

Hemostas vid allvarlig blödning

Vårdprogram utarbetat av
arbetsgrupp inom
Svenska Sällskapet för
Trombos och Hemostas (SSTH)

www.ssth.se
www.skane.se/sus/hematologi_koagulationskliniken
www.sahlgrenska.se/su/koagulationscentrum
www.karolinska.se

A
B
C
D
E
F
G
H
I
J
K
L
M
N
O
P
Q
R
S
T
U
V
X

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

A	Förkortningar.....	sida 3
B	Förord.....	4
C	Förankringsprocess.....	6
D	Inledning.....	7
E	Översikt över koagulationen.....	8
F	Epidemiologi.....	16
G	Massiv och annan allvarlig blödning.....	20
H	Reversering av antikoagulantia och trombocythämmande läkemedel.....	25
I	Trauma- och blödningssinducerad koagulopati.....	35
J	Stor obstetrisk blödning.....	40
K	Riktlinjer för behandling av barn.....	45
L	Övriga åtgärder vid allvarlig blödning.....	55
M	Blodkomponenter.....	57
N	Akuta transfusioner.....	62
O	Koagulationsprover och övrig provtagning.....	65
P	Patientnära koagulationstestning – tromboelastografi och PK(INR).....	70
Q	Lokalhemostatika.....	77
R	Koagulationsfaktorkoncentrat.....	79
S	Övriga hemostatiska läkemedel.....	90
T	Referenser.....	95
U	Medverkande.....	98
V	Appendix Blödning ABCDE (fickformat litet respektive fickformat stort).....	99
X	Kontakter.....	

FÖRKORTNINGAR

ACoTS	Acute coagulopathy of trauma shock	MAP	Mean arterial pressure
ACT	Activated clotting time	MG-test	Mottagar-/givartest
ALI	Acute lung injury	MTP	Massive transfusion package
APC	Aktiverat protein C	NAT	Nucleic acid amplification technology
APLS	Advanced Pediatric Life Support	NEC	Nekrotiserande enterokolit
APTT	Aktiverad partiell trombo-plastintid	NO	Kvävemoxid
ASA	Acetylsalicylsyra	NSAID	Non steroid antiinflammatory drugs
AT	Antitrombin	PAI	Plasminogen activator inhibitor (plasminogenaktivatorhämmare)
ATLS	Advanced Trauma Life Support	PCC	Protrombinkomplexkoncentrat
AVK	Antivitamin K	PCI	Percutan coronar intervention
BAS-test	Blodgruppering och antikropps-screening	PF3	Trombocytfaktor 3
DDAVP	Desmopressin (1-desamino-8-D-arginine vasopressin)	PGI ₂	Prostacyclin
DIC	Disseminerad intravasal koagulation	PK(INR)	Protrombinkomplex (international normalized ratio)
ECC	Extrakorporeala cirkulationen	ROTEM	Thrombelastometry
ECMO	Extracorporeal membrane oxygenation	SD	Solvent detergent
ECT	Ecarin clotting time	SIRS	Systemic inflammatory response syndrome
EDA	Epiduralanestesi	SOSFS	Socialstyrelsens författnings-samling
ETP	Emergency transfusion packages	SPA	Spinalanestesi
EVF	Hematokrit	SSRI	Serotoninupptagshämmare
FDP	Fibrinogendegraderings-produkter	SSTH	Svenska sällskapet för trombos och hemostas
FEU	Fibrinogen equivalent units	TACO	Transfusion associated circulatory overload
FFP	Färskfryst plasma	TAFI	Trombin-activable fibrinolysis inhibitor
GCS	Glasgow coma scale	TEG	Thrombelastography
GFR	Glomerular filtration rate	TF	Tissue factor
GP	Glykoproteinreceptor	TFPI	Tissue factor pathway inhibitor
HAV	Hepatit A virus	TIA	Transitorisk ischemisk attack
HBV	Hepatit B virus	t-PA	Tissue-type plasminogen activator
HC	Heparinkofaktor	TPK	Trombocytantal
HCV	Hepatit C virus	TRALI	Transfusion related acute lung injury
HES	Hydroxyetylstärkelse	TRIM	Transfusion related immuno-modulation
HIT	Heparininducerad trombo-cytopeni	u-PA	Urinary-type plasminogen activator
HLA	Human leukocyte antigen	VWF	Von Willebrandfaktor
INR	International normalized ratio		
IVlg	Intravenöst immunglobulin		
KI	Kristalloida/kolloida lösningar		
LH	Lokala hemostatika		
LMH	Lågmolekylärt heparin		

FÖRORD

B

Massiva eller andra allvarliga blödningar utgör en stor utmaning att hantera för oss som arbetar inom sjukvården. De patientgrupper som drabbas är mångfacetterade. Det kan exempelvis vara den äldre människan som drabbas av intracerebral blödning under warfarinbehandling, den svårt traumatiskt skadade eller den unga kvinnan med graviditetskomplikation. Grupperna har ett gemensamt: blödningen utgör ett hot mot tillfrisknande och ibland även ett direkt hot mot livet.

Ny teknologi, nya laboratorieanalyser och nya läkemedel har förbättrat våra möjligheter att stoppa svåra blödningar på ett bra sätt. En rad mer eller mindre lokala vårdprogram och initiativ har sedan länge funnits runt om i landet men tiden har börjat bli mogen för en nationell samordning och kraftsamling så att dessa ytterst resurskrävande patienter omhändertas på ett optimalt sätt såväl medicinskt som ekonomiskt. För att uppnå detta finns ett behov av ett nationellt vårdprogram som är ordentligt förankrat inom de discipliner inom vars ansvarsområden patienterna hanteras.

Med syftet att utarbeta ett nationellt vårdprogram samlades i januari 2009 en brett sammansatt grupp i Malmö för att diskutera problematiken och formulera råd och riktlinjer kring intensivvårdsbetonade blödningsproblem. Gruppen har utökats och träffats ytterligare flera gånger. Resultatet av arbetet finns nu i detta dokument som vi hoppas ska vara till god hjälp för alla de kollegor ute i landet som ansvarar för denna typ av svårt sjuka patienter. Dokumentet kommer fort-löpande att uppdateras allteftersom synpunkter på detsamma inkommer och i takt med den medicinska utvecklingen och finnas tillgängligt på respektive hemsida på Koagulationscentrum, Skånes universitetssjukhus (SUS), Koagulationscentrum, Sahlgrenska Universitetssjukhuset och på Koagulationsmottagningen, Karolinska Universitetssjukhuset samt på SSTH:s hemsida (Svenska Sällskapet för Trombos och Hemostas). Gruppen tillhör organisatoriskt SSTH.

Varje sjukhus måste också utarbeta egna rutiner och logistik för hur arbetet ska bedrivas. Förhoppningsvis kan detta dokument vara en hjälp i det arbetet.

Malmö november 2010

Erik Berntorp

FÖRORD ANDRA UPPLAGAN

Vårdprogrammet hemostas vid allvarlig blödning i sin första version har nu varit allmänt tillgängligt i tre år. Det är med stor glädje som vi i arbetsgruppen erfarit att dokumentet har blivit mycket använt och välkomnat. Uppenbarligen fyllde det ett tomrum inom den svenska sjukvården och det har även använts utanför vårt land där svenska språket kunnat förstås. Detta förpliktigar och därför har vi nu försökt uppdatera och omarbete vårdprogrammet så att det även uppfyller dagens krav. Med stor förtjänstfullhet har ursprungsgruppen arbetat vidare tillsammans med nya medlemmar samt med kollegor ute i landet som inkommit med värdefulla synpunkter. Några felaktigheter har kunnat rättas till och vissa omdispositioner har gjorts. Kapitlet om patientnära metoder har utvidgats inte minst p g a att tromboelastografi införs alltmer även om metodiken fortfarande omges av frågetecken avseende sin plats i rutinsjukvård.

Vi hoppas att denna uppdaterade version ytterligare bidrar till att förbättra möjligheten att omhänderta patienter med allvarliga blödningar. Vi vill speciellt betona att blodcentralen på akutsjukhuset har en central roll och bör vara informerad redan i det akuta skedet i samband med en massiv blödning och representerad i sjukhusets traumaorganisation.

Dokumentet har en satt giltighetstid för att det inte ska användas när det börjar bli inaktuellt till vissa delar samt för att ge en signal om när mera omfattande förändringar bör göras. Nätupplagan, bli tillgänglig på www.ssth.se, uppdateras fortlöpande när så anses angeläget och vi hoppas på detta sätt kunna tillhandahålla ett levande och pålitligt vårdprogram.

Ett varmt tack riktas till alla kollegor som bidragit och till Camilla Månsson för ett fantastiskt arbete med att samla in och redigera alla synpunkter. Likaså ett stort tack till CSL Behring som genom ett ovillkorat anslag gjort arbetet kring vårdprogrammet möjligt utan att på något sätt influera innehållet.

Malmö mars 2014

Erik Berntorp

FÖRANKRINGSPROCESS

Vårdprogrammet har skickats på remiss till följande specialistföreningar i Sverige för att de skulle ha möjlighet att lämna sina synpunkter:

C

Akutsjukvård
Anestesi- och intensivvård
Barnkirurgi
Kardiologi
Gastroenterologi
Handkirurgi
Hematologi
Infektionssjukdomar
Internmedicin
Kirurgi
Klinisk immunologi
Klinisk kemi
Kärlkirurgi
Neurokirurgi
Njurmedicin
Obstetrik och gynekologi
Onkologi
Ortopedi
Pediatrik
Plastikkirurgi
Thoraxkirurgi
Transfusionsmedicin
Transplantation
Urologi
Öron-näsa-hals

INLEDNING

Massiv, eller annan allvarlig, blödning med eller utan samtidig koagulationsrubbnings är förenad med hög mortalitet och ställer stora krav på fungerande sjukvård med en i förväg genomtänkt och prövad behandlingsstrategi.

Orsaker till en samtidig koagulationsrubbnings kan variera från en isolerad brist på någon eller några enskilda koagulationsfaktorer som vid blödarsjuka eller behandling med antikoagulantia till den mest komplexa formen av traumatisk koagulopati ACoTS (Acute Coagulopathy of Trauma-Shock).

Erfarenheter från större traumacenters och från senare års krigsskådeplatser, har bidragit till nya riktlinjer även för den civila sjukvården vid icke traumatisk blödning. Tidig kirurgisk skadekontroll kombineras med tidigt insatta allmänna åtgärder för att förebygga eller minimera den koagulopati som kan initieras direkt vid traumaögonblicket. Denna aggraveras sedan genom utspädning, nedsatt kroppstemperatur och acidosis kallat den dödliga triaden.

Trots orsaksskillnader vid olika former av allvarlig blödning finns det vissa grundläggande riktlinjer för att behandla och förebygga en samtidig koagulationsrubbnings oavsett vad som är den direkta orsaken.

Vid en allvarlig blödning är tidsfaktorn tills man erhåller blödningsstopp av vital betydelse. Den hemostatiska miljön i kroppen ska hållas så optimal som möjligt och pågående behandling med antitrombotiska och andra antihemostatiska läkemedel ska avbrytas och reverseras helt oavsett vad indikationen varit för behandling. För att monitorera hemostas och koagulation utvecklas ny bedside-metodik för snabba svar som alternativ och komplement till traditionella screeningprover för koagulation.

Det blir allt mer tydligt att en klar behandlingsstrategi är värdefull inte bara för att så fort och fullständigt som möjligt stoppa eller förebygga en allvarlig blödning utan också för att öka medvetenheten om att vara restriktiv med transfusion av blod och blodkomponenter om det inte finns goda skäl för sådan behandling. Transfusionsbehandling med blod och blodkomponenter har immunologiska och andra effekter som vi inte har goda kunskaper om.

I många avseenden saknas kontrollerade studier, varför riktlinjer för handläggning till stor del grundar sig på behandlingsstudier, expertutlåtanden, konsensusrapporter och egna erfarenheter i gruppen. Forskning och utveckling inom området och speciellt inom traumatologi är emellertid intensiv och riktlinjer förändras successivt.

ÖVERSIKT ÖVER KOAGULATIONEN

Normal hemostas

Den normala hemostasen som initieras av skador på kärlendotelet syftar till att förhindra/stoppa blödning men är också väsentlig för normal sårhäkning. Hemostasen innefattar samverkan mellan blodkomponenter (trombocyter, plasma-proteiner) och kärlväggen. Även om det i praktiken inte är någon klar tidskillnad i händelseförloppet delar man in det i två steg – primär hemostas och koagulationen. Detta underlättar beskrivningen men det finns också praktiska kliniska skäl till denna indelning.

E

Primär hemostas

Till den primära hemostasen räknas:

- Vasokonstriktion
- Bildandet av en trombocytplugg som svar på en kärlskada

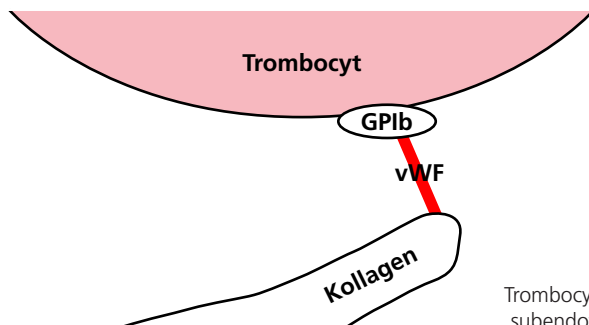
Vasokonstriktion

Vid en skada på endotelet kommer blodet i kontakt med kollagen i subendotelial vävnad. Trombocyterna binder till kollagenet dels direkt och dels indirekt via von Willebrandfaktorn (VWF) som i sig har kollagenbindande förmåga. Detta leder till en aktivering av trombocyterna, som då frisätter substanser (bl a tromboxan A2 och serotonin), som ger upphov till en lokal vasokonstriktion vid det skadade kärlområdet.

Trombocytplugg

I normala kärl cirkulerar trombocyterna fritt nära kärlväggen, Vid en kärlskada då VWF bundits till subendoteliala strukturer börjar trombocyterna "rulla" på VWF-ytan och binder till VWF och kollagen via specifika trombocytreceptorer, vilket medför att frilagd subendotelial vävnad täcks av ett lager av trombocyter (adhesion) (Fig. 1 och 2).

Figur 1.



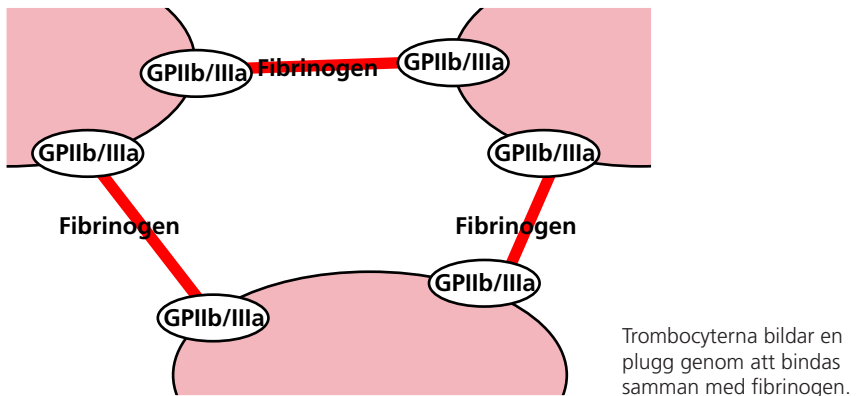
Trombocyterna fäster mot kollagen i subendoteliala vävnaden med VWF.

I samband med adhesionen aktiveras trombocyterna, de formförändras, skickar ut pseudopodier, uttrycker glykoproteinreceptorer (GP) och trombocytfaktor 3 (PF3) på ytan. De tömmer också sina granulae (dense bodies, alfa-granulae); den s k frisättningsreaktionen.

Från dense bodies frisätts bl a tromboxan A₂, serotonin, ADP och från alfa-granulae frisätts bl a VWF, FV, FXIII och fibrinogen. Frisättningen från dense bodies aktiverar trombocyter i närheten och trombocyterna binds samman via GPIIb/IIIa och fibrinogen (aggregation) till en trombocytplugg som täcker skadan.

E

Figur 2.

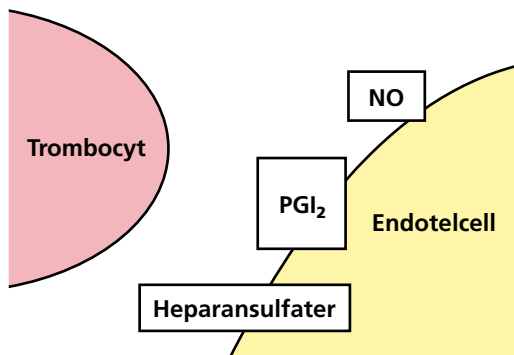


Trombocytytan får i samband med aktivering också en negativ laddning och blir reaktionsyta för de faktorer (proteiner) som deltar i koagulationen.

Naturlig begränsning av trombocytaktivering

Bildningen av trombocytpluggen stoppas då den når fram till oskadat endotel p g a att det där finns prostacyclin (PGI₂), heparansulfat och kvävemoxid (NO), vilka hindrar aktivering av trombocyterna (Fig. 3).

Figur 3.



Trombocyttaggregationen stoppas då trombocytten kommer i kontakt med oskadat endotel av bl a NO, PGI₂ samt negativt laddade heparansulfater.

Trombocytpluggen har begränsad hållbarhet och livslängd, varför normal koagulation med bildning av ett stabilt koagel är en förutsättning för bestående hemostas.

Koagulation

Koagulationens slutmål är ett fibrinrikt stabilt koagel. Detta uppnås genom en kedja av leverproducerade proenzym och kofaktorer som gemensamt benämns koagulationsfaktorer och några naturliga hämmare som begränsar koagulationsprocessen till platsen för kärlskadan. De olika koagulationsfaktorerna cirkulerar huvudsakligen i inaktiv form förutom 1-2 % av faktor VII som cirkulerar i aktiv form (FVIIa). Aktivering av koagulationen sker först då det finns en kärlväggsskada och/eller aktiverade celler, som trombocyter, endotelceller eller monocytter.

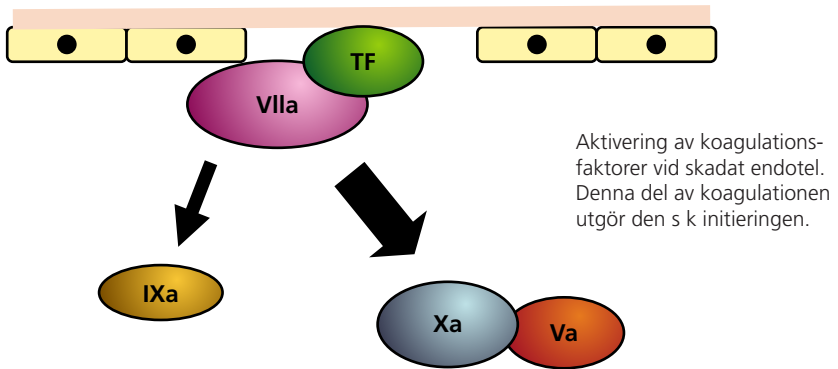
Aktivering

Aktivering innebär oftast en enzymatisk delning av en koagulationsfaktor som då övergår från att vara proenzym till enzym eller från inaktiv form till att fungera som kofaktor i samverkan mellan de olika koagulationsfaktorerna. Enligt nuvarande modell delas processen in i startfas (initiering) och förstärkningsfas. Båda stegen är nödvändiga för normal hemostas. Normal funktion av naturliga koagulationshämmare och normal endotelfunktion begränsar koagulationsaktiveringen till platsen för kärlskadan.

Initiering

Vid kärlväggsskador kommer blodet i kontakt med subendoteliala strukturer som kollagen men också s k vävnadsfaktor (TF; tissue factor) som är ett lipoprotein som uttrycks på celler i kärlväggen. Då FVIIa kommer i kontakt med TF komplexbinds FVIIa till denna. Ej aktiverad FVII kan också bindas till TF och aktiveras (FVIIa). Faktorkomplexet TF/FVIIa aktiverar i sin tur koagulationsfaktorerna FIX och FX till FIXa och FXa. Faktor Xa aktiverar FV till FVa och bildar komplexet FXa/FVa som binds till den skadade cellytan (Fig. 4).

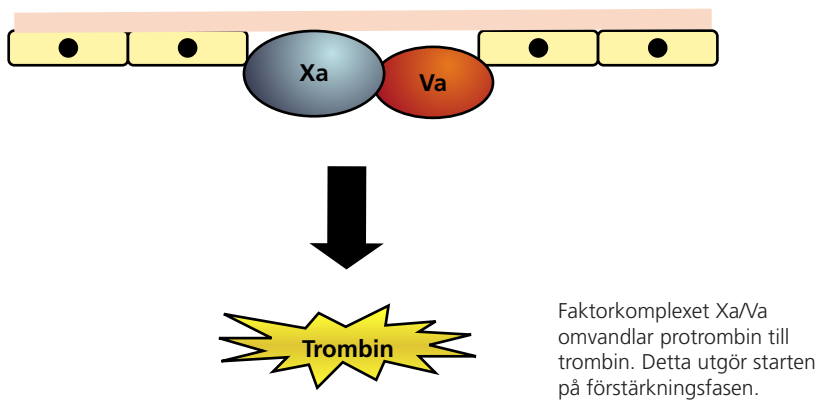
Figur 4.



