.

Pseudotrombocytopeni kan ses när trombocytantalet bestäms i ett EDTA-innehållande provrör. EDTA har nämligen en förmåga att aggregera trombocyterna och därigenom i analysapparaten generera falskt

Desmopressin

Desmopressin (DDAVP, [1-Desaminocystein, 8-D-arginin]vasopressin) stimulerar frisättningen av bl a FVIII och vWF (von Willebrandfaktorn) 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.

Vid hemofili är desmopressin ur ekonomisk synvinkel 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 (7,8). 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 < 2 år ska behandlas med desmopressin rekommenderas att man monitorerar elektrolytbalansen, att vätsketillförseln reduceras till högst ¾ av den normala och att man undviker upprepade desmopressindoser.

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

Desmopressin har använts utan större problem till gravida kvinnor i samband med fostervattensprov, moderkaksbiopsi och förlossning utan några negativa effekter på graviditet eller foster.

låga värden. Detta uppstår exempelvis inte i citratrör. En pseudotrombocytopeni kan också avslöjas genom manuell granskning av ett kapillärt blodutstryk. Huvudsyftet med övrig provtagnings är att utesluta andra orsaker till trombocytopenin.

Behandling

Huvudprincipen vid trombocytopeni är att behandla blödningar samt att rikta behandlingen mot den bakomliggande grundåkom-

Akut ITP-behandling vid livshotande blödning (9)

- IVIG 1 g/kg kroppsvikt intravenöst dag 1 och 2
- Metylprednisolon 1 g intravenöst dag 1 till 3
- Trombocytttransfusion – 2 enheter (4 givare/enhet) eller 1 enhet erhållen genom aferes var 4–6 timme
- Tranexamsyra (Cyklokapron) 10 mg/kg kroppsvikt intravenöst var 8 timme (alternativt peroralt 25 mg/kg kroppsvikt)

man. Specifik behandling kan ges i syfte att minska destruktionsen och/eller öka produktionen av trombocyter.

Behandling i syfte att minska blödningssymtomen

Blödningssymtom är sällsynta vid trombocytnivåer > 50 x 10⁹/L och svårare blödningar uppkommer vanligen först vid värden < 10–20 x 10⁹/L. Risken för blödning är generellt sett större vid hög ålder. I Faktaruta 3, s 290, anges riktnivåer för olika ingrepp.

Tranexamsyra hämmar fibrinolysen och kan oavsett orsak till trombocytopenin minska blödningsbenägenheten från framför allt slemhinnor. Se också Terapirekommendationerna, s 298.

Desmopressin (DDAVP) (se Faktaruta 4) förbättrar trombocytfunktionen genom att frisätta von Willebrandfaktorn. Effekten avtar dock med sjunkande antal trombocyter och trombocyttnivåer > 50 x 10⁹/L ska eftersträvas.

Trombocytttransfusioner ges vid primär ITP endast vid mycket allvarliga och livshotande blödningar. Vid övriga tillstånd är trombocytttransfusioner indicerade vid blödning samt inför ingrepp och punktioner av olika natur där riktmärket bör vara en trombocyttnivå > 50 x 10⁹/L. Därtill bör man överväga förebyggande transfusioner hos patienter med en förväntad övergående icke-immunologiskt utlöst trombocytopeni i syfte att hålla trombocyttnivån > 10 x 10⁹/L.

Behandling av ITP i syfte att minska destruktionsen av trombocyter

Det vetenskapliga underlaget för behandling av patienter med ITP är bristfälligt men en allmän konsensus råder om att pa-

Tabell 2. Tillgänglig läkemedelsbehandling vid ITP^a

Läkemedel	Dos	Tid (dagar) till initialt terapisvar	Tid (dagar) till max terapisvar
Prednisolon	1–2 mg/kg kroppsvikt/dag peroralt i 1–4 veckor	4–14	7–28
Dexametason	40 mg peroralt/dag i 4 dagar under 4–6 månadsvisa cykler	2–14	4–28
Gammaglobulin (IVIG)	0,4–1 g/kg kroppsvikt intravenöst (1–5 doser)	1–3	2–7
Rituximab	375 mg/m ² intravenöst (4 veckovisa doser)	7–56	14–180
Vinkristin	2 mg intravenöst (4–6 veckovisa doser)	7–14	7–42
Vinblastin	0,1 mg/kg kroppsvikt intravenöst (6 veckovisa doser)	7–14	7–42
Danazol (licenspreparat, t ex Danol kapslar 100 mg, 200 mg)	400–800 mg/dag peroralt	14–90	28–180
Azatioprin	2 mg/kg kroppsvikt/dag peroralt	30–90	30–180
Romiplostim	1–10 mikrog/kg kroppsvikt/vecka subkutant	5–14	14–60
Eltrombopag	25–75 mg/dag peroralt	7–28	14–90