E

Slutsteget i initieringsfasen är att faktorkomplexet FXa/FVa aktiverar en liten mängd protrombin till fritt trombin (Fig. 5).

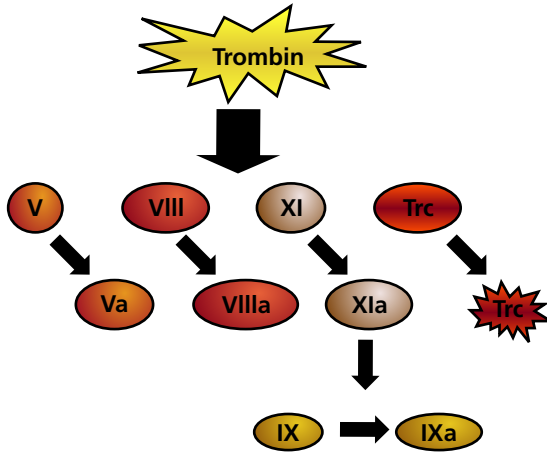
Figur 5.



Förstärkningsfasen

Denna lilla mängd trombin som bildas vid initieringen aktiverar övriga koagulationsfaktorer (FV, FVIII, FXI) och trombocyter i anslutning till kärlskadan (Fig. 6).

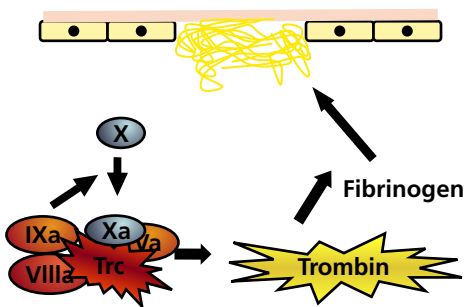
Figur 6.



Den initiala mängden trombin som bildas vid initieringen av koagulationen aktiverar i sin tur cirkulerande koagulationsfaktorer och trombocyter. Detta avslutar förstärkningsfasen.

Aktivering av trombocyterna medför att trombocytytan får en negativ laddning och blir reaktionsyta för de aktiverade koagulationsfaktorerna. Den fortsatta aktiveringen av koagulationen sker därför genom bildning av faktorkomplex bundna till ytan på aktiverade trombocyter. FVIIIa/FIXa-komplexet aktiverar FVa/FXa som utlöser en kraftig konvertering av protrombin till trombin (trombinpuls) och det är detta trombin som sedan omvandlar fibrinogen till lösligt fibrin (Fig. 7).

Figur 7.



På de aktiverade trombocyterna sker den fortsatta aktiveringen av olika faktorer och konvertering av protrombin till trombin i stor mängd (trombinpuls).

Lösligt fibrin har ingen förmåga att bilda det nätverk som är en förutsättning för ett stabilt koagel men genom koagulationsfaktor XIII binds det lösliga fibrinet samman med kovalenta bindningar till ett stabilt nätverk.

Sammanfattning

Koagulationsmekanismen är således indelad i olika faser. Under den första, som varar knappt 5 min, bildas endast en liten mängd trombin med endast sparsam fibrinbildning. Den första trombinbildningen initierar den stora bildningen av trombin (trombinpuls) och det är först då som tillräckligt mycket fibrin produceras för bildning av ett stabilt koagel.

Naturliga hämmare av koagulationen

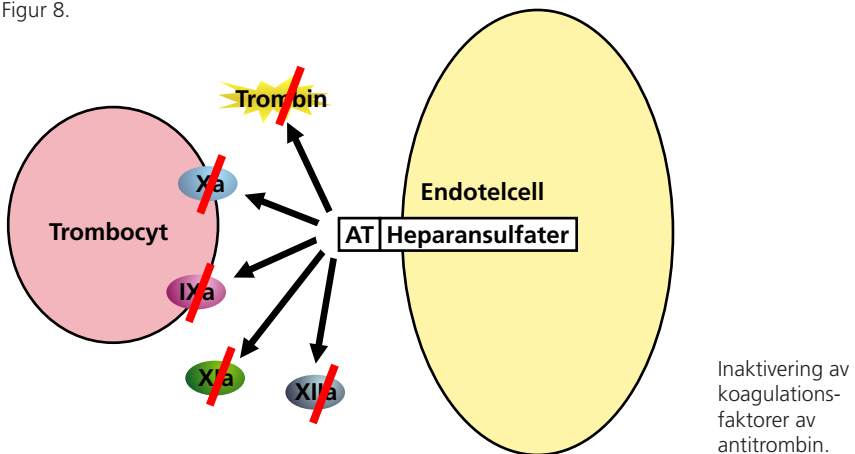
De naturliga hämmarna begränsar koagulationen till det skadade området och de viktigaste är antitrombin (AT), protein C, protein S och tissue factor pathway inhibitor (TFPI). Ärftlig brist på någon av dessa har visats vara förenat med förhöjd risk för framförallt venös tromboembolism. Förvärvad brist kan uppstå vid t ex sepsis och bidra till utveckling av DIC.

Antitrombin

Leversyntetiserad koagulationshämmare som bundet till heparin eller heparinlika substanser komplexbinder det trombin (FIIa), FIXa, FXa och FXIa, som finns fritt i plasma och inte bundet till trombocytytan. Detta blockerar de aktiverade koagulationsfaktorerna och förhindrar blodproppsbildning fritt i kärlumen. Normalt endotel uttrycker heparansulfat på ytan som binder antitrombin, vilket begränsar trombinbildningen till platsen för kärlskadan (Fig. 8).

Väsentligen normal antitrombinnivå är nödvändig för full effekt av tillfört vanligt heparin och lågmolekylära hepariner.

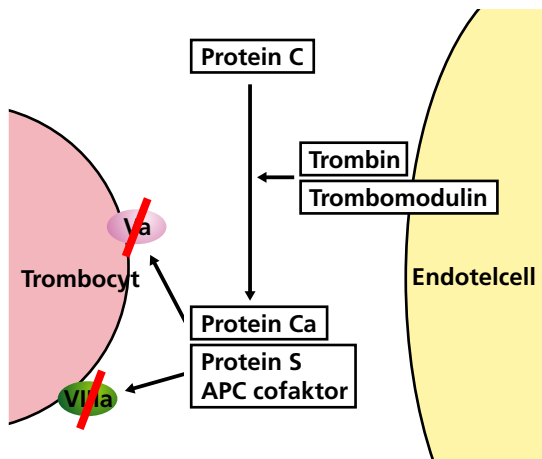
Figur 8.



Protein C och protein S

Fritt trombin kan bindas till trombomodulin, en endotelbunden receptor, som aktiverar protein C. Det aktiverade protein C (APC) och dess kofaktor protein S inaktiverar FVa och FVIIIa, vilket kraftigt minskar trombinbildningen. Detta är en viktig komponent i den naturliga regleringen av koagulationen (Fig. 9).

Figur 9.



Inaktivering av koagulationsfaktorer av protein C.

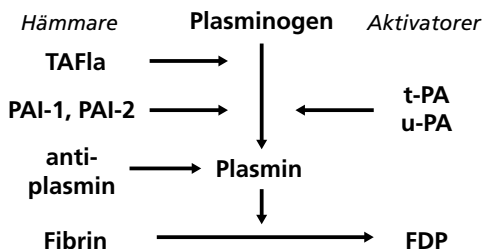
TFPI (Tissue factor pathway inhibitor)

TFPI bildar ett komplex med FXa, som inaktiverar TF/FVIIa och därmed blockeras det första steget av koagulationen. Dess kliniska betydelse är inte helt klarlagd.

Fibrinolys

Det fibrinolytiska systemet har till uppgift att lösa upp bildat fibrin (Fig. 10). Då det är balans mellan fibrinbildning och fibrinolys skyddas kärlsystemet från blodförlust vid det skadade området medan blodflödet ändå är bevarat i kärlen.

Figur 10.



Schematisk bild av det fibrinolytiska systemet.

Det fibrinolytiska systemets viktigaste faktor är plasminogen och dess aktivatorer tissue-type plasminogen activator (t-PA) och urinokinas-type plasminogen activator (u-PA).

Plasminogen produceras i levern och cirkulerar fritt i plasma. Det binder sig till fibrin och aktiveras på ytan av ett koagel till plasmin av t-PA eller u-PA. Detta

innebär att fibrinolysaktiviteten blir lokal i anslutning till koaglet och inte generell, vilket skulle medföra blödningsbenägenhet.

t-PA frisätts från endotelcellerna i en aktiv form. u-PA förekommer rikligt i urinvägarna.

Naturlig fibrinolyshämning

Fritt plasmin hämmas effektivt av den naturliga hämmaren antiplasmin, varför fritt plasmin inte förekommer utom möjligen vid behandling med fibrinolytiska läkemedel. Fibrinolysen hämmas också genom naturliga hämmare som blockerar aktiveringen av plasminogen till plasmin. Huvuddelen av frisatt t-PA (och u-PA) binds till hämmaren PAI-1 (plasminogen activator inhibitor typ 1) och bildar ett stabilt komplex, vilket blockerar t-PA och förhindrar för tidig lyses av fibrin-koaglet. I samband med graviditet bildas också hämmaren PAI-2 i placenta med samma funktion som PAI-1.

Sammanfattning

Den naturliga hemostasen kan indelas i bildning av trombocytpluggen och koagulationen. Den senare kan också indelas i initierings- och aktiveringsfas. Vid normal funktion förlöper detta snabbt och i stort sett samtidigt. Störningar i bildningen av trombocytpluggen (hereditärt eller förvärvat) visar sig som ökad blödningsbenägenhet i samband med ingrepp och ökad benägenhet för hematom och slemhinneblödningar. Störningar i koagulationen kan medföra sena blödningar efter kirurgi men också led- och muskelblödningar.

I samband med stora trauma eller allvarliga blödningar har man oftast en kombination av nedsatt trombocytfunktion och koagulationsrubbnings. Tecken på störd trombocytfunktion i dessa sammanhang visar sig som svårstillad blödning från alla stickställen, punktioner och sår. Förutom lågt trombocytantal så kan läkemedel (t ex kolloider) och nedsatt njurfunktion ge störd trombocytfunktion. Låg hematokrit försämrar trombocytfunktionen reologiskt genom att trombocytterna inte cirkulerar nära kärlväggen etc.

Det är viktigt att sträva efter att om möjligt förbättra/normalisera såväl primär hemostas som koagulationen vid alla typer av blödningsproblem.

EPIDEMIOLOGI

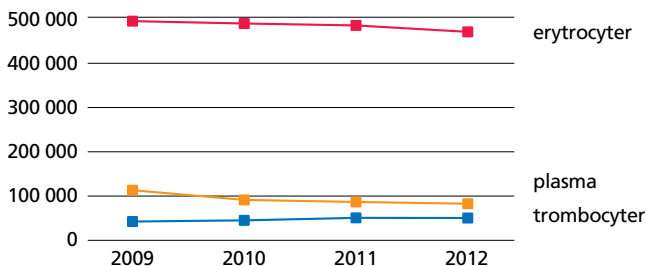
Hur stort är problemet med blödningar?

Blodåtgång i Sverige

I Sverige ges ungefär 470.000 erythrocyttransfusioner, 80.000 plasmatransfusioner och 50.000 trombocyttransfusioner per år (2012). Under de senaste åren, då indikationer för erythrocyt-, plasma- och trombocyttransfusioner har diskuterats är trenden att antalet erythrocyt- och plasmatransfusioner minskar medan antal trombocyttransfusioner ökar (Fig. 11). Antal givna erythrocyt-, plasma- och trombocyttransfusioner per 1.000 invånare varierar mellan länder och även mellan olika regioner i Sverige (Fig. 12 a-c). I en storstadsregion (Stockholm) transfunderas en tredjedel av blodet till kirurgipatienter, en fjärdedel till medicinpatienter inklusive hematologi och resten fördelat på intensivvårdsavdelningar, akutmottagningar och övriga kliniker (Fig. 13). Barnklinikerna ger ett förhållandevis högt antal transfusioner, majoriteten är små erythrocyt- och plasmaenheter på 70 mL (PediPak) på neonatalvårdsavdelningar. Blodtransfusioner inom geriatrik inklusive avancerad hemsjukvård ökar. Ungefär 10 % av blodtransfusionerna går till patienter med stora blödningar. Förbrukningen av läkemedel för hemostas, framför allt fibrinogen och protrombinkomplex har ökat signifikant de senaste åren (Fig. 14). Både tillgänglighet av läkemedlen och ökad kunskap runt användningen är sannolikt orsak till ökningen.

F

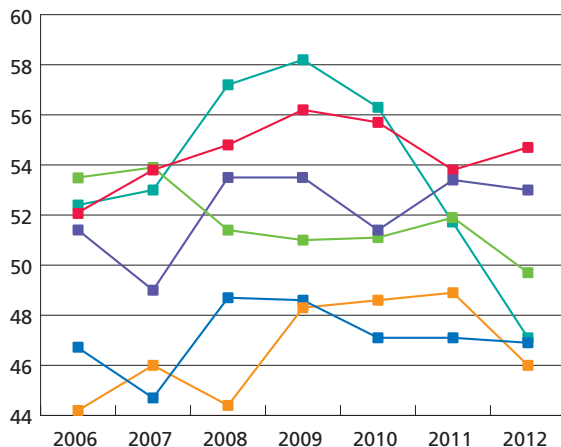
Figur 11.



Antal transfunderade enheter per år 2009-2012 (www.transfusion.se, Statistik)

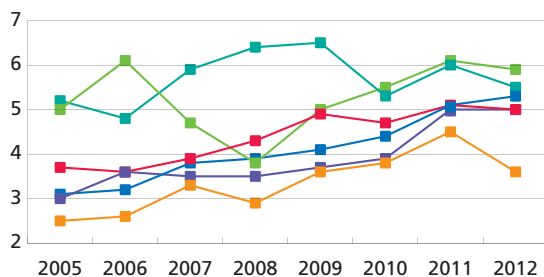
Figur 12 a,b,c. Antalet transfunderade enheter erythrocyter, trombocyter och plasma/1.000 invånare varierar i olika regioner i Sverige (www.transfusion.se, Statistik)

Antal erythrocyterenheter / 1.000 invånare



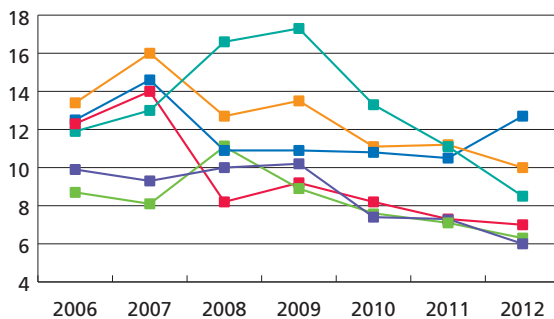
Västra	52,4	53,0	57,2	58,2	56,3	51,7	47,1
Sydöstra	44,2	46,0	44,4	48,3	48,6	48,9	46,0
Södra	51,4	49,0	53,5	53,5	51,4	53,4	53,0
Stockholm	46,7	44,7	48,7	48,6	47,1	47,1	46,9
Norra	53,5	53,9	51,4	51,0	51,1	51,9	49,7
Uppsala-Örebro	52,1	53,8	54,8	56,2	55,7	53,8	54,7

Antal trombocytdoser / 1.000 invånare



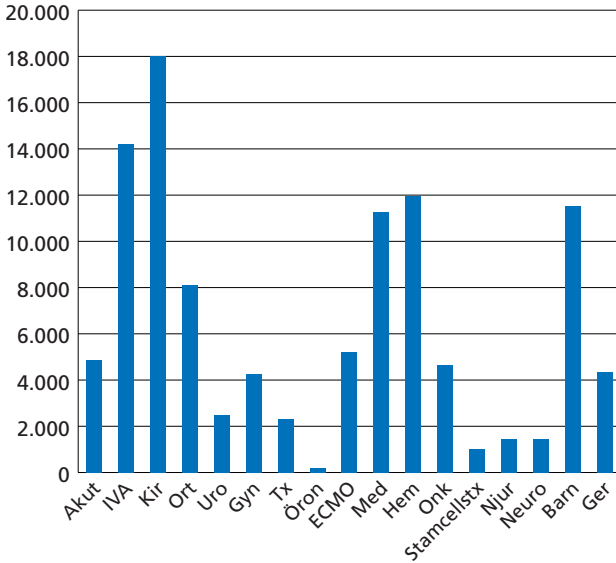
Västra	5,2	4,8	5,9	6,4	6,5	5,3	6,0	5,5
Sydöstra	2,5	2,6	3,3	2,9	3,6	3,8	4,5	3,6
Södra	3,0	3,6	3,5	3,5	3,7	3,9	5,0	5,0
Stockholm	3,1	3,2	3,8	3,9	4,1	4,4	5,1	5,3
Norra	5,0	6,1	4,7	3,8	5,0	5,5	6,1	5,9
Uppsala-Örebro	3,7	3,6	3,9	4,3	4,9	4,7	5,1	5,0

Antal plasmaenheter / 1.000 invånare



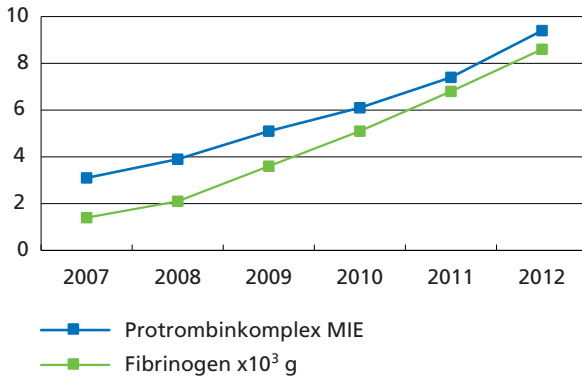
Västra	11,9	13,0	16,6	17,3	13,3	11,1	8,5
Sydöstra	13,4	16,0	12,7	13,5	11,1	11,2	10,0
Södra	9,9	9,3	10,0	10,2	7,4	7,3	6,0
Stockholm	12,5	14,6	10,9	10,9	10,8	10,5	12,7
Norra	8,7	8,1	11,1	8,9	7,6	7,1	6,3
Uppsala-Örebro	12,3	14,0	8,2	9,2	8,2	7,3	7,0

Figur 13. Antal givna transfusioner vid olika kliniker inom SLL 2011 (totalt ca 120.000 enheter)



F

Figur 14. Förbrukning av läkemedel för hemostas i Sverige under 2007-2012. (www.transfusion.se, Statistik)



Vi har valt att inte längre visa statistik över förbrukningen av rFVIIa, eftersom den är irrelevant i detta sammanhang. Vår bedömning är att användningen är framför allt inom indikationen hemofili.

MASSIV OCH ANNAN ALLVARLIG BLÖDNING

Definition

- **Massiv blödning** betecknar ett transfusionbehov av erytrocytkoncentrat överstigande 10 enheter de senaste 24 tim.

Blödningen övergår i:

- **Kritisk blödning** vid ett transfusionsbehov av erytrocytkoncentrat överstigande en enhet/10 kg kroppsvikt/tim alternativt mer än 4 enheter/tim
- **Massiv blödning med chock**, se nedan
- **Annan allvarlig blödning**. Blödning som hotar vitalt organ, t ex hjärna, hals eller större muskelgrupp med hotande kompartmentsyndrom, buk-kompartmentsyndrom

Faktorer som påverkar hemostas och prognos

- Tidsfaktorn och det initiala omhändertagandet är av avgörande prognostisk betydelse vid alla former av allvarlig blödning
- Prognosen är också beroende av antalet blodenheter som behövt transfunderas och koagulationsrubbningens svårighetsgrad
- Syntetiska kolloidala lösningar interfererar, beroende av dos och molekylvikt, negativt med hemostasen
- Faktorer av betydelse för en optimal hemostatisk miljö (se nedan):
 - pH (>7,2)
 - Kroppstemperatur (>36,5°C)
 - Hb >90 g/L
 - Kalciumkoncentration (joniserat kalcium >1 mmol/L)
 - Adekvat smärtstillning och ångestdämpande åtgärder
- Blodtryck. Målvärden; systoliskt 80-100 mmHg, vid traumatisk skallskada över 100 mmHg systoliskt
- Pågående antitrombotisk behandling (antikoagulantia och trombocyt-hämmande läkemedel), oavsett behandlingsindikation, avslutas och reverseras så fort och fullständigt som möjligt

Behandlingsstrategi

Vanligtvis initieras vätske- och volymersättning, i första hand med kristalloida och i vissa fall kolloida lösningar. Att normalisera blodtrycket helt med frikostig användning av kristalloida lösningar och kolloider riskerar att öka blödningsintensitet, reblödning och förvärra utspädningskoagulopati. Det finns inte evidens för användning av hypertont koksaltlösning som initial volymsubstitution för närvarande.

- Vid kritisk blödning rekommenderas att tidigt påbörja transfusion med plasma och erytrocytkoncentrat samtidigt i en proportion om minst 1:2 och trombocytkoncentrat; ett koncentrat vart fjärde erytrocytkoncentrat. Vissa blodcentraler kan nu leverera Trauma Pack (plasma:e-konc:trc-konc i förhållande 2-4:4:1 (Massive Transfusion Package, MTP) i kombination med fibrinogenkoncentrat (Riastap®) 2-4 gram (30-40 mg/kg kroppsvikt)
- Ytterligare komplettering med koagulationsfaktor- och trombocyt-koncentrat, i första hand fibrinogen, sker på kliniska grunder och efter bestämning av fibrinogen, PK(INR), APTT och med tillgängligt instrument för patientnära analys (ROTEM®, TEG® och apparatur för trombocyt-funktion)
- Om syntetiska kolloider används måste man beakta deras koagulations-hämmande effekter
- Tranexamsyra (Cyklokapron®) så tidigt som möjligt, till vuxen person 1-2 gram intravenöst följt av ytterligare 1-2 gram inom 8 tim som intra-venös infusion eller som intravenös bolusinjektion
- Kalcium (kalciumglukonat; Calcium Sandoz®) 9 mg/mL; 10 mL ges out-spätt i.v. per 5 min vid fritt kalcium <0,8-1 mmol/L. Upprepas vid behov
- Upprepade (2-4:e tim) bestämningar av laboratorieparametrar enligt nedan och användningen av bedsideapparatur för hemostas i form av viskoelastometri (TEG®/ROTEM®) och trombocytfunktion
- Plasmatransfusion rekommenderas enbart vid massiv eller kritisk blödning
- Plasma är inte ett hemostatiskt medel och ska inte användas för att, i förebyggande syfte, korrigera patologiska screeningprover för koagulation eller i försök att reversera effekten av heparin, lågmolekylärt heparin eller nya faktor Xa- eller trombinhämmande medel
- Vid allvarlig blödning beroende av en känd brist på någon koagulations-faktor används när så är möjligt i första hand koagulationsfaktorprepa-rat för att korrigera koagulationsrubbningen
- Cell saver-apparatur som tillåter högre flöden och i kombination med cell- och leucocytfilter har visat sig vara transfusionbesparande. Behandlingen blir allt säkrare och medför en lägre risk för hyperkalemi. Risk med bak-teriekontamination och i samband med graviditet amnionembolisering och fetal röd blodkroppskontamination föreligger dock fortfarande

Klinisk bedömning

Att tidigt identifiera patienter som är instabila i sin cirkulation och som till synes svarat positivt men övergående på initial volymsubstitution är väsentligt.

Upprepat fysikaliskt och mentalt status enligt ABCDE-principen

- A – Airway management and cervical spine stabilization
- B – Breathing
- C – Circulation and bleeding
- D – Disability
- E – Exposure and environment

Mentalt status: orolig, konfunderad, letargisk.

G

Behandling och provtagning

Akut omhändertagande

- Överväg direkt, vid första patientkontakten, om det rör sig om en allvarlig eller potentiellt allvarlig blödning
- Syrgastillförsel (högflödesmask) till alla patienter
- Tillgång till perifer/central venväg (två infarter, minst 18 gauge)
- Intraosseös infart ger möjlighet för tillförlitlig och snabb access till patientens (vuxna och barn) kärlbana vid svårigheter att applicera perifer infart inom någon min eller två. Infusion med övertryck. Ta bort nålen när den inte längre behövs
- Kristalloider och kolloider tills enskilda blodkomponenter eller Trauma Pack anländer
- Håll patienten varm
- Agera på rätt vårdnivå med anestesi-/intensivvårdsutbildad personal
- Överväg redan initialt möjligheter för akut kirurgi, endoskopiska åtgärder (näs/hals-gastrointestinal-urologisk), endovaskulära åtgärder, kärlligatur, avsnörande förband (tourniquet), dubbellumentub vid ensidig lungblödning, ECMO, kärlkompression och aorta-/uteruskompression samt ballongtamponad vid obstetrisk blödning
- Kontakta blodcentral
- Beakta att även vid endovaskulära åtgärder och coiling behövs en adekvat koagulationsförmåga för optimal blodstillning för att undvika re-blödning

Akut provtagning

- Blodgruppering och förenlighetsprovning (bastest). I akuta fall får blodgruppslika erythrocyter transfunderas utan godkänd förenlighetsprovning, enligt beslut av behandlande läkare
- APTT, PK(INR), Hb, TPK, fibrinogen, blodgas (Hb, pH, Ca⁺⁺)
- Elektrolyter, B-glukos, kreatinin
- Koagulationstest med patientnära analysinstrument enligt lokal rutin
- Kroppstemperatur >36,5°C

Initial behandling

Oberoende av laboratorieresvar och utan att invänta svar på nytagna prover påbörjas vid massiv blödning initial behandling för korrektion av hemostas med blodkomponenter i transfusionspaket (traumapack MTP)

- 4 enheter erytrocytkoncentrat
- 4 enheter färsk eller färskfryst plasma, alternativt 15-20 mL/kg kroppsvikt
- 1 enhet trombocyt koncentrat
- 2-4 g fibrinogen, alternativt 1 g/L beräknad plasmavolym
- Tranexamsyra 2 g (20 mg/kg) i.v.

Riktmärken

Blodtryck: Adekvat för cerebral perfusion

- Hb >90 g/L
- TPK >100 x 10⁹/L vid stort trauma eller hjärnblödning och 50 x 10⁹/L efter uppnådd hemostas
- Fibrinogen >2,0-2,5 g/L
- PK(INR) <1,5
- APTT Normalisering

Upprepad provtagning är viktig (2-4 tim intervall).

Uppföljning

Fortsätt med transfusionspaket från blodcentral, erytrocyt-, plasma- och trombocyttransfusion efter behov. Upprepa koagulationsstatus och lägg till fibrinogenkoncentrat (Riastap[®]) i syfte att hålla en fibrinogenkoncentration >2,0-2,5 g/L tills blödningen är under kontroll. Använd, om det finns tillgång till TEG[®]/ROTEM[®] och trombocyt funktionsapparat för om möjligt styra och individualisera behandlingen.

Tranexamsyra (Cyklokapron[®])

1-2 g som bolus för att minska ökad eller ogynnsam fibrinolys. Kan upprepas 2-3 gånger per dygn (vid dygnsdoser överstigande 40-60 mg/kg kroppsvikt finns risk för cerebral påverkan).

Förbehandling med tranexamsyra har visat sig vara blödningsbesparande vid vissa former av elektiv ortoped- och allmänkirurgi. Några egentliga kontraindikationer finns inte och medlet har inga allvarliga biverkningar annat än att det avråds vid pågående blödning i urinvägar med risk för koagelbildning, vid aktiv trombotisk sjukdom och vid mikrotrombotiskt syndrom. Reducerad dygnsdos vid nedsatt njurfunktion.

rFVIIa

Rekombinant faktor VIIa – användning utanför godkänd indikation

Observera att effekten av rFVIIa (NovoSeven®) är sämre vid endera TPK $<50 \times 10^9/L$, fibrinogen $<1 \text{ g/L}$ och pH $<7,2$. Effekten av rFVIIa är tveksam och bristfälligt utprövad för att reversera antikoagulantia och trombocythämmande läkemedel.

Om blödningen inte minskar i intensitet av ovanstående åtgärder kan hemostatisk behandling prövas med rFVIIa (utanför godkänd indikation) ca 0,1 mg/kg kroppsvikt (avrundas till lämplig förpackningsstorlek) som intravenös injektion under 2-3 min.

G

Ännu finns ingen kontrollerad studie vid obstetrisk blödning. Det finns ett flertal fallserier och registerstudier där rFVIIa haft en hemostatisk effekt, men specifik indikation, doseringsstrategi och komplikationer är inte klarlagda.

Vid långdragen blödning och dålig hemostas trots ovanstående åtgärder

Kontakta koagulationsjour för diskussion angående tillförsel av faktorkoncentrat innehållande von Willebrandfaktor och faktor VIII, faktor XIII-koncentrat eller annan åtgärd.

Trombosprofylax

Lågmolekylärt heparin övervägs när adekvat hemostas föreligger. Reducerad dos vid nedsatt njurfunktion och vid trombocytopeni. I normalfallet påbörjas profylax när Hb varit stabilt i 12-24 tim.

Vena cava filter avråds från som primär trombosprofylax.

REVERSERING AV ANTIKOAGULANTIA OCH TROMBOCYTHÄMMANDE LÄKEMEDEL (se även [1-10])

En allvarlig blödning hos en patient som har någon typ av antitrombotisk behandling medför högre risk för komplikationer och mortalitet. Aktiv behandling av en allvarlig blödning ska ges företräde framför fortsatt antitrombotisk behandling (oberoende av indikationen) tills blödningen är under kontroll. Den antitrombotiska behandlingen ska därför reverseras så effektivt som möjligt med tillgängliga läkemedel/antidoter. Samtidigt som hemostasen reverseras används tillgängliga kirurgiska, endovaskulära och/eller endoskopiska metoder för att åtgärda blödningsskällan.

Specifik antidot finns nu för dabigatran.

Protrombinkomplexkoncentrat (PCC), som används för att reversera koagulationseffekten av warfarin, har experimentellt och på friska försökspersoner i doser om ca 30 enheter/kg kroppsvikt kunnat reversera PK(INR) och APT-tidsförlängning av faktor X hämmare. Den kliniska effekten vid allvarlig blödning är emellertid ännu osäker.

Tranexamsyra (Cyklokapron®) kan ha en synergistisk effekt till annan hemostatisk behandling men har inte prövats i kliniska studier hos patienter med samtidig hög underliggande trombosrisk och behandling med trombocythämmare eller antikoagulantia eller i kombination med PCC.

Aprotinin (Trasylo®) har visat en blödningsreducerande effekt i samband med kranskärlskirurgi hos patienter behandlade med clopidogrel men är inte prövat med andra ADP-receptorantagonister.

Warfarin och andra AVK-medel

Warfarin och eventuella andra AVK-läkemedel (t ex acenocoumarol, phenprocoumon) **reverseras vid allvarlig blödning med:**

- Intravenös injektion av 10 mg vitamin K1 (Konaktion®) *och samtidigt (Tabell 1)*
- Injektion av PCC (Confidex® eller Ocplex®). Dosrekommendation för målvärde PK(INR) $\leq 1,5$ efter injektionen

Tabell 1.

Vikt	PK(INR) 1,5-2	PK(INR) 2-3	PK(INR) >3	Ge ytterligare om otillräcklig effekt
40-60	500 IE	1 000 IE	1 500 IE	500 IE
60-90	1 000 IE	1 500 IE	2 000 IE	1 000 IE
>90	1 500 IE	2 000 IE	2 500 IE	1 000 IE

Dosering PCC – Protrombinkomplexkoncentratenheter

Kontrollera PK(INR) ca 10 min efter infusion, samt efter ett par tim. Målvärde i båda fallen PK(INR) \leq 1,5. Komplettera med ytterligare PCC efter behov. Tillgång till patientnära analysinstrument kan underlätta handläggning, med reservation för att kapillära helblodsmetoder kan ge felaktiga värden vid stor blodförlust.

H

Injektion av k-vitamin (Konaktion®) kan vid behov upprepas efter 12-24 tim.

Heparin (ofraktionerat)

Heparin givet intravenöst har kort halveringstid ½-2 tim och behöver vanligen inte reverseras. Vid heparinöverdos eller om en bolusdos överstigande 10 000 IE standarheparin har getts senaste 20-30 min kan heparin reverseras med protaminsulfat. Fem mL (50 mg) protaminsulfat neutraliserar 7.000 IE heparin. Om över 3 tim förflutit sedan senaste heparindos ska protaminsulfat inte ges. Undantag: felaktig heparindosering (t ex 50.000 IE istället för 5.000) och allvarlig blödning.

APTT förkortas av protaminsulfat så länge det finns heparin kvar att neutralisera. Vid överdos av protaminsulfat förlängs APTT (och ACT (activated clotting time)). Använd inte större doser än 25-50 mg åt gången.

Cave känd fiskallergi.

(Se också Protaminsulfat LEO-Pharma® under "Övriga hemostatiska läkemedel").

LMH (låg molekylära hepariner)

Enoxaparin (Klexane®), **Dalteparin** (Fragmin®), **Tinzaparin** (Innohep®).

I allmänna riktlinjer (Tabell 2) för LMH rekommenderas reduktion av behandlings- och profylaxdosor vid nedsatt njurfunktion eller trombocytopeni med ca 50 % samt administrering en gång per dygn.

Tabell 2.

LMH	Kreatinin-clearance/Estimerat GFR	Trombocytantal
Fulldos oavsett behandlings- eller profylaxdos	≥50 mL/min	>50 x 10 ⁹ /L
Dosreduktion 50%	50-30 mL/min	50-20 x 10 ⁹ /L
Undvik LMH	<30 mL/min	<20 x 10 ⁹ /L

Åtgärd vid allvarlig blödning:

Den neutraliserande effekten av protaminsulfat är preparatberoende och effekten är sämre för LMH än för standardheparin. Protaminsulfat LEO-Pharma® neutraliserar 50 % av cirkulerande enoxaparin, 60 % av dalteparin respektive 75 % av tinzaparin. Beakta att kontinuerlig frisättning av injicerat LMH från subkutan depå kan föreligga. Generellt rekommenderas att man undviker protaminsulfat till patienter som behandlats med LMH men protaminsulfat kan ges vid allvarlig blödning om senaste terapeutiska LMH dos har givits inom de senaste 3-4 tim. Detta gäller också då LMH av misstag har givits i över 50 % för hög dos och patienten blöder. Observera att om endast kirurgisk/ortopedisk profylaxdos givits ska protaminsulfat INTE användas även om patienten blöder. Mer än en dos protaminsulfat bör inte ges utan samråd med koagulationsjour.

Observera att såväl överdos av LMH som överdos av protaminsulfat förlänger APTT.

Selektiva faktor Xa hämmare

Fondaparinux (*Arixtra*®). Antidot saknas. Protamin har inte någon reverserande effekt. Halveringstiden vid normal njurfunktion är ca 15-17 tim hos yngre och ≥20 tim hos äldre patienter över 75 år. Vid nedsatt njurfunktion kan halveringstiden dock bli betydligt längre (Tabell 3).

Tabell 3.

Njurfunktion/ålder	Halveringstid (tim)
Normal/≤75 år	15-17
"Normal" >75 år	≥20
Kreatinin-clearance/ Estimerat GFR <50 mL/min	30
≤30 mL/min	≥70

Patienter som utvecklat njurinsufficiens under pågående fondaparinuxbehandling kan alltså ha kvarstående läkemedelseffekt i över 5 dygn efter senaste doseringstillfället.

Behandlingen kontrolleras normalt inte med laboratorieanalyser men vid behov kan större sjukhuslaboratorier bestämma aktuell fondaparinux-nivå med s k anti-Xa metod.

Möjliga åtgärder vid allvarlig blödning (kliniska studier saknas):

- rFVIIa (NovoSeven®) dos 90-100 µg/kg
- Factor VIII inhibitor bypassing activity (Feiba®) om tillgängligt kan vara ett alternativ vid allvarlig blödning och i doser om 20-30 IE/kg

Rivaroxaban (*Xarelto*®). Selektiv, direktverkande, reversibel, peroral faktor Xa hämmare. Antidot saknas.

Administrering av aktivt kol inom 2-3 tim efter tablettintag kan övervägas vid fall av överdosering.

Halveringstiden är ca 5-9 tim för unga och ca 11-14 tim för äldre patienter. Användning vid eGFR <15 mL/min rekommenderas inte och dosreduktion bör göras vid eGFR 15-50 mL/min. Ca 30 % av aktiv substans elimineras via njurarna. Läkemedelseffekt kan finnas kvar ca 2-3 dygn efter senaste dos.

Mätmetod: Anti faktor Xa specifik för rivaroxaban om denna finns tillgänglig. APTT förlängs obetydligt eller inte alls vid terapeutiska apixaban-nivåer. Om APTT är förlängt kan koncentrationen förväntas vara hög till mycket hög. PK(INR) förlängs obetydligt vid normal dosering.

Behandlingen kontrolleras normalt inte med laboratorieanalyser. Rivaroxaban förlänger emellertid APTT dosberoende. Vid APTT >70 s är plasmakoncentrationen av rivaroxaban sannolikt hög. PK(INR) förlängs enbart vid kraftig överdosering av läkemedlet. Vid behov kan större sjukhuslaboratorier med sk anti Xa metod (P-rivaroxaban) mer exakt bestämma aktuell rivaroxaban-koncentration.

Möjliga åtgärder vid allvarlig blödning om APTT är förlängd (kliniska studier saknas):

- <15 tim sedan senaste rivaroxabandos ges 1.500 IE (ca 25 IE/kg) PCC (Confidex® eller Ocplex®)
- 15-24 tim sedan senaste rivaroxabandos ges 1.000 IE (ca 15 IE/kg) PCC (Confidex® eller Ocplex®)

Rekombinant faktor VIIa (rFVIIa) – (NovoSeven®) kan övervägas i samråd med koagulationsexpert om ovanstående behandling med PCC ej ger avsedd effekt.

Hemodialys är inte effektiv p g a rivaroxabans höga plasmaproteinbindningsgrad (>95 %).

Apixaban (Eliquis®). Selektiv, direktverkande, reversibel, peroral faktor Xa hämmare. Antidot saknas.

Administrering av aktivt kol inom 2-3 tim efter tablettintag kan övervägas vid fall av överdosering.

Halveringstiden är normalt ca 12 tim (9-14 tim) vid normal njurfunktion. Medlet elimineras endast till ca 25 % via njurarna men vid kraftigt nedsatt njurfunktion (eGFR <30 mL/min) kan halveringstiden förlängas och läkemedelseffekt kan finnas kvar 2-3 dygn efter senaste dos.

Mätmetod: Anti faktor Xa specifik för apixaban, om metoden finns tillgänglig, i första hand. Påverkan på APTT är lägre än för rivaroxaban och APTT förlängs obetydligt eller ej alls vid terapeutiska apixaban-nivåer. Om APTT är förlängt kan apixabankoncentrationen förväntas vara hög till mycket hög. PK(INR) förlängs obetydligt vid normal dosering.

Möjliga åtgärder vid allvarlig blödning (kliniska studier saknas):

- <15 tim sedan senaste apixabandos ges 1.500 IE (ca 25 IE/kg) PCC (Confidex® eller Ocplex®)
- 15-24 tim sedan senaste apixabandos ges 1.000 IE (ca 15 IE/kg) PCC (Confidex® eller Ocplex®)

rFVIIa (rekombinant faktor VIIa) – (NovoSeven®) kan övervägas i samråd med koagulationsexpert om ovanstående behandling med PCC ej gett avsedd effekt.

Hemodialys är inte effektiv p g a hög proteinbindning.

Trombinhämmare

Dabigatran (*Pradaxa*[®]). Selektiv, direktverkande, reversibel, peroral trombinhämmare.

Administrering av aktivt kol inom 2-3 tim efter tablettintag kan övervägas vid fall av överdosering.

Dabigatran intas som en prodrug (dabigatranetexilat) och har en låg biotillgänglighet (6-8 %). Medlet elimineras till 80 % via njurarna och har normalt en halveringstid på ca 15-18 tim men den kan vid gravt nedsatt njurfunktion (eGFR <30 mL/min) överstiga 25 tim. Läkemedelseffekten kan i fall med uttalad njurinsufficiens finnas kvar i ≥5 dygn.

H

Mätmetod: APTT-förlängning talar för kvarvarande läkemedelseffekt. PK(INR) blir också förhöjt vid hög dabigatrankoncentration i blodet. Dabigatran kan påverka mätmetoden för fibrinogen som då visar felaktigt för lågt värde. Lokalt laboratorium ska kunna upplysa om man har en trombinhämmarkänslig fibrinogenmetod. Detta gäller också antitrombinmetoden och andra koagulationstester.

Möjliga åtgärder vid allvarlig blödning och förlängt APTT (\pm PK(INR) (kliniska studier saknas)):

- Överväg att ge specifik antidot: Praxbind[®] 5 gram iv enligt FASS.

Dialys: Dabigatran är dialyserbart och hemodialys (3-4 tim, ev längre) kan vara en möjlig behandling vid överdosering av läkemedlet med eller utan allvarlig blödning.

Argatroban (*Novastan*[®]). Selektiv, reversibel, parenteral trombinhämmare. Antidot saknas. Halveringstid ca 1 tim. Elimineringen är beroende av njurfunktionen. Läkemedelseffekt kan finnas kvar i ca 5 tim.

Åtgärd vid allvarlig blödning (kliniska studier saknas):

- På grund av läkemedlets korta halveringstid rekommenderas endast sedvanliga åtgärder vid allvarlig blödning

Bivalirudin (Angiox®). Antidot saknas. Selektiv, reversibel, parenteral trombinhämmare. Halveringstiden ca ½ tim är beroende av leverfunktion och till en mindre del av njurfunktion. Läkemedelseffekt kan finnas kvar i ca 3 tim.

Åtgärd vid allvarlig blödning (kliniska studier saknas):

- På grund av läkemedlets korta halveringstid rekommenderas endast sedvanliga åtgärder vid allvarlig blödning

Handläggning av behandling med trombocythämmande läkemedel vid allvarlig blödning

Allmänt

Risken med att avbryta pågående antitrombotisk behandling i samband med allvarlig blödning är så gott som alltid lägre än att fortsätta behandlingen.