a. Modifierad efter (9)

tienter med värden $> 30 \times 10^9/L$ i frånvaro av blödningssymtom i princip kan lämnas utan behandling (10,11). Vid nivåer $< 10\text{--}20 \times 10^9/L$ bör dock alltid behandling övervägas, men det är blödningsbenägenheten och inte trombocytvärdet som ska styra. Tillgängliga behandlingsalternativ sammanfattas i Tabell 2.

Vid allvarliga och livshotande blödningar och uttalad trombocytopeni ska akutbehandling ges enligt Faktaruta 5, s 291. I dessa fall ges intravenöst gammaglobulin under 2 dagar i kombination med högdos metylprednisolon samt trombocytransfusioner och cyklokapron. Effekten av gammaglobulin är vanligen övergående men kan via anti-idiotypiska antikroppar och blockering av Fc-receptorer minska makrofagernas fagocytos. Gammaglobulin är även ett betydelsefullt förstahandsalternativ inför operation, till gravida kvinnor samt till barn.

Kortikosteroider har framgångsrikt getts till patienter med ITP sedan 1950-talet och utgör fortfarande förstahandsbehandling i form av prednisolon 1–2 mg/kg kroppsvikt/dag. När trombocyterna stigit kan dosen successivt minskas under kommande veckor med målet att avsluta behandlingen efter

2–3 månader. I vissa fall krävs en mindre underhållsdos för att hålla trombocyterna $> 30 \times 10^9/L$. Prednisoloneffekten kommer vanligen inom 7–10 dagar men kan i vissa fall dröja något längre. Även höga doser dexametason, licenspreparat t ex Dexamethason Galenpharma GmbH 8 mg tabletter (40 mg/dag i cykler om 4 dagar/månad), har visat god effekt, men frekvensen biverkningar är högre.

Merparten av makrofagernas fagocytos sker i mjälten och splenektomi intar därför fortsatt en central roll i behandlingen av ITP hos vuxna. Däremot genomförs splenektomi mycket sällan hos barn. Indikationen hos vuxna utgörs av behandlingskrävande ITP där den primära behandlingen med kortikosteroider och intravenöst gammaglobulin inte gett tillfredsställande resultat. Cirka 70% av patienterna normaliserar sitt trombocyttal efter splenektomi. Huruvida behandlingssvaret på intravenöst gammaglobulin kan prediktera resultatet av splenektomi är oklart.

En komplikationsfrekvens på ca 10% har beskrivits efter splenektomi men med optimala förutsättningar är denna siffra sannolikt lägre. Till följd av ökad risk för allvarliga infektioner med kapselförsedda bakte-

rier, framför allt pneumokocker, meningokocker och *Haemophilus influenzae*, ska vaccinationer ges preoperativt och upprepas i fallet meningokocker efter 3 år och pneumokocker efter 5 år. Vaccinationerna ger dock inte ett absolut skydd och patienterna ska informeras om att kontakta sjukvården vid stigande feber > 38 °C. En bimjälte har beskrivits hos 10% av patienterna och vid fall av kvarstående trombocytopeni ska förekomsten av detta uteslutas.

Rituximab utgör ett andrahandsalternativ vid ITP, men exakt hur detta preparat ska hanteras är fortfarande oklart. Med den dos som framgångsrikt använts vid lymfomsjukdom (375 mg/m² per vecka i 4 veckor) har hälften av patienterna med kronisk refraktär ITP erhållit god behandlingseffekt och 15–20% långvarig remission. Effekten förefaller vara oberoende av om mjälten finns kvar eller ej.

Patienter som är refraktära trots kortikosteroider och splenektomi kan i syfte att minska nedbrytningen av trombocyterna behandlas med danazol, immunsuppression och/eller cytostatika (se Tabell 2, s 292).