Vid sekundär- eller primärprofylaktisk behandling med ASA och/eller ADP-receptorhämmare efter hjärtinfarkt, TIA eller stroke är risken lägre med ett begränsat uppehåll (<1 v). Varje fall får emellertid vägas för sig; om indikationen är stark och om behandlingen ska återupptas eller inte efter den akuta blödningen.

Patienter med stent

Patienter med nyligen insatt stent i koronarartär (<3 mån) bör bedömas individuellt utifrån stentlokalisering (huvudstam/stort kärl eller mer perifert i mindre kärl) och stentets typ (läkemedelsstent eller metallstent). Optimalt skydd mot stenttrombos, vilket är ett allvarligt tillstånd med hög mortalitet, utgörs av kombinerad trombocythämmande behandling med ASA och ADP-receptorantagonist under 1-12 mån beroende på indikation och stenttyp. I vissa fall behöver patienten också samtidig behandling med warfarin (p g a mekanisk hjärtklaffprotes, förmaksflimmer med flera samtidiga riskfaktorer eller allvarlig venös trombosjukdom) s k trippelterapi. Dessa patienter utgör ett speciellt problem och har i registerstudier visats ha en hög till mycket hög blödningsrisk.

Risken för stenttrombos bör beaktas när trombocythämmande medel sätts ut. Hos patienter med stent i extrakardiella kärl kan risken med uppehåll med trombocythämmande medel vara lägre men bör särskilt beaktas vid nyligen anlagt stent i hals- eller intracerebrala kärl. Vid allvarlig blödning måste man emellertid ändå uppnå adekvat hemostas snarast möjligt, varför trombocythämningen får komma i andra hand i det akuta skedet av blödningen.

Reversering av trombocythämmande läkemedel

Cyklooxygenas (COX) 1 och 2 hämmare

ASA (acetylsalicylsyra) har kort halveringstid (ca 20 min). Medlet blockerar tromboxanbildningen irreversibelt via COX. Effekten kvarstår under hela trombocytens livstid (ca 1 v). Full effekt uppnås redan vid låga doser ASA (50-75 mg/dag). Vid utsättning återkommer trombocytfunktionen i takt med nybildning av trombocyter, ca 20 % per dag. Cirka tre dygn efter tablettintag finns i de flesta fall tillräckligt antal intakta trombocyter för att åstadkomma acceptabel hemostas. Behandling med "lågdos" ASA på indikation cerebral/koronar artärsjukdom utsätts normalt inte inför kirurgiska ingrepp.

H

NSAID (nonsteroid antiinflammatory drugs) åstadkommer dosberoende reversibel COX 1 och 2 hämning. Klinisk blödningsbenägenhet mindre uttalad än för ASA och ADP-receptorhämmare.

Selektiva COX 2 hämmare påverkar inte trombocytfunktionen.

NSAID med halveringstid 1-15 tim -Läkemedelseffekt finns kvar 1-3 dygn

NSAID med halveringstid 4-5 dygn -Läkemedelseffekt finns kvar över 5 dygn

Behandling av blödning hos patienter som behandlas med ASA och/eller NSAID

Desmopressin (DDAVP) (Octostim®) i.v. eller s.c. 0,3 µg/kg ges med fördel efter trombocyttransfusion. Sämre effekt av DDAVP kan väntas när aktivt läkemedel finns kvar i blodet.

Trombocyttransfusion: har god effekt på ASA-beroende trombocythämning. Starta med 2 enheter vid allvarlig blödning. Kan upprepas vid behov.

Fosfodiesterashämmare

Dipyramidol (Persantin®) hämmar trombocyter bl a genom att öka nivåerna av adenosin i plasma. Medlet medför inte ökad blödningsbenägenhet och behöver inte reverseras.

Ciloastazol (Pletal®) är en selektiv fosfodiesteras (PDE3)-hämmare och verkar genom att höja cAMP-nivåerna i trombocyter och kärlväggens celler, vilket medför trombocythämning och kärldilatation. Medlet har en halveringstid på 11-13 tim och finns kvar i cirkulationen ca 2½ dygn. Cilostazol medför en måttligt ökad blödningsrisk men kan potentiella effekten av andra trombocythämmare. Antidot saknas och hur blödning under

behandling med cilostazol ska behandlas är oklart. Trombocyttransfusion eller DDAVP (Octostim®) i.v. eller s.c. 0,3 µg/kg kan prövas. DDAVP (Octostim®) ges efter ev trombocyttransfusion. Sämre effekt av DDAVP (Octostim®) kan väntas när det finns aktivt läkemedel kvar i blodet.

Irreversibla P2Y12 receptorantagonister

Clopidogrel (*Clopidogrel*®, *Plavix*®) Prodrug med aktiv metabolit med kort halveringstid (troligen någon-några tim). Moderssubstansen har längre halveringstid ca 10-15 tim. Medlet medför irreversibel P2Y12-blockad. Clopidogrel bör sättas ut 5 dagar före elektiv, större kirurgi. Fem dygn efter sista tablett dosen har vanligen tillräckligt antal trombocyter nyproducerats för att ge acceptabel hemostas.

Prasugrel (*Efient*®) Prodrug med aktiv metabolit som har en halveringstid på 3-15 tim. Läkemedel kan finnas kvar i ca 3 dygn. Prasugrel bör sättas ut 7 dagar före elektiv kirurgi. Fem-sju dygn efter sista tablett dosen har vanligen tillräckligt antal trombocyter nyproducerats för att ge acceptabel hemostas.

Tiklopedin (*Tiklid*®) Halveringstid vid kontinuerlig behandling ca 5 dygn. Läkemedel kan finnas kvar 20 dygn. Antidot saknas. Cirka 10 dygn efter sista behandlingen har vanligen tillräckligt antal trombocyter nyproducerats för att ge acceptabel hemostas.

Behandling vid blödning – irreversibla P2Y12 receptorhämmare
Blödning under pågående behandling är ofta svårbehandlad.

Trombocyttransfusion: Sämre effekt om aktivt läkemedel finns i cirkulationen. Doseringsförslag: 3-4 enheter om pågående behandling eller kortare behandlingsuppehåll än 3 dygn. Transfusionerna kan behöva upprepas. Två-tre enheter ges om behandlingsuppehåll 3-5 dygn. Återhållsamhet med trombocyttransfusion om över 5 dygns uppehåll med clopidogrel eller prasugrel.

DDAVP (*Octostim*®) i.v. eller s.c. 0,3 µg/kg som ges efter ev trombocyttransfusion. Sämre effekt av DDAVP (Octostim®) kan förväntas när det finns aktivt läkemedel kvar i blodet.

Reversibla P2Y12 receptorhämmare

Ticagrelor (*Brilique*®) Halveringstid ca 8 tim. Den trombocythämmande effekten avtar med sjunkande plasmakoncentration för medlet. Efter ca 5-7 dygn är trombocytfunktionen intakt. Ticagrelor bör sättas ut 5 dagar före elektiv kirurgi.

Behandling vid blödning – reversibla P2Y12 receptorhämmare

Trombocyttransfusion. Effekten av transfusion är beroende av läkemedlets plasmakoncentration. Vid höga koncentrationer av medlet, t ex nyligen intagen dos och/eller då jämviktskoncentration för medlet föreligger hämmas funktionen hos de transfunderade trombocyterna, varför upprepade transfusioner kan krävas. Doseringsförslag: 3-4 enheter om pågående behandling eller uppehåll högst 2 dygn. Dosen kan behöva upprepas ev flera gånger vid pågående massiv blödning. Två-tre trombocyttenheter ges om läkemedelsuppehåll minst 3 dygn.

DDAVP (*Octostim*®) i.v. eller s.c. 0,3 µg/kg som kan ges efter ev trombocyttransfusion. Sämre effekt av DDAVP (*Octostim*®) när det finns aktivt läkemedel kvar i blodet.

Mätmetoder för värdering av trombocytfunktion

Anamnes och status ger information om patientens medicinering medför ökad blödningsbenägenhet eller inte. Det finns ingen validerad mätmetod för bedömning av blödningsrisk och blödningsbenägenhet på grund av störd trombocytfunktion. Blödningstidsbestämning är inte tillförlitlig. Nya sk point of care instrument för trombocytfunktionsmätning har utvecklats under senare år. Dessa metoder kan ge viss information avseende trombocytfunktion och grad av trombocythämning t ex hos patienter som blöder under behandling med ADP-receptorantagonister.

TRAUMA- OCH BLÖDNINGSINDUCERAD KOAGULOPATI

En traumatisk koagulopati är komplex till sin natur (Fig. 15) och skiljer sig från koagulationsrubbingar vid massiv blödning i andra sammanhang. Redan i traumaögonblicket initieras en rad ogynnsamma och energikrävande försvarsmekanismer i kroppen, ofullständigt kartlagda, med massiv aktivering av stresshormoner, enzym-, komplement- och hormonsystem inklusive koagulations- och hemostassystemet och trombocythämning, vilket redan tidigt prognostiserar utfallet och leder till en rubbad endotelfunktion [11-16].

Större trauma med omfattande vävnadsskador i kombination med blödning och chock, 2-3 % av alla traumafall, resulterar, som ett led i en inflammatorisk process, redan momentant, i koagulationsrubbing och stegrat PK(INR), sänkt fibrinogenkoncentration och förlängd APTT. Kombination av större trauma och chock leder till en aktivering och dysfunktion av anti- och prokoagulativa faktorer i det kapillära (och övriga) kärlendotelet (sammanlagd yta ca 7.000 m²) som vi inte kan överblicka. Koagulopatin till följd av vävnadshypoperfusion och endotel-skada ger konsumtion och proteolys av trombocyter och koagulationsfaktorer.

Acidos påverkar koagulationen och hemostas negativt [17-18]. Kliniskt är det svårt att särskilja effekterna av acidosis i sig och effekterna av chock och vävnadshypoperfusion. Koagelstruktur mätt med tromboelastografi (ROTEM®/TEG®) påverkas. Oavsett den exakta betydelsen av acidosis på koagulationen verkar den inte vara reversibel med enkel korrigerig av acidosen.

Hypotermi [18], syntetiska kolloida infusionslösningar [19-22] och i förekommande fall en hög alkoholkoncentration bidrar till en ökad fibrinolytisk aktivitet, dysfunktionella trombocyter och koagulationsfaktorer.

Viskoelstometriska test (TEG®, ROTEM®) enskilt eller i kombination med apparatur att undersöka trombocytfunktion börjar göra det möjligt att "bedside"-bedöma och följa koagelbildning, hållfastheten i koaglet och ogynnsam fibrinolytisk aktivitet (hur fort koaglet löses upp). Det är en förhoppning att patientnära instrument som nu allt mer kommer till användning för global hemostas och trombocytfunktion ska göra det möjligt att bättre kunna individualisera och precisera hemostatisk behandling. Det ska påpekas att TEG®/ROTEM®-analyser utförs i en miljö med normal temperatur.

Koagulationsfaktor XIII, som behövs för ett stabilt fibrinnätverk, har betydelse vid vissa former av allvarlig blödning peroperativt och efter trauma [23-24]. Betydelsen av faktor XIII blir än mer märkbar vid låg fibrinogenkoncentration, trombocytfunktionsdefekt och lågt trombocytantal. Vid låga värden (30-50 %

av det normala) blir fibrinet mer luckert och instabilt. Ännu saknas tillgängliga snabbtest för bestämning och allmänna rekommendationer. Faktor XIII-brist ger inte utslag i APTT, PK(INR) eller i fibrinogenkoncentration. Speciellt om kolloider använts kan man när blodförluster överstiger en blodvolym förvänta sig att faktor XIII-aktiviteten sjunker under 60 % av det normala.

Tranexamsyra ger mortalitetsreduktion vid större trauma med allvarlig blödning [25-26]. Initial behandling med kristalloida infusionslösningar och inträde av vätska från de extravasala rummen accentuerar utspädning av koagulationsproteiner.

Massiv transfusion med blodkomponenter innehållande citrat kan leda till negativa effekter genom minskad tillgänglighet för joniserat kalcium, vilket är en nödvändig kofaktor för alla steg i koagulationsprocessen [19]. Detta förvärras vid nedsatt leverfunktion.

I Intensiteten i koagulationsrubbnings- och blödningen, speciellt intracerebralt, är svår att förutsäga och varierar beroende på trauma, förekomst av chock, individuella faktorer, pågående medicinering och det initiala omhändertagandet.

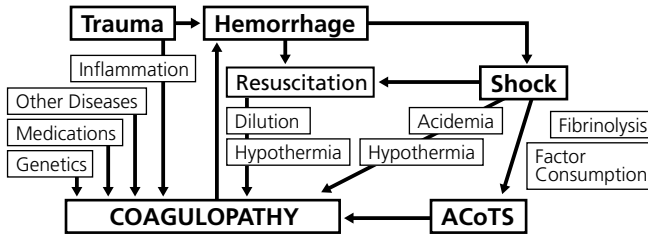
Utmärks av

- Utspädning, konsumtion och proteolys av trombocyter och koagulationsfaktorer
- Aktivering av koagulations- och fibrinolysfaktorer och trombocyter genom vävnads- och endotelskada och humoral faktorer

Bidragande faktorer

- Undertransfusion med plasma och trombocyter i förhållande till volymersättning med kristalloider/kolloider
- Hypotermi
- Acidosis
- Lågt EVF
- Hypokalcemi
- Psykisk och traumatisk stress

Figur 15.



Davenport RA et al 2009 [19].

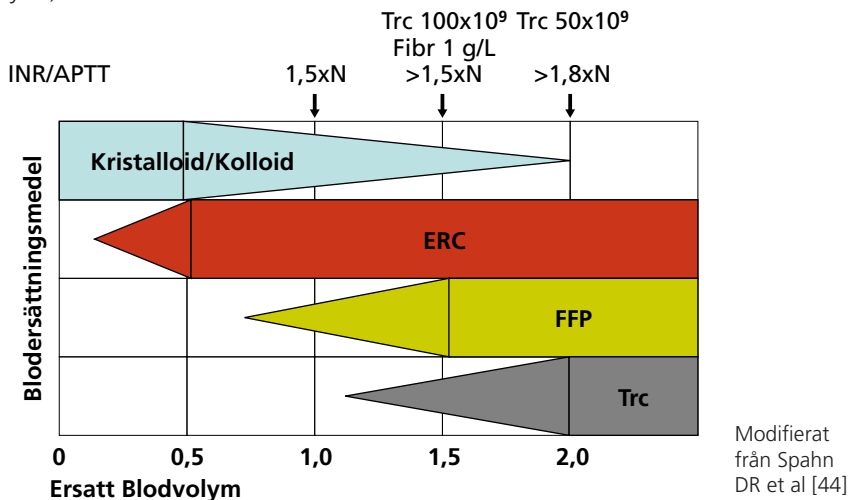
Även om kontrollerade studier saknas talar erfarenheter från flera traumacentra nu för att tidig behandling med plasma och trombocyter i kombination med erythrocyter i syfte att upprätthålla en normal nivå av koagulationsfaktorer och trombocyter minskar mortaliteten. Vid stora traumatiska blödningar bör en nära kontakt med blodcentral för att tillföra erythrocyter, plasma, trombocyter och fibrinogen i ett i förväg bestämt förhållande startas utan att invänta svar på traditionella screeningprov för koagulation [27-43].

Icke traumatisk större blödning

En massiv blödning (Fig. 16), under kontrollerade former, utan föregående trauma och utan chock, t ex gastrointestinal blödning eller blödning i samband med större kirurgi leder sällan till en betydande konsumtion av koagulationsfaktorer, trombocyter och aktivering av andra enzymssystem i kroppen. Den är mer beroende av en successiv utspädning, hypotermi, pH, joniserat kalcium, EVF, blodtryck [44], direkt inverkan på fibrinpolymerisering och trombocyt-funktion av kolloider, individuella faktorer, pågående medicinering och den fibrinolytiska aktiviteten som kan inträffa vid en långtidsoperation.

Figur 16.

Förväntade förändringar under pågående blödning som ersätts med enbart kristalloider och behovet av koagulationsfaktorer (plasma, fibrinogen och trombocyter)



- Fibrinogenkoncentrationen sjunker successivt ner mot 1,0 g/L redan efter infusion motsvarande 1,5 blodvolym
- EVF sjunker successivt till 20-25 %, PK(INR) och APTT stiger successivt till mer än 1,5 gånger utsprungsvärdet och trombocytantalet sjunker till ner mot 80 x 10⁹/L efter infusion motsvarande 1,5-2 blodvolym

För att i görligaste mån undvika och minimera blödning beroende av bristfällig hemostas vid spontan blödning och vid akut eller elektivt kirurgiskt ingrepp rekommenderas att:

- Preoperativt göra uppehåll med blodförtunnande läkemedel (antikoagulantia och trombocythämmande läkemedel) enligt nedan vid behov efter kontakt med den för detta ansvarige läkaren
- Vid akut operation av patient med pågående behandling med blodförtunnande medel beakta specifika rekommendationer enligt nedan
- Ta tidig kontakt med blodcentral och påbörja transfusion med plasma och erythrocyter i förhållande 1:1 och en trombocyt enhet för var fjärde enhet blod och plasma vid pågående blödning motsvarande mer än 1-1,5 blodvolym

- Antingen avvakta laboratoriesvar eller direkt tillföra 2-4 gram fibrinogen (Riastap®) vid blödning >1 blodvolym
- Överväg tranexamsyra och i vissa fall DDAVP (Octostim®)
- Om tillgång till viskoelastometrisk helblodsanalys och trombocytfunktionstest finns – använd dessa för monitorering och vägledning i den fortsatta hemostasbefrämjande behandlingen

Allmänna rekommendationer är att hålla trombocytantalet över $75 \times 10^9/L$ så länge det är en aktiv blödning, att syfta till ett trombocytantal över $100 \times 10^9/L$ i samband med större trauma och vid hjärnblödning, att syfta till en fibrinogenhalt högre än 2 g/L och att hålla PK(INR) under 1,5.

STOR OBSTETRISK BLÖDNING

För att klara blödningen vid en normal förlossning har under graviditeten blod- och plasmavolymen ökat med 40-50 % (1-1,5 L). Erytrocytmängden ökar med ca 20 %, vilket resulterar i en fysiologisk anemi. En gravid kvinna kan förlora upp till 1.000 mL blod utan cirkulatorisk påverkan. Hemostasen förändras så att det finns mer substrat för fibrinbildning och en dämpad fibrinolys. De flesta koagulationsfaktorer ökar och endast faktor XI och XIII minskar under graviditet. Trombocyt-funktionen är i stort oförändrad. Antitrombin och protein C är vanligtvis oförändrade, men protein S minskar med omkring 50 %.

Vid de flesta stora blödningar (Tabell 4) i samband med graviditet och förlossning förekommer en ökad fibrinolys. Detta beror delvis på att uterus är rik på vävnadsaktivator (t-PA), som frisätts vid uterusmassage. Samtidigt minskar halten av plasminogenaktivatorhämmarna (PAI-1 och PAI-2) snabbt postpartum.

I slutet på graviditeten är blodflödet till livmodern och placenta optimerat och motsvarar 600-700 mL/min. Blödningen postpartum är vanligtvis arteriell och blir snabbt stor utan normal uteruskontraktion och hemostas. På 5 min kan frånvaro av normal uteruskontraktilitet medföra en blodförlust på ca 3,5 L. Normal blödning vid vaginal förlossning är 600 mL och vid kejsarsnitt 1.000 mL.

Tabell 4.

Orsaker till stora postpartumbldningar (4 'T' att minnas)	Komplikation	%
Tonus	Atoni Placentaavlossning	50-80
Trauma	Förlossningsskador Hematom Uterusruptur Uterusinversion	15-35
"Tissue"	Placenta retention Placenta praevia Placenta accreta Placentaavlossning	10
Trombin	Koagulationsrubbing Placentaavlossning	1

Bedömning av blödning och hemostas

Det är av yttersta vikt att tidigt upptäcka en patologisk blödning vid förlossning, eftersom den gravida kvinnan tål en större blödning innan patientens blodtryck sjunker och hon befinner sig i chock. Det är ofta svårt att hinna i fatt med transfusioner när kvinnan redan är i prechock-chocktillstånd. Patienten blir då lätt

nedkyld och acidotisk, vilket ytterligare försämrar blodkoagulationen [45-48]. Vid stor blödning kontrolleras koagulationsförmågan med bedside-teknik, t ex tromboelastografi om metoden finns tillgänglig och man behärskar den. Fibrinogennivån bör bestämmas tidigt i förloppet. En studie har visat att fibrinogennivån tidigt kan prediktera risken för stor blödning.

Om inte denna möjlighet finns så gör en visuell bedömning av blödningen; finns någon koagulationsförmåga i blodet? Vid kraftig fibrinolys eller allvarlig brist på koagulationsfaktorer, inklusive fibrinogen, kan blodet vara helt utan koagulationsförmåga. Detta ses inte sällan vid allvarlig blödning vid ex placentaavlossning. Observera dock att kvalitén på koaglet inte kan bedömas genom okulär bedömning. Koagler kan ses vid måttlig brist på koagulationsfaktorer. Dessa koagler löses upp lättare och kan orsaka sena blödningar.

Provtagning

- Blodgruppering och förenlighetsprovning. I akuta fall får erythrocyter transfunderas utan godkänd förenlighetsprovning, enligt beslut av behandlande läkare
- APTT, PK(INR), Hb, TPK, fibrinogen, blodgas (Hb, pH, Ca⁺⁺)
- Elektrolyter, B-glukos, kreatinin
- Koagulationstest med patientnära analysinstrument enligt lokal rutin
- Kroppstemperatur >36,5°C
- Ev. antitrombin (AT)

Provtagningen upprepas med 2-4 tim intervall.

Behandling

Vid obstetrisk blödning är uteruskontraktion den absolut viktigaste faktorn för att minska blödning. Om detta inte går att åstadkomma med farmakologisk behandling är det viktigt med snabba kirurgiska – radiologiska ingrepp. En patient som blöder ska tidigt ha minst *två grova infarter*. Sedan är det bra om patienten förses med *artärnål* för övervakning och provtagning. Detta får dock inte försena annan behandling av hypovolemi eller identifikation av blödningsorsak.

Bimanuell kompression av uterus/aortakompression minskar cirkulationen till uterus och lilla bäckenet efter förlossningen och minskar blodförlusterna vid stora okontrollerbara blödningar.

Farmakologisk uteruskontraerande behandling vid atonisk blödning

Preparaten ges i nedanstående ordning. En kort observationstid av erhållen effekt efter varje dos innan nästa preparat administreras.

Starta alltid med oxytocin (Syntocinon[®]) och metylergometrin (Methergin[®]) eftersom studier har visat att prostaglandinpreparat inte har bättre effekt på atonisk blödning än konventionella preparat.

Efter uttalad värksvaghet där patienten erhållit stora doser oxytocin före partus kan uterus vara refraktär mot oxytocin och i dessa fall kan Methergin vara att föredra primärt.

Oxytocin (Syntocinon®) **8,3 µg/mL** (1 mL=5 IE) långsamt intravenöst (under 60 sek).

Kontraindikation: hjärtsjukdom.

Oxytocin (Syntocinon®) **infusion 66,4 µg/500 mL** isoton koksalt, initialt 120 mL/tim (8 mL Syntocinon® 8,3 µg/mL=66,4 µg=40 enheter).

Kontraindikation: ischemisk hjärtsjukdom, arrytmibenägenhet.

Metylergometrin (Methergin®) **0,2 mg** (1 mL) ges intramuskulärt eller långsamt intravenöst under 1 min och kan ges 4 gånger.

Kontraindikation: preeklampsi, hypertoni, obliterativ kärlsjukdom, allergi mot ergotaminpreparat.

Karboprost (Prostinfenem®) **0,25 mg** ges intramuskulärt, kan upprepas 8 gånger med 15 min intervall och kan ges samtidigt som oxytocininfusion pågår.

Kontraindikation: astma.

Misoprostol (Cytotec®) **tablett 0,6 mg** (3 tabletter à 0,2 mg) rektalt. Kan upprepas efter 2 tim.

Kontraindikation: allergi mot misoprostol.

Kirurgisk behandling

Kontrollera placenta och explorera uterus, kontrollera cervix och vagina i narkos.

• **Ballongtamponad**

Efter farmakologisk behandling och utforskning av uterus är ballongtamponad förstahandsalternativet. I dagsläget är Bakris® ballong (Cook Medical) den mest använda och den enda som är designad för kontroll av postpartum blödningar.

Ballongen fylls med kroppsvarm isoton NaCl-lösning och klampas.

Eventuellt kan det bli nödvändigt att packa vagina med kompresser/tamponad om cervix är kraftigt dilaterad för att förhindra att ballongen glider ut.

Ballongen behålls vanligen 8-12 tim dock max 24 tim.

KAD ska alltid finnas vid ballongtamponad.

• **Kompressionssutur enligt B-Lynch**

Vid misslyckad ballongtamponering laparotomeras patienten snabbt och aortakompression utförs under förberedelser och så snart laparatomien är utförd. Vid atoni komprimeras uterus med B-Lynch-suturer eller liknande.

- **Öppen/endovaskulär kärlkirurgisk behandling**

Om inte normalisering av blödning genom atonin kan hävas och uterus komprimeras för hemostas övervägs öppen/endovaskulär kärlkirurgisk behandling.

- **Hysterektomi** måste i undantagsfall tillgripas.

Transfusioner och behandling av hemostasrubbingar

Tranexamsyra (Cyklokapron®) 2 g långsamt i.v. är viktig tidig åtgärd.

Detta upprepas endast vid kvarstående diffus blödning efter substitution och normalisering av alla andra variabler. En enstaka dos ökar inte risken för trombos och organpåverkan vid DIC om kraftig fibrinolys förekommer vid stora blödningar. Vid kontroll av blödning ska tranexamsyra (Cyklokapron®) inte upprepas utan fibrinolysen som då föreligger är funktionell för att minska risk för multipel organsvikt.

Blödning substitueras med **erythrocyter/plasma/trombocytkoncentrat** i förhållandet **4:4:1**.

Fibrinogenkoncentrat (Riastap®) 4 g ges om indikation på lågt fibrinogen eller fibrinogen <2-2,5 g/L föreligger. Det går inte att med plasma höja fibrinogennivån vid dessa värden utan risk för övervätskning.

OBS! Alla komponenter ges samtidigt för att erhålla god effekt. Behandlingen följs om möjligt med respektive bedside-metodik på aktuell klinik.

Ca-tillförs efter kontroll av *temperatur, pH och fritt (joniserat) Ca*.

rFVIIa (NovoSeven®) övervägs om ovan nämnda åtgärder inte har resulterat i minskad blödning.

rFVIIa (NovoSeven®) ges **0,1 mg/kg kroppsvikt** i.v. som bolusdos på 2-3 min. Om då ingen effekt är det inte meningsfullt att upprepa.

För att optimera effekten av rFVIIa (NovoSeven®):

Eftersträva:

- Hb >90 g/L
- TPK >50 x 10⁹/L
- Fibrinogen >2,0-2,5 g/L
- PK(INR) <1,5
- APTT Normalisering

Övrig farmakologisk behandling

Antitrombinkoncentrat övervägs om antitrombinaktiviteten är $<0,5$ kIE/L. Vid substitution med koagulationsfaktorkoncentrat inklusive fibrinogen blir risken för DIC och organdysfunktion samt venös tromboembolism ökad vid dessa AT-nivåer. Det är svårt att normalisera AT med plasma utan risk för övervätskning vid dessa låga nivåer.

DDAVP (*Octostim*®) ges vid blödning hos en del blödningsjuka patienter såsom von Willebrands sjukdom och trombocytopatier. Dessa har ofta då blödningsrisk kort inför förlossningen. DDAVP (*Octostim*®) kan ha effekt på trombocytfunktionen vid uremi [49], levercirrhos eller läkemedelsinducerad trombocytopeni, ex ASA och SSRI. För dosering se FASS. Observera att detta läkemedel har anti-diuretisk effekt och risk finns för vattenintoxikation och hjärnödem.

Trombosprofylax

När blödningen är under kontroll är det viktigt att **trombosprofylax med lågmolekylärt heparin** insätts så snart som möjligt. Trombosprofylax inleds med låg dos lågmolekylärt heparin, ex dalteparin (*Fragmin*®) 2.500 enheter x 1-2, tinzaparin (*Innohep*®) 2.500 x 1-2 eller enoxaparin (*Klexane*®) 20 mg x 1-2 efter 6-12 tim observationstid med stabilt Hb och normalisering av hemostasen [50-51]. Full profylaxdos efter stabil 1-2-3 dygn.

RIKTLINJER FÖR BEHANDLING AV BARN

Introduktion

Den främsta orsaken till blödning hos barn är sekundärt till operativa ingrepp. På de flesta större och medelstora sjukhus i Sverige utförs idag tonsillektomier och sammanlagt utförs ca 10.000 sådana ingrepp på barn varje år. Av dessa kommer ca 5 % att blöda postoperativt, med andra ord kommer 500 barn som tonsillektomerats att drabbas av blödningskomplikationer till tonsillektomi. Hur stor andel av dessa som drabbas av massiv blödning går inte att utläsa ur statistiken [52-53].

Behandling av barn med stora blödningar ställer en del krav på personalens kunskap av barnets koagulationssystem och en medvetenhet om de fallgror som existerar vid diagnostisering av och behandling av dessa. Denna text försöker att belysa detta utifrån barnet med massiv blödning och gör inget anspråk på att klargöra behandlingsstrategier hos barn med medfödda koagulationsrubbingar [54-55].

Koagulationssystemets utveckling

Barn som blöder skiljer sig en del från den vuxna patienten. Inom den pediatrika sjukvården betonas användningen av kapillär återfyllnad och besiktning av hudkostym samt allmän tonus för att på så sätt bedöma om en adekvat cirkulation föreligger. Även barnets puls är avgörande i bedömningen av hur allvarlig blödningen är, men pulsen speglar hos barn även syresättningen där bradykardi uppträder tidigt vid nedsatt ventilation.

De normalvärden (Tabell 5) som publicerades i slutet av 1980-talet används idag av många laboratorier som referensvärden när de ger ut svar till beställaren. Det finns dock en farlig fallgrop med detta, nämligen att de värden som de kom fram till då utfördes till stor del med andra reagens och analystekniker jämfört med de vi använder idag. Generellt kan man dock säga att referensvärdena för APTT, fibrinogen och antitrombin alltså stämmer med de värden som publicerades för 20 år sedan. När det gäller de övriga värdena är dessa beroende på reagens och analysteknik även om trenden och förhållandena är desamma genom olika åldrar oberoende av teknik [56].

Det är viktigt att komma ihåg att det inte finns någon evidens för att barn skulle vara mer lättblödande än vuxna eller för den delen ha en större benägenhet till trombos. Snarare kan man notera att barn inte får hematoma lika lätt som vuxna och att det hos barn med stora blödningar inte leder till minskad koagulation när de förlorar trombocyter och koagulationsfaktorer utan att de snarare blir mer trombosbenägna [56-57]. Med andra ord kan man argumentera för att koagulationssystemet hos barn är mer idealt, då det är mer inriktat på att skydda barnet från stimuli som kan orsaka blödning eller trombos och att det med åldrandet sker en försämring av koagulationssystemet.

Tabell 5. Anger normalvärden för fullgångna barn.
Värdena är tagna från Andrew M et al [60] och Andrew M et al [64].

	Dag 1	Dag 5	Dag 30	Dag 90	Dag 180	1-5 år	6-10 år	11-16 år	Vuxen
PK(INR)	1,26 (1,15-1,35)*	1,20 (1,05-1,35)*	1,0 (0,86-1,22)†	1,0 (0,86-1,22)†	1,0 (0,86-1,22)†	1,0 (0,96-1,04)	1,01 (0,91-1,11)	1,02 (0,93-1,10)	1,10 (1,0-1,3)
APTT (s)	43 (31,3-54,5)	43 (25,4-59,8)	40 (32,0-55,2)	37 (29,0-50,1)	36 (28,1-42,9)	30 (24-36)	31 (26-36)	32 (26-37)	33 (27-40)
Fibrinogen (g/L)	2,83 (1,67-3,99)	3,12 (1,62-4,62)	2,70 (1,62-3,78)	2,43 (1,50-3,79)	2,51 (1,50-3,87)	2,76 (1,70-4,05)	2,79 (1,57-4,0)	3,0 (1,54-4,48)	2,78 (1,56-4,0)
II (U/mL)	0,48 (0,26-0,70)	0,63 (0,33-0,93)	0,68 (0,34-1,02)	0,75 (0,45-1,05)	0,88 (0,60-1,16)	0,94 (0,71-1,16)	0,88 (0,67-1,07)	0,83 (0,61-1,04)	1,08 (0,70-1,46)
V (U/mL)	0,72 (0,34-1,08)	0,95 (0,45-1,45)	0,98 (0,62-1,34)	0,90 (0,48-1,32)	0,91 (0,55-1,27)	1,03 (0,79-1,27)	0,90 (0,63-1,16)	0,77 (0,55-0,99)	1,06 (0,62-1,50)
VII (U/mL)	0,66 (0,28-1,04)	0,89 (0,35-1,43)	0,90 (0,42-1,38)	0,91 (0,39-1,43)	0,87 (0,47-1,27)	0,82 (0,55-1,16)	0,85 (0,52-1,20)	0,83 (0,58-1,15)	1,05 (0,67-1,43)
VIII (U/mL)	1,00 (0,50-1,78)	0,88 (0,50-1,54)	0,91 (0,50-1,57)	0,79 (0,50-1,25)	0,73 (0,50-1,09)	0,90 (0,59-1,42)	0,95 (0,58-1,32)	0,92 (0,53-1,31)	0,99 (0,50-1,49)
VWF (U/mL)	1,53 (0,50-2,87)	1,40 (0,50-2,54)	1,28 (0,50-2,46)	1,18 (0,50-2,06)	1,07 (0,50-1,97)	0,82 (0,60-1,20)	0,95 (0,44-1,44)	1,00 (0,46-1,53)	0,92 (0,50-1,58)
IX (U/mL)	0,53 (0,15-0,91)	0,53 (0,15-0,91)	0,51 (0,21-0,81)	0,67 (0,21-1,13)	0,86 (0,36-1,36)	0,73 (0,47-1,04)	0,75 (0,63-0,89)	0,82 (0,59-1,22)	1,09 (0,55-1,63)
X (U/mL)	0,40 (0,12-0,68)	0,49 (0,19-0,79)	0,59 (0,31-0,87)	0,71 (0,35-1,07)	0,78 (0,38-1,18)	0,88 (0,58-1,16)	0,75 (0,55-1,01)	0,79 (0,50-1,17)	1,06 (0,70-1,52)
XI (U/mL)	0,38 (0,10-0,66)	0,55 (0,23-0,87)	0,53 (0,27-0,79)	0,69 (0,41-0,97)	0,86 (0,49-1,34)	0,97 (0,56-1,50)	0,86 (0,52-1,20)	0,74 (0,50-0,97)	0,97 (0,67-1,27)
XII (U/mL)	0,53 (0,13-0,93)	0,47 (0,11-0,83)	0,49 (0,17-0,81)	0,67 (0,25-1,09)	0,77 (0,39-1,15)	0,93 (0,64-1,29)	0,92 (0,60-1,40)	0,81 (0,34-1,37)	1,08 (0,52-1,64)
XIII _A (U/mL)	0,79 (0,27-1,31)	0,94 (0,44-1,44)	0,93 (0,39-1,47)	1,04 (0,36-1,72)	1,04 (0,46-1,62)	1,08 (0,72-1,43)	1,09 (0,65-1,51)	0,99 (0,57-1,40)	1,05 (0,55-1,55)
XIII _B (U/mL)	0,76 (0,30-1,22)	1,06 (0,32-1,80)	1,11 (0,39-1,73)	1,16 (0,48-1,84)	1,10 (0,50-1,70)	1,13 (0,69-1,56)	1,16 (0,77-1,54)	1,02 (0,60-1,43)	0,97 (0,57-1,37)
Antitrombin (U/mL)	0,63 (0,39-0,87)	0,67 (0,41-0,93)	0,78 (0,48-1,08)	0,97 (0,73-1,21)	1,04 (0,84-1,24)	1,11 (0,82-1,39)	1,11 (0,90-1,31)	1,05 (0,77-1,32)	1,0 (0,74-1,26)
α ₂ -M (U/mL)	1,39 (0,95-1,83)	1,48 (0,98-1,98)	1,50 (1,06-1,94)	1,76 (1,26-2,26)	1,91 (1,49-2,33)	1,69 (1,14-2,23)	1,69 (1,28-2,09)	1,56 (0,98-2,12)	0,86 (0,52-1,20)
α ₁ T (U/mL)	0,93 (0,49-1,37)	0,89 (0,49-1,29)	0,62 (0,36-0,88)	0,72 (0,42-1,02)	0,77 (0,47-1,07)	0,93 (0,39-1,47)	1,00 (0,69-1,30)	1,01 (0,65-1,37)	0,93 (0,55-1,30)
HClII (U/mL)	0,43 (0,10-0,93)	0,48 (0,10-0,96)	0,47 (0,10-0,87)	0,72 (0,10-1,46)	1,20 (0,50-1,90)	0,88 (0,48-1,28)	0,86 (0,40-1,32)	0,91 (0,53-1,29)	1,08 (0,66-1,26)
D-dimer* (µg/mL)	1,47 (0,41-2,47)	1,34 (0,58-2,74)	0,22 (0,11-0,42)†	0,22 (0,11-0,42)†	0,22 (0,11-0,42)†	0,25 (0,09-0,53)	0,26 (0,10-0,56)	0,27 (0,16-0,39)	0,18 (0,05-0,42)
Trombocyter (10 ⁹ /L) ††	85 - 475	80 - 600**	160-600	160-600	130-500	150-400	150-400	150-400	—

* Värden tagna från Monagle P et al [66].

† Anger endast värden för åldern en mån till ett år och är tagna från Monagles artikel (se ovan).

†† Referensvärden från Karolinska Universitetslaboratoriet.

** 21-28 dagars ålder

Nyfödda

Koagulationssystemet hos nyfödda skiljer sig markant jämfört med det hos vuxna. Generellt har nyfödda lägre nivåer av koagulationsfaktorer. Detta kan delvis bero på en snabbare omsättning av koagulationsfaktorerna som t ex fibrinogen [58]. Nivån av de K-vitaminberoende koagulationsfaktorerna II, VII, IX och X ligger ca 50 % under en vuxen människas nivåer [59]. Kontaktfaktorerna XI och XII har en nivå av ca 70 % jämfört med vuxennivåer. Faktor V, VIII, XIII och von Willebrandfaktorn (VWF) ligger å andra sidan 70 % över vuxna nivåer [60]. Faktor VIII och VWF sjunker sedan gradvis under de första 6 mån. Faktor VII är initialt lågt och ligger ca 50 % under den vuxnes nivåer för att redan dag 5 öka till nästan normala plasmanivåer.

Fibrinogen ligger strax under en vuxens nivåer vid partus för att dag 5 ha stigit till strax över vuxennivåer [60-61].

Nivåerna av de antikoagulerande faktorerna antitrombin, heparinkofaktor-II (HClII) och protein C är alla låga vid födseln. Protein S är totalt lägre hos barn men p g a låga nivåer C4-bindande protein är den fria delen av protein S, vilken står för den antikoagulerande aktiviteten, inte lägre än den hos vuxna. Då vi använder andra mätmetoder än de som använts i studier finns idag inget

referensområde för protein S, varför detta inte redovisas i tabellen. Antitrombin har därtill lägre aktivitet jämfört med antitrombin hos vuxna [62]. Antitrombin normaliserar sig vid 3 mån ålder medan HCII ligger över vuxna nivåer vid 6 mån ålder. De övriga två ligger alltså under vuxennivåer vid 6 mån ålder och normaliseras inte förrän i vuxen ålder [63-64]. Protein S och C tillverkas i levern och är K-vitaminberoende för sin syntes och detta kan vara en del i förklaringen till att dessa ligger lägre. Protein S har funnits ha en högre aktivitet jämfört med hos vuxna, vilket delvis kompenserar för de lägre nivåerna. Orsaken till att aktiviteten är högre beror på att det nyfödda barnet har lägre nivåer av C4b-bindande protein [65].

Det mer trubbiga värdet APTT ger utslag mot det mer lättblödande hållet med förlängda tider [61]. PK(INR) ligger strax över vuxennivåer men normaliseras vid 1 mån ålder [66]. Även om APTT är förlängt så speglas detta inte av tromboelastografi (TEG), då reaktionstiden är kortare för nyfödda jämfört med vuxna talande för ett mer hyperkoaguabelt tillstånd. Detta kan bero på att vid TEG-mätning använder man sig av helblod medan man vid mätning av APTT använder sig av plasma och därmed inte får med den cellulära delen av koagulationskaskaden [67].

Alfa 2-makroglobulin (α 2-M) har en känd antikoagulerande effekt men den fungerar även som en prokoagulator genom att hämma aktiverat protein C samt protein S när dessa ska komplexbinda sig. α 2-M är förhöjd med ca 50 % vid födseln för att stiga till 100 % från 3 mån ålder ända upp till vuxen ålder [60, 64]. Därmed är α 2-M det protein som skiljer sig mest i nivåer jämfört med övriga komponenter av koagulationen. Alfa 2-makroglobulins olika effekter i koagulationen har framförts som en del i förklaringen till att barn har ett mer balanserat koagulationssystem jämfört med vuxna [68].

Barn 1 till 16 år

Även efter de första 6 mån sker det en utveckling av barns koagulationssystem som pågår upp till 16 års ålder. Andrew rapporterade i början av 1990-talet att APTT låg inom normalvärdena för vuxna hos barn [64]. En senare studie där flera olika reagens användes har dock rapporterat att APTT verkar vara förlängt genom hela barnatiden oberoende av reagens [66]. Tolkningen av APTT taget på barn bör göras med försiktighet. De siffror som redovisas i vidstående tabell är tagna från Andrews artiklar.