Behandling i syfte att öka trombocytproduktionen

Suboptimala nivåer av trombopoietin samt minskad produktion av trombocyter utgör en viktig del i patofysiologin vid ITP. Läkemedel som binder till och aktiverar trombopoietinreceptorn har utvecklats och utgör ett av andrahandsalternativen till patienter med kronisk och refraktär ITP. I vissa fall kan dessa läkemedel även övervägas inför operation om kortikosteroider och gammaglobulin inte givit önskad effekt.

Romiplostim ges subkutant 1 gång/vecka med dosen 1–10 mikrog/kg kroppsvikt. Dosen ökas tills man erhåller ett adekvat svar med trombocyter mellan 50 och 200 x 10⁹/L. Läkemedlet liknar inte sekvensmässigt endogent trombopoietin och risken för antikroppsutveckling förefaller vara låg. Effekt ses hos drygt 50% av patienterna och en föregående splenektomi förefaller inte påverka behandlingssvaret. Dock är effekten övergående och trombocytopeni utvecklas ånyo då behandlingen avslutas.

Eltrombopag ges peroralt 1 gång/dag med dosen 25–75 mg. Effekten liknar den vid be-

handling med romiplostim. För båda läkemedlen finns en ökad risk för retikulinbildning i benmärgen och tromboemboliska komplikationer kan förekomma.

Trombocytfunktionsrubbningar

Nedsatt trombocytfunktion vid normala trombocytantal är ofta en förvärvad åkomma, men förekommer även i ärftliga former. Utredningen går i första hand ut på att utesluta förvärvade orsaker. Vid påtagliga blödningssymtom ska von Willebrands sjukdom uteslutas. Vid negativt utfall kan sedan trombocytfunktionen utvärderas med olika specialtester.

Förvärvade trombocytfunktionsrubbningar

En försämrad trombocytfunktion kan ses vid olika former av benmärgssjukdomar. Trombocytantalet kan variera och kan vid myeloproliferativa sjukdomar även vara förhöjda. Genesen till trombocytdefekten kan variera men förbättras vanligen genom att grundsjukdomen behandlas.

Vid leversjukdom kan både trombocytopeni och trombocytfunktionsrubbning uppkomma. Det är emellertid i dessa fall även viktigt att utvärdera den övriga koagulationen samt fibrinolysen då dessa ofta samtidigt är påverkade och därigenom bidrar till eventuella blödningssymtom.

Vid uremi ses försämrad trombocytfunktion och genesen till detta är sannolikt toxiska metaboliter.

En rad olika läkemedel påverkar trombocyternas funktion och dessa utgör i själva verket den vanligaste orsaken till trombocytfunktionsstörningar. Acetylsalicylsyra hämmar trombocyternas aggregationsförmåga genom att irreversibelt inaktivera enzymet cyklooxygenas (COX-1) och därigenom bildningen av tromboxan A₂. Eftersom effekten sitter i hela trombocyten livstid bör ASA-innehållande läkemedel utsättas ca 7 dagar före operativa åtgärder där man säkert vill undvika ökad blödningsbenägenhet. Om man vid akut operation behöver motverka ASA-effekten ges desmopressin samt vid behov trombocytransfusion.

Flertalet NSAID-preparat hämmar också COX-1 men till skillnad från ASA är denna hämning reversibel och därigenom blöd-

ningsrisken mindre. Inför operation ska man dock överväga att sätta ut även dessa preparat. Vissa NSAID-preparat av typen coxiber hämmar selektivt cyklooxygenas (COX-2) och påverkar därigenom inte trombocyternas funktion. Dessa preparat är lämpliga till patienter med ökad blödningsrisk.

Tiklopidin och klopido­grel samt deras metaboliter motverkar trombocyternas aggregation genom att irreversibelt binda till ADP-receptorn och därigenom hämma aktiveringen av glykoproteinkomplexet GPIIb/IIIa. Halveringstiden för tiklopidin är 30–50 timmar och för klopido­grel minst 8–10 timmar. Prasugrel har flera aktiva metaboliter med samma blockerande effekt. Halveringstiden för den aktiva substansen är ca 10 timmar men aktiva metaboliter kan påvisas i över en vecka. Dessa förhållandevis långa halveringstider och aktiva metaboliter gör att det kan vara svårt att motverka effekten av ADP-receptorblockerare vid blödningar och/eller operativa ingrepp. Specifik behandling saknas.