PK(INR) ter sig ligga något lägre hos barn jämfört med vuxna. När det gäller de K-vitaminberoende koagulationsfaktorerna (II, VII, IX, X) så rapporteras dessa ligga 10-20 % lägre hos barn. Kontaktfaktorerna XII och XI ligger inom vuxenintervallet fram till 11 års ålder då de stiger något för att sedan plana ut i 16-årsåldern [64, 66].

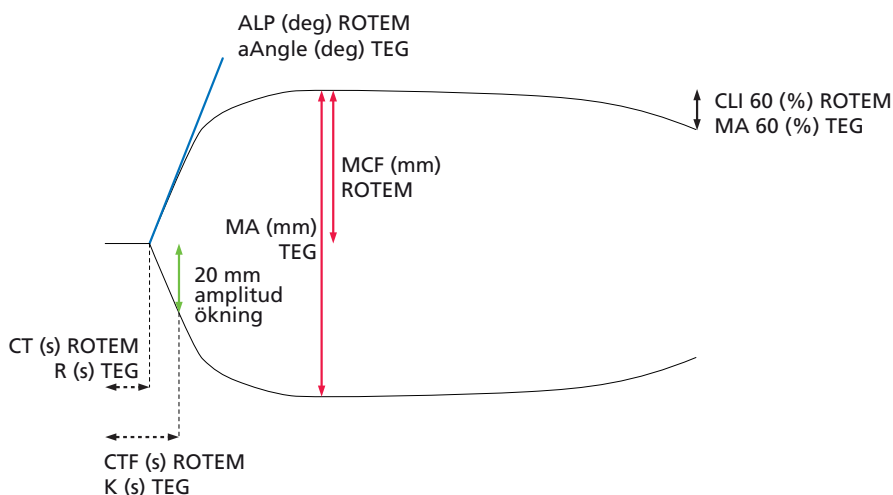
Plasmakoncentrationerna av fibrinogen, faktor VIII och VWF ligger alla inom normalvärdena som hos vuxna. Ett observandum är dock att normaldistributionen är bredare jämfört med normaldistributionen hos vuxna [64].

Protein C ligger lägre hos barn under hela uppväxten medan protein S har jämförbara värden med de hos vuxna. Det antikoagulerande proteinet antitrombin ligger ca 10 % högre hos barn jämfört med hos vuxna [64, 66].

Tromboelastografi

För närvarande finns två kommersiella tekniker tillgängliga i Sverige, TEG® och ROTEM®, för att mäta dynamiken i koagelbildning (Fig. 17). Dessa två skiljer sig framför allt i andel och typ av reagens som de använder. Därmed skiljer de sig också i vilken information man får ut ur sin mätning. De använder sig också av olika akronymer, vilka redovisas nedan. I sig kan man dock säga att metoderna bygger på samma teknik.

Figur 17.



Den största ålderskillnaden vid mätning av koagelbildning med tromboelastografi ses vid initieringen (R hos TEG® och CT hos ROTEM®) av koagelbildning samt progrediering av koaglet. Vinkeln på kurvan vid tromboelastografi är brantare hos nyfödda i jämförelse med vuxna [29, 31].

Den väsentligt största skillnaden i jämförelse med APTT och PK(INR) ses hos barn i åldern 0-3 mån. Denna population har högre APTT-värden än övriga åldersgrupper samt ett högre PK(INR). Trots detta visar tromboelastografi accelererad

koagelbildning (CFT hos ROTEM® och K hos TEG®) och koaglet ter sig ha en högre hållfasthet (MCF hos ROTEM® och MA hos TEG®) i jämförelse med den vuxna populationen [29, 31].

Åtminstone hos ROTEM® vid mätning av EXTEM (vilket motsvarar det externa koagulationssystemet) ses ett högre medianvärde och normalintervall för MCF [31]. Detta beror framför allt på tre saker. För det första innehåller nyföddas blod högre nivåer av $\alpha 1$ antiplasmin och $\alpha 2$ makroglobulin, vilka båda befrämjar ett stabilt koagel. För det andra har det nyfödda barnet lägre nivåer av antitrombin, protein C och protein S, vilka alla har en antikoagulerande effekt. Slutligen – och för det tredje – har barn högre koncentrationer av VWF och därtill högre koncentrationer av VWF multimerer [32-33]. Detta betyder att adhesiviteten hos trombocyter är högre än för vuxna och att tromboelastografi som jobbar med helblod kommer att uppvisa en snabbare koagulation och ett mer stabilt koagel jämfört med koagulation hos plasma. Spädbarnets plasma består av mycket mindre andel prokoagulerande faktorer, vilket gör att trombocyterna står för en större del av koagelbildning jämfört med vuxna [34]. Häri ligger också skillnaden jämfört med APTT och PK(INR). Båda är mått på den sekundära hemostasen, eftersom de är mått på aktiviteten i plasma utlämnande trombocytdelen av koagulationen. Om man således jämför tromboelastografi med traditionellt APTT och PK(INR) kommer de traditionella metoderna att vara förlängda eller förhöjda hos nyfödda jämfört med tromboelastografi, vilken kommer att uppvisa en kortare tid för initiering och progrediering av koagelbildning.

Sammanfattningsvis är tromboelastografi en beprövad metod på barn, dock har metoden sina svagheter när det kommer till validering p g a skillnader mellan olika institutioner. Detta beror till stor del på att metoderna är användarberoende, vilket leder till skillnader i absoluta mätresultat. I internvalidering kan dock metoderna användas för att följa koagulationspåverkan hos barn med massiv blödning.

Blodkomponenter

Vid barntrauma ska man – precis som hos vuxna – följa ABCDE med att först säkra luftvägen, säkerställa ventilation och se till att patienten har en adekvat cirkulation. Den definitiva lösningen vid traumatisk blödning är alltid att stoppa den genom kirurgisk intervention. Som hos vuxna kan det dock visa sig att man efter traumat eller under det operativa ingreppet alltjämt har en blödning med förlust och konsumtion av koagulationsfaktorer och trombocyter, vilka måste substitueras. Vid en massiv blödning är det självklart att man även hos barn behöver ge blodkomponenter och även om nedanstående komplikationer förekommer ska blodkomponenter inte undanhållas barn med massiv eller stor blödning.

Massiva transfusioner kan ge komplikationer. Många av dessa förekommer även hos vuxna patienter men de kan hos barn bli mer accentuerade och ge allvarligare komplikationer i perioden efter traumat.

Blodkomponenter till barn ska alltid vara leukocytreducerade. Hos immunsupprimerade barn, där det är risk för transfusionsassocierad 'Graft Versus Host Disease', ska blodkomponenterna vara bestrålade. Vid stora transfusioner till nyfödda barn rekommenderas blodbytesblod om tid finns för att framställa det. Blodbytesblod innebär att förvaringslösningen för erythrocyter tagits bort och erythrocyterna har suspenderats i plasma till EVF ca 50 %. Förvaringslösningen innehåller mannitol och glukos, som kan ge höga koncentrationer hos små barn.

Komplikationer till transfusion

Hypokalcemi

Hypokalcemi kan uppträda hos barn precis som hos vuxna. Nyfödda har dock lättare att utveckla hypokalcemi även om de kliniska tecknen inte är lika uttalade som hos vuxna. Man bör därför alltid följa kalciumvärdena för att undvika hypokalcemi. Hypokalcemi innebär även att koagulationen fungerar sämre. En vanlig dos att ge för att substituera ett lågt kalcium ligger på 0,3-0,5 mL/kg (Calcium-Sandoz® 9 mg/mL).

Citrattoxicitet

Citrattoxicitet kan vara ett problem för prematura barn vid stora transfusioner och visar sig som en alkalos med ökat bikarbonat.

Hyperglykemi

Högt blodsocker kan uppkomma till följd av de höga glukosnivåer som ingår i förvaringslösningen i erythrocytkoncentrat. Blodglukos bör följas vid massiv transfusion.

Hypo-hyperkalemi

Erythrocytkoncentrat lagrade mer än 7 dagar har ett ökat innehåll av kalium p g a läckage från erythrocyterna, d v s erythrocyterna får en intracellulär hypokalemi. Vid massiv transfusion (mer än 60 mL/kg/min) kommer extracellulärt kalium i erythrocytkoncentratet att leda till en hyperkalemi.

Vid transfusion understigande 60 mL/kg/min kommer den däremot att leda till en hypokalemi då erythrocyterna kommer att absorbera kaliumet i plasman. Därtill har man noterat att ca 50 % av de patienter som erhållit stora mängder erythrocytkoncentrat har en hypokalemi på omkring 2 mmol/L.

Eftersom transfusioner sällan når 60 mL/kg/min samt att barn inte erhåller blod mer än 7 dagar gammalt är den största risken att barnet får en hypokalemi och inte en hyperkalemi. När det gäller bestrålat blod ska detta ges inom 24 tim för att förhindra en hyperkalemi.

Vävnadsoxygenering

Fetalt hemoglobin har låg affinitet till 2,3-DPG, vilket leder till en vänsterförskjutning av syredissociationskurvan. Med andra ord sker syreupptagning lättare vid placenta (senare lungorna) medan syreavgivandet i vävnaderna blir lägre. Det fetala hemoglobinet ersätts först helt vid vecka 12 (post partum) av vuxet hemoglobin.

Lagrat blod kommer successivt att minska koncentrationen av 2,3-DPG för att vid 14 dagars lagring vara i princip omätbart. Vid användandet av blod som lagrats länge kommer syredissociationskurvan att vänsterförskjutas, vilket leder till än mindre syreavgivande till de perifera vävnaderna. Om patienten därtill är nedkyld försämras syreavgivandet ytterligare.

Hos barn bör man eftersträva att ge blod som lagrats max 7 dagar. Om man använder bestrålat blod ska detta användas inom 24 tim.

Trombocytopeni

Uppkommer till följd av utspädning och blödning gemensamt.

Hemolytisk transfusionsreaktion vid nekrotiserande enterokolit (NEC)

I ett fåtal fall av NEC kan blodtransfusioner via T-aktivering av röda blodkroppar ge upphov till hemolys. I dessa fall bör man ta kontakt med transfusionsmedicin för att säkerställa diagnosen.

Transfusion Related Lung Injury – TRALI

TRALI uppkommer per definition under en transfusion eller inom 6 tim efter avslutad transfusion. Lungröntgenbilden visar bilaterala generella infiltrat och patienten lider av hypoxemi och dyspné. Även hypotension och takykardi är vanligt förekommande.

Alla blodprodukter kan orsaka TRALI men plasma står för den största delen. Det debatteras alltjämt om den bakom liggande mekanismen till TRALI, varav den dominerande teorin för tillfället är att givarblodet innehåller antikroppar, vilka reagerar med recipientens antigen, vilket därigenom startar en inflammatorisk reaktion i lungorna.

Vid misstanke om TRALI påbörjas en utredning som vanligtvis utförs av transfusionsmedicin. Vid utredningen behöver man veta serienumret på de blodprodukter som patienten erhöll vid insjuknandet samt ett EDTA-rör för analys av antikroppar. De antikroppar man framför allt är intresserad av och analyserar är: leukocytantikroppar, HLA klass 1 och 2, granylocytantikroppar och human neutrofil antigen 3 (HNA3). Utredningen och analyserna tar någon vecka att genomföra.

Transfusion Associated Circulatory Overload – TACO

TACO står helt enkelt för den hjärtsvikt som kan uppkomma sekundärt till stora transfusionsvolym. Begreppet innefattar övervätskning, dyspné, cyanos, lungödem, takykardi och hypertension.

Barn precis som vuxna kan drabbas men barn är känsligare. Att följa de rekommendationer som APLS (Advanced Pediatric Life Support) har satt upp för behandling vid stor blödning minskar också risken för volymöverbastning.

Blodkomponenter och doser

Erytrocytkoncentrat

Ett barns blodvolym är 80 mL/kg (2 år och yngre). Detta innebär att man har transfunderat halva blodvolymen om man har gett 40 mL/kg.

Rekommendationen för erytrocytkoncentrat är att ge 10 mL/kg i upprepade doser.

Plasma

Indikationen för att ge plasma till barn är endast för att ersätta eller tillföra koagulationsfaktorer. Med andra ord ska plasma **inte** användas för att substituera volym. Rekommenderad dos plasma brukar ligga mellan 10 och 20 mL/kg. Vid pågående blödning kan man överväga att ge en kontinuerlig infusion om 10 mL/kg/h.

Trombocytkoncentrat

Vid massiv blödning eller blödningsrisk bör trombocytantalet ligga över 50×10^9 . I dessa fall ska man överväga att ge trombocyter. Målvärdet bör vara 100×10^9 hos traumapatienter.

Rekommenderad dos är 5-10 mL/kg.

Kryoprecipitat

Kryoprecipitat är egentligen en koncentrerad form av plasma och innehåller höga nivåer av FVIII, von Willebrandfaktor, fibrinogen, FXIII och fibronektin. Däremot anrikas inte FVII, vilket man bör ha i åminnelse vid användning av denna produkt. Idag framställs kryoprecipitat i Sverige endast vid Karolinska Universitetssjukhuset och används uteslutande på barn. En pediatrik enhet framställs från en givare, varför risken för transfusionsrelaterad blodsmitta inte är större än för plasma. Rationalen är att kunna ge mer koagulationsfaktorer på en mindre volym och därigenom minska risken för volymöverbastning.

Rekommenderad dos är 5 mL/kg.

Farmakologisk behandling

I detta kapitel tas bara de rekommenderade doserna för barn upp. För övriga indikationer och kontraindikationer hänvisar vi till kapitlet *Koagulationsfaktorkoncentrat*. Kom ihåg att barn inte är små vuxna och det är starkt rekommenderat att ta kontakt med koagulationsjouren innan administrering av faktorkoncentrat.

Fibrinogenkoncentrat (Riastap®)

- Normalt 30 mg/kg men kan behövas ge så mycket som 70 mg/kg för att nå ett fibrinogen på mer än 2,0 g/L
- Vid känt fibrinogenvärde kan man använda sig av följande formel för att räkna ut dosen fibrinogen som ska ges:

$$\text{Dos i mg/kg} = \frac{\text{Önskad fibrinogenkonc i g/L} - \text{Aktuellt fibrinogen i g/L}}{0,017}$$

Antitrombin III

- Antal enheter som ska ges kan beräknas utifrån nedanstående formel:

$$\text{Antal IE} = (\text{Önskad nivå} - \text{aktuell nivå (IE/mL)}) \times \text{vikt (kg)} \times 100$$

rFVIIa (Novoseven®)

- Vanligen 90 µg/kg i.v. Halveringstiden hos de yngsta barnen är 1-2 tim, vilket är kortare än hos vuxna. Därför bör man överväga att upprepa dosen om blödningen inte har upphört efter 1 tim

Von Willebrand och faktor VIII (Haemate®, Wilate®)

- Allvarlig blödning 40-50 IE FVIII/kg

Desmopressin (Octostim®)

- Desmopressin ska på grund av risken för vattenintoxikation användas med försiktighet till små barn
- 0,3 µg/kg utspädd i NaCl till 10 mL som intravenös injektion under 10 min eller 0,3 µg/kg som subkutan injektion
- Tranexamsyra 10-15 mg/kg i.v. bör ges samtidigt med desmopressin för att minska risken för ökad fibrinolys. Vid njurblödning bör dock inte tranexamsyra ges i kombination med desmopressin, då det kan leda till koagelbildning i njuren och därigenom stopp

Tranexamsyra (Cyklokapron®)

- Tranexamsyra 10-15 mg/kg i.v.

Vitamin K (Konakion®)

- För att reversera allvarlig blödning sekundär till warfarinbehandling: 0,3 mg/kg (max 10 mg). Bör kombineras med plasma 10 mL/kg

Protrombinkomplexkoncentrat (*Confidex®*, *Ocplex®*)

- Engångsdosen bör vara ca 10-30 IE/kg och kan upprepas beroende på vilken PK(INR)-nivå som uppnås och eftersträvas. För att motverka warfarineffekt rekommenderas dosen 10 IE/kg kroppsvikt (mätt som faktor IX-innehåll) ger en sänkning av PK(INR) med ca 1,0 enheter
- Data saknas vad gäller användning av PCC (*Confidex®* och *Ocplex®*) vid perinatal blödning orsakad av vitamin K-brist hos nyfödda och bör därför inte ges på denna indikation om inte annat har ordinerats av koagulationsspecialist

Protamin

- 1 mg/100 IE heparin. Om mer än 1 tim har förflutit sedan sista heparindos ger man istället 0,5 mg/100 IE heparin. Överdoserings kan ge trombocytopeni och blödning
- Om ytterligare protamin behöver ges efter första dosen ges 1 mg/kg max 50 mg
- Utöver ovan bör man även ge 1 mg för varje 25 mL blod i ECC-systemet

ÖVRIGA ÅTGÄRDER VID ALLVARLIG BLÖDNING

Hemostatisk miljö

Hypotermi

Kroppstemperatur under 36°C ökar blödning p g a sämre hemostas. Trombocytfunktionen försämras, koagulationsprocessen sker långsammare, mer ofullständigt och fibrinolysaktiviteten blir mer framträdande. I flera studier har mortalitet efter trauma korrelerat till låg kroppstemperatur varit 3-4 gånger högre än hos dem med bibehållen normal temperatur vid ankomsten till traumacenter.

Enzymatiska processer i koagulationskaskaden och trombocytfunktion blockeras, membranreceptorer nedregleras vid sjunkande kroppstemperatur och är maximalt hämmad vid kroppstemperatur under 34°C.

Hypoperfusion av vävnader i samband med chock leder till nedsatt syreavgivning från röda blodkroppar, acidosis och övergång till anaerob metabolism som begränsar den endogena värmebildningen.

Håll patienten varm! Använd värmefiltar och liknande, håll varmt i behandlingsrummet och se till att alla intravenösa vätskor och injektioner är förvärmade.

Psykisk stress

Psykisk stress ökar fibrinolysaktiviteten och påverkar därmed möjligheter till hemostas negativt. Även om det inte finns evidensbaserade data finns det skäl att, även av respekt för den drabbade, aktivt behandla stress, ångest, oro och smärta vid allvarlig blödning.

Acidos

Acidos påverkar koagulationen. Kliniskt är det svårt att särskilja effekterna av acidosis i sig och effekterna av chock och vävnadshypoperfusion. Koagelstruktur mätt med tromboelastografi (ROTEM®/TEG®), påverkas men inte själva koagulationsaktiveringen så mycket. Detta överensstämmer med in vitro-studier där det bara ses förlängning av APTT/PK(INR) med 20 % först vid pH 7,2 och neråt. Oavsett den exakta betydelsen av acidosis på koagulationen verkar det inte vara reversibelt med enkel korrigering av acidosen [18, 20, 33, 36, 42]. Framför allt gäller optimering av vävnadsperfusion för att minska acidosen, försök ska ändå göras att buffra vid pH <7,1 [18].

Kalcium

Kalcium, och i viss utsträckning även magnesium, är nödvändiga för koagulationsprocessen. Vid låga värden, joniserat kalcium mindre än 0,6 mmol/L avstannar så gott som alla koagulationsreaktioner. Förmågan till att bilda stabilt fibrin försämras eller upphör helt vid mycket låg kalciumkoncentration och återställs först efter tillförsel av kalcium (kalciumglukonat; Calcium-Sandoz®). QT-tiden på EKG blir ofta förlängd vid kliniskt relevant hypokalcemi och kan vara vägledande för tillförsel av Ca⁺⁺ (kalciumglukonat; Calcium-Sandoz®) [18, 20].

Hematokrit (EVF)

Vid lågt EVF förändras flödesförhållande, shear stress, i små kärl och kapillärer. Trombocyter, som är beroende av röda blodkroppar för att aktiveras och bli hemostatiskt fungerande, cirkulerar vid låga EVF inte längre i ett laminärt skikt just intill endotel-lagret i blodkärlen utan dras mot blodströmmens centrala delar, vilket leder till en försämrad endotelkontakt och därmed försämrad hemostas. Ett linjärt samband kan påvisas i blödnings tid om EVF successivt ökas från 10 till 40 % eller Hb upp mot 90 g/L.

Röda blodkroppar innehåller ADP som i sin tur är en väsentlig aktivator för trombocyter; i närvaro av röda blodkroppar ökar syntesen av tromboxan B₂ i trombocyter och kan ge ökad trombinbildning via prokoagulatoriska fosfolipider [33, 36, 42].

L Ersättning med vätska

Den initiala behandlingen vid hypovolemisk chock är intravenös tillförsel av kristalloida och kolloidala lösningar utan syrebärande förmåga [69].

Att undvika vätsketillförsel leder till hypoperfusion och att enbart använda kristalloida lösningar innebär tillförsel av stora polymerer, risk att provocera en utspädningsacidosis och koagulopati, interstitiellt ödem, hypotermi och försämrad mikrocirkulation.

Syntetiska kolloider, även HES med lägre molekylvikt och gelatinlösningar, försämrar fibrinpolymerisering, som emellertid kan korrigeras genom tillförsel av fibrinogen [21-22, 70-74].

Erfarenheter från traumacentra talar för att tidigt substituera med blod och blodkomponenter är förenat med bättre överlevnad och mindre uttalad koagulopati som annars inträffar i takt med sjunkande hematokrit.

Trots tidig behandling med plasma är det erfarenhetsmässigt svårt att uppehålla en plasmakoncentration av fibrinogen på önskad koncentration, d v s över 2-2,5 g/L. Flera centra substituerar därför tidigt med fibrinogenkoncentrat (Riastap®) redan innan man har fått laboratorieresultat (som då är mer än en tim gamla) [33, 75-79].

BLODKOMPONENTER

Allmänt

Rekommendation om plasmaanvändning har utformats av en arbetsgrupp och finns publicerat på Läkemiddelsverkets hemsida [80]. Information om blodkomponenter finns i Handbok för blodcentraler på Svensk Förening för Transfusionsmedicins hemsida [81-82]. British Committee for Standards in Haematology (BCSH) publicerar uppdaterade riktlinjer för blodtransfusioner, tillgängliga på hemsidan www.bcsghguidelines.com. Riktlinjerna innehåller allt från tekniska krav på blodkomponenter och analyser till kliniska riktlinjer vid transfusioner till barn, intensivvårdspatienter etc [83].

Leukocytbefriad blodkomponent innebär att blodkomponenten är filtrerad genom speciella leukocytfilter och innehåller $<1 \times 10^6$ leukocyter (i realiteten oftast mindre än 100.000 leukocyter). 2011 är ca 89 % av blodkomponenterna leukocytbefriade i Sverige. Majoriteten av regioner har infört universell leukocytbefrielse på alla blodkomponenter, medan i några regioner måste det beställas specifikt när det är indicerat. Alla blodkomponenter är testade för HBsAg, anti-HIV, anti-HCV och lues.

”Male-only” plasma innebär att enbart plasma från manliga blodgivare används till transfusion. Anledningen är att Transfusion Related Acute Lung Injury (TRALI) kan orsakas av leukocytantikroppar i plasmarika blodkomponenter. Kvinnliga blodgivare som har varit gravida har i en relativt hög andel HLA-antikroppar eller andra leukocytantikroppar. 2011 var ca 68 % av den plasma som lämnades ut till transfusion från manliga blodgivare eller från kvinnliga blodgivare som screenats för förekomst av leukocytantikroppar. Solvent Detergent (SD) behandlad plasma anses inte orsaka TRALI, sannolikt p g a att den är poolad och därmed är varje specifik antikropp utspädd.

Bestrålad blodkomponent innebär att blodkomponenten bestrållats med röntgen- eller gammastrålning för att inaktivera lymfocyter som kan orsaka Graft Versus Host sjukdom hos immunsupprimerade patienter.

Tvättade blodkomponenter innebär att plasmaproteiner tvättats bort och den cellulära produkten (erytrocyter, trombocyter) suspenderats i koksalt. Indikation är allvarliga eller upprepade allergiska reaktioner. Hållbarheten på produkten blir reducerad (24 tim till 14 dagar beroende på komponent och metod för framställning).

Patogeninaktivering kan göras genom SD-behandling (plasma) eller amotosalen-UVA-behandling (trombocyter, plasma). Ett fåtal blodcentraler i Sverige använder rutinmässig patogeninaktivering av trombocyter.

Erytrocytkoncentrat

Innehåll: Erytrocyter suspenderade i näringslösning, SAGMAN (Saline, Adenin, Glukos, Mannitol). Innehåller små mängder citrat. Volymen är 210-300 mL, varav erytrocyter ca 120-200 mL, plasma 10-20 mL och näringslösning 100 mL.

I leukocytbefriade enheter är Hb innehåll >40 g/enhet, i enheter som ej är leukocytbefriade är Hb >43 g/enhet, EVF är 0,5-0,7. I leukocytbefriade enheter finns 1×10^6 leukocyter/enhet. Förvaras i blodkyl 2-6°C upp till 42 dygn.

Plasma

Innehåll: Plasma med tillsats av 63 mL citratlösning. Volymen är 210-280 mL. I leukocytbefriade/dubbelcentrifugerade enheter finns 1×10^6 leukocyter/enhet.

Finns tillgängligt som färsk plasma, förvarad i blodkyl 2-6°C upp till 14 dagar. Innehåller reducerad nivå av labila koagulationsfaktorer, såsom FVIII och FV, väsentligen stabila nivåer av övriga koagulationsfaktorer och hämmare. Kan lämnas ut direkt vid akut beställning.

Färskfryst plasma (FFP) är infrysad inom 8-18 tim efter tappning och innehåller minst 70 % av FVIII och andra labila koagulationsfaktorer. Varje plasmaenhet kommer från en givare och halten av koagulationsfaktorer kontrolleras inte och kan variera i enskilda enheter. Tar 30-45 min att tina och kan således inte tillhandahållas akut. Förvaras fryst upp till 3 år.

M

- För att faktorer som finns i plasma ska tillföras i adekvat mängd för att ge effekt måste ca 30 % av patientens beräknade plasmavolym tillföras (20-30 mL/kg kroppsvikt). För att säkerställa tillräckliga nivåer av FV och FVIII bör 50 % vara FFP
- Minsta effektiva transfusionsvolym är 10-15 mL/kg
- För att höja fibrinogenkoncentrationen från 0,5 g/L till 1,5 g/L behövs minst 4 enheter plasma (ökning 0,25 g/L per enhet plasma)
- Eftersom önskad fibrinogennivå vid allvarlig blödning är >2,5 g/L måste behandling med plasma kompletteras med fibrinogenkoncentrat (Riastap®)

SD plasma (Octapas®)

Solvent detergent (SD) behandlad plasma innebär att produkten är patogeninaktiverad. Lipidklädda virus inaktiveras och produkten som finns som ett registrerat läkemedel, Octapas®, är dessutom nukleinsyratestad (NAT) för HIV, HCV, HBV, HAV och parvovirus B19. SD-plasma är ett registrerat läkemedel som beställs via apoteket. Volymen är 200 mL, produkten är blodgruppspecifik och cellfri. SD-plasma framställs från pooler från mer än 1.000 blodgivare och innehåller standardiserad och deklarerad koncentration av koagulationsfaktorer och hämmare. En viss förlust av koagulationsfaktorer sker i tillverkningen.

Riktlinjer för behandling

Se plasma.

Kryoprecipitat

Internationellt har kryoprecipitat en ökad användning i samband med massiva blödningar men finns normalt inte tillgängligt i Sverige annat än vid överenskommelse [84].

Kryoprecipitat framställs genom att sakta tina färskfrost plasma (FFP) vid 4-6°C, därmed fälls de stora koagulationsfaktorerna ut. Precipitatet förvaras sedan nedfrost vid -30°C i en volym på ca 40 mL. Kryoprecipitat innehåller, jämfört med FFP, högre koncentration koagulationsfaktorer per volym, 2-3 gånger ökad koncentration av faktor XIII, 2-3 gånger så mycket faktor VIII, 4-6 gånger så mycket fibrinogen och von Willebrandfaktor. Användningsområdet är främst till barn.

Trombocytkoncentrat

Innehåll: $>240 \times 10^9$ trombocyter per enhet suspenderade i ca 350 mL näringslösning och plasma. Trombocytkoncentrat är alltid leukocytbefriade, d v s innehåller $<1 \times 10^6$ leukocyter per enhet. Förväntad trombocytstegring hos en vuxen patient är $15-30 \times 10^9/L$ per transfunderad enhet. En trombocyttenhet framställs från helblod genom att poola trombocyter från 4-6 givare alternativt från en aferesgivare.

Trombocyter förvaras vaggande i 22°C i trombocytinkubator, förvaringstid är 5 dygn, som kan förlängas till 7 dygn efter mikrobiologisk kontroll. Eftersom trombocyter förvaras i rumstemperatur är det en ökad risk för bakterietillväxt i produkten jämfört med i erytrocyter och plasma.

Transfusionskomplikationer

Alla transfusionskomplikationer ska anmälas till Transfusionsmedicin. För utredning hänvisas till Transfusionsmedicin lokalt. Det sammanställs nationell statistik, Blödövervakning i Sverige (BIS) som finns tillgänglig på Svensk förening för Transfusionsmedicins hemsida. Allvarliga komplikationer ska dessutom anmälas till Socialstyrelsen.

Transfusion Related Acute Lung Injury (TRALI): akut andningspåverkan, hypoxi och röntgenologiska lungförändringar inom ett par tim med störst risk efter transfusion med en blodkomponent som innehåller plasma. Incidensen är osäker, men storleksordningen 1/5.000 plasmatransfusioner har angetts. Reaktionen kan bero på att leukocytantikroppar i plasma reagerar med patientens granulocyter, granulocyterna aktiveras och fastnar i lungkapillärerna. Det är minskad risk för TRALI om plasma från manliga blodgivare eller SD-plasma används. TRALI kan orsakas även av cellulära produkter, men då via andra ej klarlagda mekanismer [85-86].

Symtom på TRALI

- Akut andningspåverkan, dyspné (respiratory distress)
- Uttalad hypoxi
- Akut lungödem med plötsligt riklig slembildning av gulvitt, segt sekret
- Högt andningsmotstånd
- Blodtrycksfall
- Feber
- Krepitationer och nedsatta andningsljud över utsatta områden på lungorna vid auskultation och diffusa infiltrat på lungröntgen

Tillståndet kan likna

- Anafylaktisk transfusionsrelaterad lungskada
- Hjärtsvikt
- Sepsis/bakteriemi med ALI (acute lung injury)
- Hypoxirelaterat lungödem
- Volymöverbelastning (TACO)

Mortaliteten har angivits variera mellan 5 och 25 %. Behandlingen består av mekanisk ventilation med tillskott av syrgas. De flesta patienter hämtar sig inom 72 tim. Enstaka svåra fall har behandlats med ECMO, medan steroider och diuretika inte har haft någon säkerställd effekt.

För att om möjligt verifiera diagnosen är det viktigt med provtagning på patienten, så nära i tid till reaktionen som möjligt och att det som finns kvar av den misstänkta blodkomponenten skickas med till Transfusionsmedicin.

Hemolytiska transfusionsreaktioner: Akut hemolytisk transfusionsreaktion är ovanlig men de fall som sker är oftast orsakade av att ABO-oförenliga erythrocyter givits av misstag. Fördröjd hemolytisk transfusionsreaktion beror på immunantikroppar som inte påvisats i förenlighetsprövningen och då kan ge en extravaskulär hemolys. Allvarlighetsgraden beror på hur många oförenliga erythrocyt-enheter som givits. I biverkningsregister är det visat att den vanligaste orsaken till biverkningar eller skador av blodkomponenter är orsakad av mänskliga faktorer d v s att sjukvårdspersonal ger inkompatibelt blod.

Allergiska reaktioner: Den vanligaste transfusionskomplikationen är lindriga allergiska reaktioner, oftast orsakad av plasmaproteiner i plasma eller i en cellulär blodkomponent. Den vanligaste allvarliga transfusionsreaktionen är anafylaktisk eller svår allergisk reaktion. De är ovanliga (25/ca 490.000 transfusioner 2010) och när det sker är de oftast orsakade av plasma.

Icke hemolytisk reaktion: Vanligen snabbt övergående feber-frossa reaktioner som beror på leukocyter eller frisatta cytokiner i blodkomponenten.

Transfusionsöverförd bakteriell infektion: Det är högst risk vid transfusion av trombocyter (något till några fall per år i Sverige) som förvaras i rumstemperatur och därmed kan eventuella bakterier växa till i komponenten.

Transfusion Associated Circulatory Overload (TACO): Volymöverbelastning, differentialdiagnos till TRALI.

AKUTA TRANSFUSIONER

Ett blodprov för blodgruppsbestämning och ett för förenlighetsprövning ska tas från blodmottagaren. Förenlighetsprövning kan utgöras av en BAS-test (blodgruppskontroll och antikroppsscreening) vid ej immuniserad patient eller MG-test (mottagar-givartest), när patienten har påvisade immunantikroppar. Blodgruppering och förenlighetsprövning ska tas vid två separata tillfällen. I akuta fall får de tas vid samma tillfälle. Principerna för ABO-förenlig blodtransfusion framgår av Fig.18.

Om förenlighetsprövningen inte har godkänts får erythrocyter undantagsvis transfunderas efter beslut av den läkare som har ansvaret för hälso- och sjukvården av blodmottagaren. Beslutet ska dokumenteras (SOSFS 2009:29). Detta gäller vid akuta blödningar. I mindre än 2 % av undersökningarna påvisas erythrocytantikroppar.

Vid akut blödning gäller följande val av blodgrupper:

Ingen blodgruppering finns. Blod lämnas ut enligt följande:

Tabell 6.

	ABO	RhD
Erythrocyter	O	RhD neg
Plasma	AB	RhD neg/RhD pos

N Lämna prov för blodgruppering och BAS-test till blodcentralen så fort som möjligt, med information om att det är en akut blödning. När blodgruppering utförts, kan ABO- och RhD identiskt blod lämnas ut.

Blodgruppering finns sedan tidigare. Blod lämnas ut enligt följande:

Tabell 7.

	ABO	RhD
Erythrocyter	O	Patientens blodgrupp
Plasma	AB	Patientens blodgrupp

Lämna prov för BAS-test till blodcentralen med information om att det är en akut blödning. När kontrollgruppering utförts på BAS-teströret, kan ABO-identiskt blod lämnas ut.

Akuta transfusioner till barn <4 mån

- Hos nyfödda barn måste hänsyn tas till moderns blodgrupp och antikroppsstatus. Det innebär oftast att O-erythrocyter och AB-plasma väljs. Förenlighetsprovning (BAS-test) alternativt antikroppsscreening kan göras på moderns plasma
- Hos små barn är det viktigt att transfundera erythrocyter <7 dygn, eftersom det är viktigt att kaliumkoncentrationen inte är för hög och att det finns tillräckliga nivåer 2,3-DPG
- Vid massiva transfusioner till nyfödda bör blodbytesblod beställas. Blodbytesblod innebär färska erythrocyter suspenderade i plasma, EVF ca 50 %. Den näringslösning (SAGMAN) som finns i erythrocytkoncentratet är borttagen, eftersom den kan vara toxisk i höga koncentrationer hos mycket små barn. Blodbytesblod tar minst 1-2 tim att framställa, så i akuta lägen kan det vara så att man måste inleda med erythrocytenhet <7 dygn och plasma. Vid mindre transfusionsvolym är inte näringslösningen toxisk

Bra att känna till

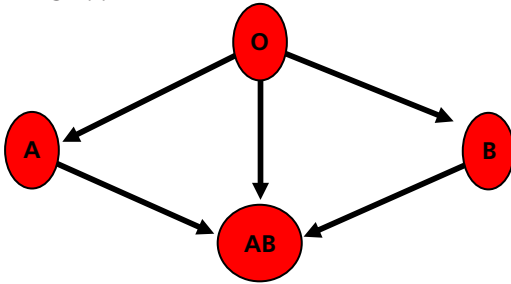
- En akut blodgruppering tar ca 10 min att utföra och registrera
- En fullständig blodgruppering tar ca 25 min att utföra
- Ett BAS-test tar ca 40 min att utföra
- Om patienten har erythrocytantikroppar ska MG (mottagar-/givartest) utföras. Det tar minst en tim. Kontakta blodcentralens läkare om det krävs akut blodtransfusion
- Vid alla blodcentraler ska det finnas en rutin för akut blodutlämning, som är förankrad hos klinikerna
- Vid utlämning av plasma och trombocyter krävs en blodgruppering men inte förenlighetsprovning

Figur 18.

ABO-förenlig blodtransfusion

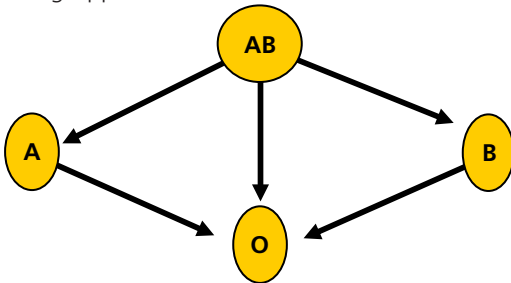
Vid transfusion av erythrocyter

Blodgrupp



Vid transfusion av plasma

Blodgrupp



Trombocyter väljs i första hand enligt principen för erythrocyter, men i akuta situationer eller vid brist kan trombocyter ges av och till alla blodgrupper (ger inte transfusionsreaktioner men kan ge något sämre trombocytoöverlevnad).

KOAGULATIONSPROVER OCH ÖVRIG PROVTAGNING

Traditionella screeningprov för koagulation och hemostas; APTT, PK(INR), TPK, antitrombin och fibrinogen utförs på de flesta akutsjukhuslaboratorier. Dessa kompletteras nu i allt större omfattning i samband med massiv blödning av standardiserade behandlingsalgoritmer och bedside-metoder för PK(INR) och metodik att uppskatta global hemostas med viskoelastiska metoder som tromboelastograf (TEG®/ROTEM®), där sådan utrustning finns tillgänglig (se kapitlet Patientnära koagulationstestning – tromboelastografi och PK(INR)). Se även Tabell 8.

Trombocyter (TPK-analys)

Metod: Trombocytantalet räknas med automatiserad metod baserad på impedans/flödescytometrisk kvantifiering. Trombocyterna bildas från megakaryocyter i benmärgen och är nödvändiga för normal hemostas.

- Medellivslängd 5-7 dygn, d v s ca 20 % ($20-30 \times 10^9/L$) nyproduceras dagligen

Rubbningar i trombocytfunktion

Trombocytopeni

- Sänkt trombocytantal
- Det råder ett relativt starkt inverst förhållande mellan B-TPK-värde och blödningsbenägenhet. Blödningsbenägenheten från speciellt slemhinnor och stick ökar successivt när trombocytantalet sjunker under $50-(80) \times 10^9/L$
- Svåra blödningar, såsom hjärnblödningar eller andra inre blödningar kan inträffa när trombocytantalet är $<20 \times 10^9/L$
- Överväg möjligheten av immunologiskt utlöst trombocytopeni

Trombocyt dysfunktion

- Ärftliga mindre väl definierade milda trombocyt funktionsdefekter är vanliga och förekommer hos 1-2 % i befolkningen. De har normalt trombocytantal. En del av dessa patienter blir påtagligt lättblödande vid medicinering med trombocythämmande läkemedel inklusive ASA och SSRI (serotoninupptagshämmare). Detta framkommer vid anamnesupptagande
- Allvarliga medfödda trombocyt funktionsdefekter är Bernard-Souliers sjukdom och Glanzmanns trombasteri. Dessa, sällsynta, patienter ska handläggas i samråd med hematolog-koagulationsspecialist

Trombocytdysfunktion i samband med läkemedel

- Trombocytttransfusion kan förbättra hemostasen om en patient är lättblödande vid operation till följd av mediciner med ASA, NSAID, SSRI och specifika trombocytreceptorhämmare som clopidogrel (Plavix®), prasugrel (Efient®), ticagrelor (Brilique®), abciximab (Reopro®) m fl. Effekt och dosering av trombocytkoncentrat beror på halveringstid för läkemedlen. För behandlingsrekommendationer vid allvarlig blödning se under kapitlet Reversering av antikoagulantia och trombocythämmande läkemedel
- Trombocytttransfusion förbättrar vanligen inte hemostasen vid uremi

Trombocytos

- Trombocytantal $>400-500 \times 10^9/L$
- Reaktiv trombocytos uppträder efter blödning (inklusive efter förlossning), i samband med infektioner och cancer. Trombocytantalet kan stiga till $>800 \times 10^9/L$
- Trombocytos i samband med myeloproliferativ sjukdom (polycytemia vera/essentiell trombocytos) handläggs i samråd med hematolog. Dessa patienter är ofta uttalat lättblödande, på grund av samtidig trombocyt-funktionsdefekt, trots normalt/högt trombocytantal samtidigt som de är trombosbenägna

APTT

Metod: Koagulationstidsmätning i plasma med reagens som innehåller en utspädd fosfolipid (utan vävnadsfaktor – därav benämningen partiell) och koagulationsaktivator t ex kiselpartiklar.

- APTT mäter den samlade aktiviteten av faktor II, V, VIII, IX, X, XI, XII och fibrinogen. Känsligheten för koagulationsfaktorer och antikoagulantia varierar med vilket reagens som användes vid det lokala laboratoriet (5 olika används i Sverige)
- Enligt FASS rekommenderas att man vid terapeutisk heparinbehandling eftersträvar en APT-tidsförlängning på 2-3 ggr övre gränsen för det lokala referensintervallet

Rubbningar

APTT förläng

- APTT förlängs vid brist ($<25-30\%$ av normal aktivitet) på en eller flera av ovanstående koagulationsfaktorer och när koagulationen hämmas av läkemedel t ex heparin inklusive lågmolekylära hepariner, perorala faktor X hämmare (Xarelto®), AVK-läkemedel t ex warfarin (vid PK(INR) $>2,0$) och trombinhämmare (Pradaxa®). APTT förlängning $>1,5$ ggr övre referensgräns hos patient som behandlas med något av ovanstående läkemedel talar för närvaro av läkemedlet i blod i en nivå som kan bidra till ökad blödning

- APTT förlängs också om det finns antikroppar mot fosfolipidbindande proteiner i patientens plasma (lupusantikoagulans/kardiolipinantikroppar), vilket kan vara förenat med ökad trombosrisk
- Förlängd APTT bör utredas innan elektiv operation för att utesluta hemofili eller andra koagulationsfaktorbrister, vilka kan medföra blödningsproblem

Kort APTT

- APTT (under nedre referensgräns). Korta APTT ses vid förhöjda nivåer av faktor VIII och/eller fibrinogen (graviditet, inflammation, infektion m m) och föranleder ingen åtgärd

Anti-faktor Xa aktivitet

Används för att mäta koncentrationen av heparin, framförallt lågmolekylärt heparin. Metoden är även användbar för att bestämma halten av fondaparinux (Arixtra[®]) eller direkta Xa hämmarna rivaroxaban (Xarelto[®]) och apixaban (Eliquis[®]) om metoden kalibreras specifikt med respektive läkemedel. Metoden finns tillgänglig på specialkoagulationslaboratorium och några akutsjukhuslaboratorier.