Abciximab är en monoklonal antikropp som blockerar GPIIb/IIIa-receptorn. Läkemedlet har associerats med en risk för trombocytkonsumtion inom det första dygnet. Halveringstiden är kort men hämmande effekt av receptorn har påvisats ännu efter 1–2 veckor. Hämning av receptorn GPIIb/IIIa erhålls även med peptiden eptifibatid samt tirofiban. Dessa läkemedel har dock kortare halveringstid än abciximab och trombocytfunktionen återgår vanligen till den normala 4 respektive 8 timmar efter det att behandlingen upphört.

Iloprost är en prostacyklinanalog som binder till cellernas prostacyklinreceptorer och ökar mängden cAMP. Trombocyternas funktion hämmas, men den exakta verk­ningsmekanismen är oklar.

Dextran är en polysackarid som hämmar trombocyternas aggregation.

Dipyridamol motverkar COX-2 och medför vanligen inte ökad blödningsbenägenhet.

Årftliga trombocytrubbningar

Årftliga rubbningar av trombocytfunktionen är ovanliga men viktiga att känna till och ut­görs av i första hand olika tillstånd samman-

fattade under benämningen storage pool deficiency (SPD), Glanzmanns trombasteni och Bernard-Souliers syndrom (12). Diagnostiken av dessa åkommor sker via aggrega­tionstester samt i de senare fallen med flödescytometri. Vid Glanzmanns trombasteni saknas GPIIb/IIIa, medan en brist på GPIb ses vid Bernard-Souliers syndrom. Blödnings­symtomen kan vara mycket allvarliga och svårbehandlade.

Behandling av trombocytfunktionsrubbningar

Vid behandling av trombocytfunktionsrubbningar och blödningsbenägenhet utgör tranexamsyra oberoende av grundorsak ett förstahandsmedel. Tranexamsyra hämmar fibrinolysen genom att binda till plasminogen och förhindra dess aktivering till aktivt plasmin. Tranexamsyra ska dock inte ges vid hematuri.

Desmopressin (se vidare den utförliga beskrivningen av behandling med desmopressin i Faktaruta 4, s 291) frisätter von Willebrandfaktorn och förbättrar därigenom trombocytfunktionen samt utgör ett viktigt behandlingsalternativ vid i princip alla typer av trombocytfunktionsrubbningar. Desmopressin har även andra effekter på hemostasen, varav endast en del är klarlagda. Fibrinolysen stimuleras genom frisättning av plasminogenaktivatorer och därför kombineras desmopressin ofta med tranexamsyra.

Trombocytkoncentrat bör alltid övervägas vid allvarlig blödningsbenägenhet samt inför operationer där effekten av desmopressin med eller utan tranexamsyra bedöms otillräcklig. Risken för alloimmunisering måste dock beaktas, vilket kan medföra att patienten fortsättningsvis blir refraktär mot framtida transfusioner.

Vid benmärgssjukdomar förbättras ofta trombocytfunktionen vid behandling av grundsjukdomen, men andra hemostasbefrämjande åtgärder såsom tranexamsyra, desmopressin och trombocytransfusioner kan krävas. Vid myelom och makroglobulinemi kan även plasmaferes minska blödningstendensen.

Effekten av desmopressin kan vara tillräcklig vid läkemedelsinducerad trombocytfunktionsrubbning, men till följd av de

Hemofilicentra i Sverige**Malmö**

Hematologi- och koagulationskliniken
Skånes universitetssjukhus
205 02 Malmö
tfn 040-33 10 00, begär "Koagulationsjouren"

Göteborg

Koagulationscentrum
Sahlgrenska Universitetssjukhuset
413 45 Göteborg
tfn 031-342 10 00, begär "Koagulationsjouren"

Stockholm

Koagulationsmottagningen
Karolinska Universitetssjukhuset, Solna
171 76 Stockholm
tfn 08-517 700 00

långa halveringstiderna och många aktiva metaboliter ska 2–3 enheter trombocyter övervägas vid blödning i samband med ADP-receptorblockerare och inför operativa ingrepp. Även vid behandling med GPIIb/IIIa-hämmare ska trombocytttransfusioner övervägas i första hand.

Ärftliga trombocytfunktionsstörningar ska behandlas i samråd med de högspecialiserade koagulationsenheterna vid landets tre hemofilicentra (se Faktaruta 6). I första hand ska tranexamsyra och desmopressin ges, men vid allvarliga blödningar kan rekombinant faktor VIIa vara indicerat. Effekten är dock inte alltid förutsägbart.

von Willebrands sjukdom

von Willebrands sjukdom (VWS) är en ärftlig blödningsrubbnings sjukdom som drabbar båda könen (13). Den orsakas av brist på von Willebrandfaktorn (vWF), antingen pga sänkt koncentration (typ 1), funktionella defekter (typ 2) eller total avsaknad (typ 3). Prevalensen i flera populationsstudier har varit ca 1% men symtomgivande sjukdom är sannolikt betydligt ovanligare och prevalensen av VWS vid olika koagulationscentra har angetts till 23–113 fall/miljon invånare.

Symtomen vid VWS domineras av de för rubbningar i den primära hemostasen typiska, nämligen slemhinneblödningar såsom riklig menstruation, blödningar från näsa och munhåla, urinvägsblödningar och blå-

märke-tendens. Ökad blödningsrisk föreligger i samband med tandextraktioner, operationer och andra ingrepp. Ledblödningar kan förekomma i svåra fall, framför allt vid VWS typ 3 där faktor VIII-nivån är sänkt till den nivå som ses vid moderat form av hemofili, dvs till 1–5% av den normala.

Utredning och uppföljning sker i första hand vid landets tre hemofilicentra i Stockholm, Göteborg och Malmö (se Faktaruta 6).

Diagnostik av VWS

Den kliniska bilden, med typiska blödningssymtom och positiv familjeanamnes, inger misstanke om diagnosen. Det finns inga bra screeningmetoder: PK(INR)-värdet är alltid normalt och APTT är normalt utom i de svåraste fallen. Blödningstidsmetoden används inte längre pga låg sensitivitet och specificitet. Trombocytantalet är normalt, utom ibland vid den ovanliga subtypen 2B då trombocytopeni kan förekomma vid t ex stress, infektioner och graviditet.

VWS-diagnosen kräver analys av vWF och FVIII, bedömning av klinisk blödningsbenägenhet och ärftlighet. Flera specialanalyser av vWF på olika funktioner utförs för att bestämma typ och svårighetsgrad. I ett första steg kan blodprov skickas till ett hemofilicentrum för analys av vWF och FVIII. Om detta inger misstanke om diagnosen kallas patienten för fullständig utredning. Därefter följer en familjeutredning för att kartlägga utbredningen av VWS i släkten.

Behandling av VWS

Desmopressin stimulerar frisättning av vWF och FVIII från kroppens egna depåer (se Faktaruta 4, s 291). Svaret är individuellt och kan utvärderas med en testdos, varvid man mäter ökningen av FVIII och vWF i plasma samt bedömer om dessa nivåer är tillräckliga vid blödningsepisoder och/eller ingrepp. 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 eftersom trombocytopeni ofta utlöses av behandlingen.

I de fall desmopressin inte kan användas ger man i stället substitutionsbehandling med koncentrat av vWF och FVIII som fram-

ställts från blodgivarplasma. Numera finns även koncentrat med hög renhetsgrad av vWF och minimalt innehåll av faktor VIII.

Vid behandling av akuta blödningar i samband med akut kirurgi måste koncentrat innehållande såväl vWF som FVIII tillföras. Vid elektiva ingrepp och vid regelbunden profylaxbehandling kan renad vWF ges eftersom korrektion av vWF ger en sekundär stegring av endogent producerat FVIII inom ett dygn. Numera pågår en klinisk prövning av vWF producerat med rekombinant DNA-teknik. Framtiden får utvisa om detta är lika effektivt som det som utvunnits ur plasma men hittillsvarande resultat ser lovande ut.

Koagulationsrubbningar

Hemofili

Hemofili (klassisk blödersjuka) är en ärftlig koagulationsrubbning som drabbar män, medan kvinnor är anlagsbärare (14). Hemofili orsakas av brist på FVIII (hemofili A) eller FIX (hemofili B). Prevalensen är ca 20 fall/100 000 män. Blödningsbenägenheten är uttalad med risk för spontana blödningar hos dem med svår (< 1% FVIII eller FIX) eller moderat (1 till < 5% FVIII eller IX) form av hemofili. Ledblödningar är ett typiskt symptom och debuterar kring 1 års ålder då barnet börjar gå. Vid lindrig 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 hemofili-centra (se Faktaruta 6, s 295) som alltid ska kontaktas utan dröjsmål vid trauma eller blödning. Patienterna är försedda med ett sk blödningsriskkort där diagnos och kontaktuppgifter till sjukvården framgår.

Modern svensk hemofilivård kännetecknas av att patienter med svår hemofili får substitutionsbehandling (profylax) redan innan ledblödningar inträffat och fortsätter sedan genom vuxen ålder. Därför kan dagens patienter med hemofili se fram emot att kunna leva ett nästan normalt liv.

Behandling

FVIII- eller FIX-koncentrat för behandling av hemofili framställs från blodgivarplas-

ma eller med rekombinant DNA-teknik. I huvudsak används idag rekombinanta preparat i vårt land. Regelbunden substitutionsbehandling (profylax) startas kring 1 års ålder vid svår hemofili. Behandlingen är i princip livslång.

Patienter med lindrig hemofili A kan behandlas med desmopressin om de uppnår tillräckligt hög FVIII-nivå för att tillräcklig hemostas ska uppnås (> 0,5 kIU/L eller 50% vid stor kirurgi).

Blodsmitta (hepatit och hiv) har tidigare förekommit med plasmabaserade faktorkoncentrat – idag är dock alla koncentrat virusinaktiverade och blodgivarna noggrant utvalda och testade.

Hos 5–30% av patienter med svår hemofili (den högre siffran vid hemofili A) uppkommer antikroppar mot injicerat FVIII eller FIX (antikoagulans) vilket oftast omöjliggör substitutionsbehandling. Vid hög antikoagulanstiter behandlas blödningar i stället med en "bypassing agent", antingen rekombinant aktiverat FVII (rFVIIa) eller aktiverat protrombinkomplexbaserat koncentrat. Effekten av behandlingen är svår att förutsäga i det enskilda fallet och laboratorieanalyser saknas för att mäta effekten på ett pålitligt sätt. Alla patienter som utvecklar antikroppar i titer som försvårar behandling ska genomgå sk immuntoleransinduktion (i första hand hög dos faktorkoncentrat under lång tid) syftande till att utsläcka antikroppsproduktionen och därmed göra patienten tillgänglig för sedvanlig behandling.

Evidens vid

behandling av VWS och hemofili

I en SBU-rapport från 2011, "Treatment of hemophilia A and B and von Willebrand disease" (15), konstaterades att evidensen bakom koncentratbehandling av dessa blödningsåkommor samt av patienter med uppkomna inhibitorer är bristfällig. Studier med hög evidensgrad är svåra att göra inom området. Samtidigt fastslogs att koncentratbehandlingen har god effekt.

Co-morbiditet vid VWS

och hemofili – ett nytt problem

Den förbättrade behandlingen av VWS och hemofili gör att man i en nära framtid kommer att se allt fler åldrande patienter och

Co-morbiditet vid VWS och hemofili – problemställningar

Co-morbiditet	Problemställning
Kardio-vaskulär	Hur förfara med antikoagulation och trombocythämmare?
Hypertoni	Vanligt vid hemofili. Etiologi?
Malignitet	Blödningskomplikationer?
Försämrad motorik	Fallrisk med traumatisk blödning.
Demens	Omvårdnadsproblematik. Kostnad gentemot andra patientgrupper.

därmed co-morbiditet som ställer speciella krav på omhändertagandet. Den mycket dyrbara behandlingen kan resa etiska frågor. Se Faktaruta 7.

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 normalt. Koagulationsutredning visar antikroppar vanligtvis riktade mot FVIII (antikoagulans) och avsaknad av FVIII i patientens plasma. Förvärvad hemofili B eller antikroppar mot annan koagulationsfaktor är extremt sällsynt.

Patienter med förvärvad hemofili bör handläggas i samråd med koagulationsspecialist. Behandlingen består i första hand av högdos steroider för att försöka minska antikoagulanstiter samt hemostatiska 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 "bypassing agent", som rFVIIa eller aktiverat protrombinkomplexkoncentrat.

Vitamin K-brist

Brist på vitamin K orsakar brist på de funktionsdugliga koagulationsfaktorerna FII, FVII, FIX, FX och koagulationshämmarna protein C samt protein S, vilka samtliga är

beroende av vitamin K för att karboxyleras och kunna binda kalcium och därmed vara aktiva i koagulationsmekanismen. PK(INR) är förhöjt. I uttalade fall blir även APTT förlängd. Brist på vitamin K kan föreligga i nyföddhetsperioden samt vid olika sjukdomstillstånd, exempelvis celiaki, samt vid nutritionsbrist.

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 mag-tarmkanalen. Vid blödningstendens ska man undvika intramuskulär injektion eftersom det kan orsaka muskelblödningar. Vid allvarliga blödningar, som kräver omedelbar behandling, substitueras de vitamin K-beroende koagulationsfaktorerna med protrombinkomplexkoncentrat. Plasma används fortfarande men är mindre effektivt och ska i allmänhet inte användas.

Blödning till följd av**antikoagulationsbehandling och trombolys**

Antivitamin K-behandling (AVK-behandling) orsakar brist på funktionsdugliga vitamin K-beroende koagulationsfaktorer och -hämmare. Handläggning av blödning eller överdosering beskrivs i kapitlet Venös tromboembolism och medel mot trombos, avsnittet Blödningskomplikationer under behandling med warfarin, (s 281), och i Behandlingsrekommendation från Läkemedelsverket (16).

Effekten av standardheparin är relativt kortvarig och har försvunnit ca 4 timmar efter utsättning av ett heparindropp. Vid överdosering kan heparineffekten reverseras med antidoten protamin. Lågmolekylärt heparin har längre halveringstid och endast 25–50% av effekten kan reverseras med protamin. Protamin ska inte överdoseras eftersom höga doser har antikoagulerande effekt. Se även kapitlet Venös tromboembolism och medel mot trombos, avsnittet Läkemedel för akut antikoagulation, s 276.

Direkta trombinhämmare och FXa-hämmare saknar specifika antidoter. Halveringstiderna för dessa produkter är korta men vid allvarliga blödningar kan behandling vara nödvändig. I nuläget kan tillförsel av protrombinkomplexkoncentrat rekom-

Terapirekommendationer – Läkemedel vid blödningstillstånd

Läkemedel	Mekanism	Indikation	Kommentar
Desmopressin	Frisättning av endogen FVIII och vWF Stimulerar trombocyt-adhesivitet	VWS typ 1 Lindrig hemofili A Trombocytdysfunktion	Antidiuretisk effekt, se Faktaruta 4, s 291 Särskild varsamhet hos små barn.
Tranexamsyra	Fibrinolyshämmare	Slemhinneblödningar Ortopedisk och gynekologisk kirurgi Tandextraktioner	Kontraindicerat vid makroskopisk hematuri Dosreduktion vid förhöjt kreatinin (Fass/SPC)
Vitamin K	Vitamin K-substitution Antidot till warfarin	Vitamin K-brist Reversering av warfarin-effekt	Långsam ökning av vitamin K-beroende faktorer
Protrombin-komplex-koncentrat	Substitution med vitamin K-beroende koagulationsfaktorer (II, VII, IX och X)	Omedelbar reversering av warfarineffekt Blödning vid leversvikt Reversering av trombin- och faktor Xa-hämmare	Omedelbar men relativt kortvarig effekt Dos 10–30 IE/kg kroppsvikt
FVIII-koncentrat	Substitution med koagulationsfaktor VIII	Hemofili A	
FIX-koncentrat	Substitution med koagulationsfaktor IX	Hemofili B	
vWF/FVIII-koncentrat	Substitution med von Willebrandfaktor och FVIII	von Willebrands sjukdom	
Aktiverat protrombinkomplex-koncentrat	Aktiverade vitamin K-beroende koagulationsfaktorer aktiverar koagulationen	Hemofili med antikroppar mot FVIII Reversering av trombin- och faktor Xa-hämmare	”Bypassing agent”
rFVIIa-koncentrat	Aktiverat rekombinant FVII aktiverar koagulationen	Hemofili med antikroppar mot FVIII eller FIX Glanzmanns trombasteni Reversering av trombin- och faktor Xa-hämmare	”Bypassing agent”

menderas eftersom dessa innehåller bl a protrombin och faktor X. Se även Terapirekommendationerna och kapitlet Venös tromboembolism och medel mot trombos, avsnittet Profylax med de nya antikoagulantia, s 282.

Blödning vid trombolys behandlas, beroende på den kliniska situationen, med plasma- och fibrinolyshämmare, se kapitlet Venös tromboembolism och medel mot trombos, avsnittet Akut behandling av venös tromboembolism, s 276.

Leversvikt

Vid sviktande leverfunktion, t ex till följd av levercirros, kan ökad blödningstendens orsakas av brist på koagulationsfaktorer, trombocytopeni och ökad fibrinolys. Fibrinolys-hämning 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.

Lupusantikoagulans

Lupusantikoagulans (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. Förlängd APTT indikerar alltså inte ökad blödningsbenägenhet i dessa fall.

Principer för behandling av DIC

Principer för koagulationsbehandling vid uttalad disseminerad intravasal koagulation (DIC) med blödning. Typ av behandling styrs av klinik tillsammans med laboratorievärden.

- Plasma
- Trombocytkoncentrat
- Fibrinolyshämmare (tranexamsyra)
- Protrombinkomplexkoncentrat
- Fibrinogenkoncentrat
- Andra koagulationsfaktorkoncentrat

Disseminerad intravasal koagulation (DIC)

Disseminerad intravasal koagulation (DIC) kan uppstå vid t ex svår sepsis, obstetriska komplikationer och multitrauma (17). Mikrotromber bildas generellt och bidrar till organsvikt och hudnekroser. Blödningstendens uppkommer till följd av brist på koagulationsfaktorer och trombocyter. Man finner förlängd APTT och förhöjt PK(INR), låga värden för koagulationsfaktorer och hämmare (protein C och antitrombin).

Behandling av DIC

Grundläggande för behandling 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 (se Faktaruta 8).

Trombocytransfusion 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 koagulationsspecialist vid något av landets hemofilicentra (se Faktaruta 6, s 295).

Protrombinkomplexkoncentrat ges i dosen 10–30 IE/kg kroppsvikt vid blödning som bedöms bero på brist på FII, FVII, FIX och FX. Andra specifika koagulationsfaktorkoncentrat, såsom FVIII-, vWF- och fibrinogenkoncentrat, ges vid uttalad blödning som bedöms bero på brist på respektive fak-

tor. Fibrinolyshämmare (tranexamsyra) ges om man misstänker att en patient blöder pga förhöjd fibrinolytisk aktivitet. Försiktighet tillråds eftersom även nedsatt fibrinolys förekommer vid DIC. Doseringen av tranexamsyra är 10 mg/kg kroppsvikt intravenöst 1–4 gånger/dygn. Heparin ska inte ges vid DIC om blödningsrisk föreligger.

Referenser

1. Tassetto A, Rodeghiero F, Castaman G, Goodeve A, Federici AB, Batlle J, et al. A quantitative analysis of bleeding symptoms in type 1 von Willebrand disease: results from a multicenter European study (MCMDM-1 VWD). *J Thromb Haemost.* 2006;4:766–73.
2. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood.* 2009;113:2386–93.
3. Tiblad E, Westgren M. Fetal neonatal alloimmun trombocytopeni – underdiagnostiserad komplikation. *Läkartidningen.* 2005;102:130–2.
4. Keeling D, Davidson S, Watson H. Haemostasis and thrombosis task force of the british committee for standards in haematology. The management of heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2006;133:259–69.
5. British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol.* 2003;120:574–96.
6. Sadler JE, Moake JL, Miyata T, George JN. Recent advances in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2004:407–23.
7. Mannucci PM. Use of desmopressin (DDAVP) during early pregnancy in factor VIII-deficient women. *Blood.* 2005;105:3382.
8. Mannucci PM. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first twenty years. *Haemophilia.* 2000;6 Suppl 1:60–7.
9. Primär immunologisk trombocytopeni (ITP) hos vuxna – Nationella rekommendationer för utredning och behandling. 2010. www.sfhem.se

10. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussell JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010;115:168–86.
11. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA; American Society of Hematology. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011;117:4190–207.
12. Cattaneo M. Inherited platelet-based bleeding disorders. *J Thromb Haemost*. 2003;1:1628–36.
13. Sadler JE, Mannucci PM, Berntorp E, Bochkov N, Boulyjenkov V, Ginsburg D, et al. Impact, diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Thromb Haemost*. 2000; 84:160–74.
14. Mannucci PM. Hemophilia: treatment options in the twenty-first century. *J Thromb Haemost*. 2003;1:1349–55.
15. SBU. Treatment of Hemophilia A and B and von Willebrand disease. A systematic review. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2011. Report No. 208E, ISBN9789185413447. www.sbu.se
16. Profylax mot och reversering av blödning orsakad av antivitamin-K (AVK)-läkemedel – Behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket. 2006;(17)1. www.lakemedelsverket.se
17. Levi M. Disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med*. 2007;35:2191–5.

För vidare läsning

18. Essential guide to blood coagulation. Antovic JP, Blombäck M, editors. Wiley-Blackwell; 2010. ISBN 9781405196277.
19. Se också hematologisk litteratur i det inledande förordet till onkologiavdelningen, s 542.