PK(INR)

Metod: Koagulationstidsmätning med reagens som innehåller aktivator (tromboplastin) och bovin bristplasma som innehåller faktor V och fibrinogen, vilket gör att koagulationstiden enbart blir beroende av den samlade aktiviteten av de K-vitaminberoende koagulationsfaktorerna II, VII och X

- Sänkt aktivitet/brist på en eller flera av dessa höjer PK(INR)
- Närvaro av antikoagulantia som hämmar någon eller några av ovanstående faktorer

Rubbningsar

Höga PK (INR)

- Hereditär brist: faktor II, VII eller X. FVII-brist är vanligast. PK(INR), då ofta 1,3-1,5
- PK(INR) stiger vid nedsatt leverfunktion, då produktionen av faktor II, VII och X sjunker
- PK(INR) stiger tidigt vid sepsis bland annat p g a konsumtion av koagulationsfaktor VII
- PK(INR) stiger tidigt vid multitrauma och vid massiv blödning p g a koagulationsaktivering med sänkt halt av koagulationsfaktorer (speciellt faktor VII) och utspädning
- PK(INR) används för kontroll av warfarinbehandling och bör vara <1,5 vid kirurgi och anläggande av SPA (spinalanestesi) och EDA (epiduralanestesi)

- PK(INR) kan stiga i samband med vård av patienter som fastar eller ges antibiotika, som slår ut tarmfloran (t ex i samband med buk-åkommor). Detta försvårar absorption av vitamin K från tarmen. PK(INR) normaliseras i dessa fall snabbt med K-vitamin (Konaktion®)

För att differentiera högt PK(INR) vid leverskada från högt PK(INR) p g a K-vitaminbrist ges 10-20 mg Konaktion i.v. eller ev. peroralt. Vid K-vitaminbrist sjunker PK(INR) till dagen efter, vilket det vanligen inte gör vid leverskada.

Låga PK(INR)

PK(INR) <0,9 är normalt vid graviditet och kan ses vid östrogenbehandling samt inflammatoriska tillstånd. Det ska inte behandlas.

Fibrinogen

Metod: Clauss-metodik. Trombin tillsätts till patientplasman och koagulationstiden mäts.

- Känslighet för dysfunktionellt fibrinogen kan variera med bestämningsmetod
- Observera att APTT undantagsvis kan vara normalt eller vid övre normalgräns trots fibrinogen <1 g/L
- Observera att kolloider kan ge falskt för höga värden vid Clauss-metodik

Rubbningar

Låga fibrinogennivåer

- Ärftliga bristtillstånd eller defekt fibrinogen är ovanligt
- Normalt eller lågt fibrinogen kan tala för ökad fibrinogenomsättning, särskilt tillsammans med trombocytopeni, förlängd APT-tid och förhöjt PK(INR)

Höga fibrinogennivåer >5 g/L

- Postoperativt, vid infektioner/inflammatoriska tillstånd och i samband med graviditet är det normalt med höga fibrinogennivåer, eftersom fibrinogen är ett akutfasprotein. Behandlas ej, även om fibrinogen är >8 g/L

Antitrombin

Metod: Funktionell metod baserad på heparin cofaktor-aktivitet med FXa eller FIIa i reagenset. Trombinhämmande läkemedel ger falskt högt resultat i FIIa-baserad metod och Xa-hämmande läkemedel ger falskt högt resultat i Xa-baserad metod.

Rubbingar

Låga antitrombinnivåer

- Vid ärftlig och förvärvad brist t e x vid nefrotiskt syndrom, leverskada och DIC/sepsis
- Sänkt antitrombinnivå ger inte ökad blödningsbenägenhet men ökar risk för trombos

Höga antitrombinnivåer

- Saknar klinisk relevans

Tabell 8.

	Ref intervall vuxna	Lågt värde vid	Högt värde vid	Målvärde vid allvarlig blödning
P-PK(INR)	<1,2	Graviditet, östrogen-behandling	Allvarlig blödning Faktor II, VII, X-brist Nedsatt leverfunktion AVK-behandling K-vitaminbrist	<1,5
P-APTT	Ca 30-40 s beroende på lokalt reagens	Hyperkoagulabilitet	Allvarlig blödning Faktorbrist Antifosfolipid-antikroppar	Normalisering
P-Antitrombin	0,8-1,2 kIE/L	Allvarlig blödning (konsumtion) Hereditär brist (ger trombosbenägenhet) Nedsatt leverfunktion Långvarig heparin-behandling	Saknar klinisk relevans	Saknas
P-Fibrinogen	2-4 g/L (4-6 g/L vid graviditet)	Allvarlig blödning (konsumtion) DIC/sepsis Ökad fibrinolys	Inflammation/infektion	>2-2,5 g/L
B-TPK	125-400 x 10 ⁹ /L	Allvarlig blödning (konsumtion) DIC/sepsis	Reaktiv/essentiell trombocytos Polycytemia vera	>100 x 10 ⁹ /L

Provtagningsrör för koagulationsanalyser: Citrat (ljusblå kork)

Provtagningsrör för trombocyter (TPK): EDTA-rör (lila kork)

PATIENTNÄRA KOAGULATIONSTESTNING – TROMBOELASTOGRAFI OCH PK(INR)

Bakgrund

Det finns instrument som på olika sätt kan användas för att tolka patientens koagulationspotential, t ex genom bestämning av trombocytaktiviteten och/eller funktionen hos plasmakoagulationen. Dessa instrument marknadsförs som "patientnära" då de kan placeras i omedelbar anslutning till patienten men kan förstås även finnas centralt placerade på ett laboratorium. Flera av instrumenten genererar resultat från analyser som är unika såtillvida att någon motsvarighet på ett kliniskt laboratorium saknas.

Flera instrument har tagits fram för att bedöma hämningsgraden av ett eller flera trombocythämmande läkemedel, t ex ASA, abciximab eller ADP-receptor antagonisterna (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor). Exempel på sådana testsystem är Innovance® PFA-200, Plateletworks® och VerifyNow®. Helblodsaggregation med instrumentet Multiplate™ kan också användas för patientnära monitorering av trombocythämmande läkemedel men har även andra trombocytapplikationer. Dessa instrument kan ge information i samband med en preoperativ bedömning eller vid blödning hos patienter som ordinerats trombocythämmande läkemedel men diskuteras inte vidare i detta vårdprogram. Detta kapitel tar istället upp olika aspekter på viskoelastiska metoder, som följer koagulationsförloppet i realtid och genererar olika reologiska mätresultat, samt patientnära INR-bestämning.

Trombelastografi

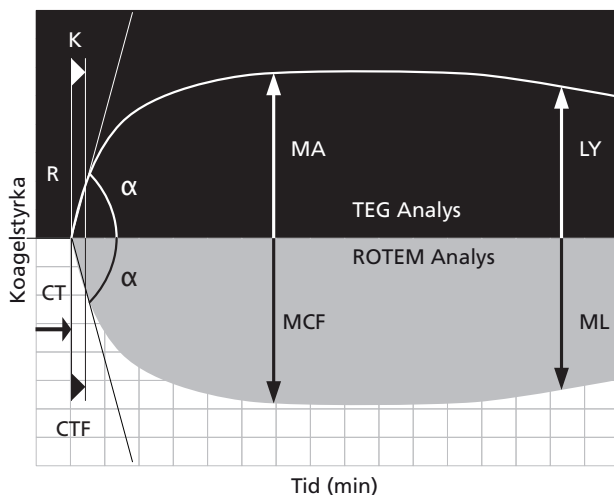
Funktion och provtagning

Trombelastografi beskrevs redan på 1940-talet som en metod för global skattning av blodets koagulationspotential och har åter lanserats efter utveckling av mer användarvänliga instrument och mjukvaror. Metoden beskriver koagulationsprofilen med ett trombelastogram som kan följas i realtid och baseras på förändringar i provets viskoelasticitet över tiden. Det finns flera varianter av instrument för att registrera trombelastogram där TEG® (Haemonetics) och ROTEM® (Tem International GmbH) är dominerande i svensk sjukvård idag. Det finns dock alternativa och mindre spridda system, t ex ReoRox (Medirox) och Sonoclot (Sienco), båda med egna unika mätmetoder men deras olika för- och nackdelar kommenteras inte vidare i detta vårdprogram.

Mätprinciperna för de olika systemen är snarlika. Blodet sätts till en analyskopp som står i förbindelse med en avkännande sond. Vid aktivering av koagulationsprocessen bildas ett koagel mellan kopp och sond, som rör sig i förhållande till varandra. Denna process registreras och illustreras grafiskt i ett trombelastogram. För

TEG®-systemet är det koppen som oscillerar medan det är sonden som oscillerar med ROTEM®. Förutom en specifik koagulationstid erhålls information om blodets viskoelasticitet över tiden som bl.a. hastigheten för koagelbildning, koagelstyrka, stabilitet och upplösning (lys). Dessa parametrar är beroende på interaktionen mellan olika koagulationsfaktorer, trombocyter och fibrinolyt. Trots att de flesta mätvariablerna för TEG® och ROTEM® påminner om varandra föreligger skillnader i den diagnostiska nomenklaturen, se Fig. 19.

Figur 19.



Schematiskt tromboelastogram med terminologi för några av de viktigaste variablerna vid viskoelastisk mätning med TEG® eller ROTEM® instrument. Variablerna för båda systemen är i princip likvärdiga men har getts olika namn; Analysis med TEG® ges i den övre halvan av figuren och ROTEM® i den undre. Koagulationstid (R/CT), tid för koagulationsbildning (K/CFT), alfa-vinkel (α/α), koagelstyrkan ges med maximal amplitud eller koagulationselasticitet (MA/MCF) och koagellys (LY/ML). Flera av variablerna kan ges vid specifika tidpunkter (10, 20, 30 min), t ex koagelstyrka och koagellys. Modifierad efter Ganter TM et al [87].

Det finns olika applikationer för systemen som innebär att koagulationen startar via intrinsic-systemet med kaolin (TEG®) eller partiellt tromboplastin (ROTEM®) eller extrinsic-systemet via aktivering med vävnadsfaktorn. Dessutom finns applikationer som kan ta reda på om provet innehåller heparin eller vilket relativt bidrag till koagelstyrkan som härrör från trombocytterna respektive fibrinogen. Den sistnämnda applikationen är möjlig genom att selektivt hämma trombocyt-funktionen och därefter bestämma amplituden/koagelstyrkan som då främst beror på mängden funktionellt fibrinogen. Systemen har även "snabbtester" som kortar tiden till resultat. För TEG® finns en applikation kallat "Rapid-TEG", med både kaolin och vävnadsfaktor som agonist och för ROTEM® finns en snabbvariant med

frystorkade reagens som kan rekonstitueras direkt med blodet och sekunderna efteråt kan blandningen överföras till en analyskopp.

Provtagning sker med citratblod för de vanligaste applikationerna. Möjlighet finns också att analysera nativt helblod (utan tillsats). Praktiska aspekter av betydelse är att TEG® har två mätkanaler och kräver manuell pipettering medan ROTEM® har 4 mätkanaler och är utrustad med en automatpipett.

Relevanta rekommendationer

Två uppdaterade evidensbaserade kunskapssammanställningar gällande hantering av svåra blödningstillstånd har nyligen publicerats. Den ena gäller perioperativ blödning framtagen på uppdrag av European Society of Anaesthesiology [88] och den andra beskriver hantering av blödning och koagulopatier i samband med större trauma [89]. Sammanställningarna mynnar ut i en rad olika rekommendationer och kommentarer som värderats enligt GRADE-systemet (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). När det gäller användning av TEG®/ROTEM® så anges flera olika situationer där en strukturerad användning av TEG®/ROTEM® ges relativt starka rekommendationer men med en lägre evidensgrad (grade 1C). Detta kan tolkas som att TEG®/ROTEM® kan ge värdefull information men att studier av högre kvalitet ännu saknas och att det är möjligt att rekommendationerna ändras om evidens av högre kvalitet blir tillgängliga.

Bedömning

Ett normalt tromboelastogram har högt negativt prediktivt värde för att utesluta hemostasrubbningsom patienten blöder och kan istället indikera att en pågående blödning kan ha mekaniska orsaker (ex kirurgisk blödning). Därmed bidrar analysen till beslutsunderlaget för att t ex leta efter blödningsskällan med bildiagnostik eller genomföra en reoperation.

Olika typer av koagulopatier har ofta distinkta TEG®/ROTEM® tromboelastogram, se exempel Fig. 20. Grovt sett ger låg trombocytaktivitet en reducerad elasticitet (MA/MCF) men koagulationstiden (R/CT) är normal. Defekt plasmakoagulation ger lång koagulationstid medan elasticiteten är opåverkad. Blödning som orsakats av överdriven fibrinolytisk aktivitet kan ses som en abnormal lysaktivitet (LY/ML).

Kombinationsdefekter och interfererande antikoagulantia ger ofta svårtolkade tromboelastogram och det är viktigt att den som tolkar har fördjupad förståelse av den applikation som använts. Det finns flera förslag i den medicinska litteraturen till algoritmer där viskoelastiska mätningar integrerats i behandlingen av allvarig blödning efter trauma eller kirurgi.

Figur 20.



Normalt utseende

Parametrar inom etablerade referensintervall



Hyperkoagulation

Kort T/CT, ökad α -vinkel och K/CFT



Hyperfibrinolys

Förlängd R/CT, minskad MA/MCF, kraftigt ökad koagelllys (LY/ML)



Hypokoagulation

Förlängd R/CT, minskad α -vinkel och MA/MCF

Exempel på koagulationsprofiler med tromboelastogram utförd med TEG® eller ROTEM®. Modifierad efter Luddington RJ [90].

För att kunna utvärdera nyttan av patientnära koagulationstestning av typen viskoelasticitet m fl tekniker så är ett strukturellt införande ett grundläggande krav. De studier som finns där strikta protokoll styrt användande av TEG®/ROTEM® och jämförts med konventionell behandling i samband med blödning har tämligen samstämmigt visat på möjligheten att reducera transfusionsbehoven i samband med kirurgi och blödning. Den kliniska nyttan, i form av minskad mortalitet eller morbiditet, är inte lika väl dokumenterad även om det finns flera studier som visar på lovande effekter. Många av studierna som publicerats har haft ett otillräckligt antal patienter samtidigt som de olika studierna har haft alltför olika protokoll för att kunna göra direkta jämförelser, vilket inte gjort det möjligt att bedöma metodernas fulla potential.

Begränsningar

Även om de olika variablerna ges med numeriska värden som jämförs med förväntat referensintervall så är helhetstolkningen av tromboelastogrammet och därmed typen av koagulopati subjektiv, varför det är viktigt att den som tolkar resultatet har adekvat utbildning och metodförståelse. Det är också viktigt att förstå att olika patientgrupper har olika profiler. De referensvärden som anges av fabrikanter avser blandat material av kvinnor och män. Hos t ex barn och gravida kvinnor ser normala profiler annorlunda ut och det är därför viktigt att etablera lokala referensintervall för den patientpopulation som är tänkt att undersökas.

TEG®/ROTEM® är komplement till konventionell hemostascreening vid allvarlig blödning och patientens PK(INR), APTT, TPK och fibrinogen bör kontrolleras parallellt. Om klinisk bild, patientens blödningsanamnes och resultat på konventionella laboratorieparametrar indikerar en mer komplex hemostasrubbing, bör koagulationsjour kontaktas. Vid pågående trombocythämmande (ASA eller ADP-receptorhämmare) eller antikoagulerande behandling kan man inte förvänta sig att påvisa läkemedelseffekt med hjälp av dessa instrument. Reverse-rande effekt med K-vitamin, plasma eller protrombinkomplexkoncentrat kan inte heller ses med konventionella TEG®/ROTEM® protokoll. Det bör också noteras att medfödda defekter i plasmakoagulationen (von Willebrands sjukdom och hemofili) eller trombocytfunktionen (Bernard-Soulier syndrom) kan generera normala parametrar. Vidare kan patienter ha en hög fibrinolytaktivitet utan att det ses som abnormal lysaktivitet i tromboelastogrammet.

Handhavandet kräver att instrumentoperatören utför pipettering av patientblod. Även för detta krävs adekvat utbildning, regelbunden användning av tekniken och förståelse av att preanalytiska fel kan påverka analysresultatet. Det är av största vikt att man vid utplacering av all patientnära analysinstrumentering lagrar patientresultat t ex via elektronisk överföring till labdatasystem eller patientjournal så att data är spårbara och därmed sökbara.

Kvalitetsuppföljning

För de flesta variablerna finns inga labekvivalenta analyser att jämföra med, varför det är viktigt att operatören säkerställt analyskvaliteten med nivåkontroller som tillhandahålls av tillverkaren. Dessa kontrollmaterial bör analyseras regelbundet, frekvensen bestäms till viss del av verksamhetens omfattning. Ett riktmärke är att för instrument som används dagligen, eller flera gånger i veckan, kan det vara lämpligt att analysera kontroller på två olika nivåer en gång i veckan. För instrument som används mer sällan kan det vara av värde att analysera kontrollmaterial vid varje analystillfälle. Kontrollresultaten bör ligga inom de av tillverkaren angivna resultatintervall för de uppmätta variablerna. Viktigt är att eventuella avvikelser följs upp och föranleder någon typ av åtgärd. Innan instrumentet och/eller reagenset kan användas för analys av nya patientprover måste felsökning utföras och nya kontroller analyseras. Finns flera instrument att tillgå inom kliniken kan samma prov analyseras parallellt på dessa som ett led i felsökningen. Det finns ännu så länge inga tillgängliga externkontrollprogram för denna typ av analyser.

Om de fysiska förutsättningarna finns på ett sjukhus är det möjligt att etablera tvärkliniska samarbeten där t ex klin kem lab eller blodcentral låter utbildad laboratoriepersonal utföra analyserandet och kvalitetsuppföljningen. Det är också möjligt att länka tromboelastogrammet i realtid till bildskärm för omedelbar tolkning av operationsteamet eller annan expertis.

Patientnära PK(INR)

Allmänt

Analysen P-Protrombinkomplex, som rapporteras med INR och förkortas till PK(INR), behandlas också i kapitlet "Koagulationsprover och övrig provtagning" och används främst för att monitorera patienter under pågående AVK-behandling med warfarin. Den är också en viktig screeninganalys av plasmakoagulationens extrinsic system och för att bedöma leverfunktionen. Världshälsorganisationen (WHO) rekommenderar användningen av INR (International Normalized Ratio) vid monitorering av warfarineffekten. INR är den kvot som fås när patientens koagulationstid delas med koagulationstiden för en normal plasma varefter kvoten justeras med en reagensspecifik faktor. Detta ger ökad överensstämmelse mellan olika laboratorier.

På de flesta laboratorier i Sverige (och i de Nordiska länderna) används en analysmetod enligt Owren, vilken är specifik för de vitamin K-beroende koagulationsfaktorerna II, VII och X som påverkas av warfarin. I stora delar av den övriga världen används istället en mer ursprunglig metod som brukar betecknas Quick PT (efter A J Quick som först beskrev metoden 1935). Denna metod är även känslig för koagulationsfaktor V och för fibrinogen. Patientnära instrument för INR-bestämning är ofta av Quick PT typ och baseras på kapillärblod (vissa system kan använda citratblod) som appliceras på en teststicka med reaktionskammare som innehåller frystorkat tromboplastin.

Mätprinciper

Det finns flera olika mindre patientnära instrument som skapats för enkel monitoring av AVK-behandling. I samtliga instrument används tromboplastin (vävnadsfaktor; "tissue factor") som initierar koagulationsprocessen varefter koagulationstiden bestäms och översätts till INR. Vissa instrument kan även ange koagulationstiden i sek eller som procent. Mätprinciper varierar mellan olika instrument men generellt finns system som mäter tiden till ett fibrinkoagel bildats eller genom att bildat trombin klyver ett elektrokemiskt substrat som kan registreras amperometriskt.

Bedömning

Patientnära INR-bestämning kan snabbt ge en skattning av koagulationsstatus vid misstanke om en koagulopati. Förutom vid AVK-behandling förekommer höga INR-värden vid K-vitaminbrist t ex malabsorption. Vid leverparenkymskada är INR-stegringen mindre uttalad än vid behandling med AVK-läkemedel. Konsumtionskoagulopati orsakad av disseminerad intravaskulär koagulation kan också leda till förhöjda INR-värden. Hereditär brist på faktorerna II (protrombin), VII och X är sällsynt. Antikroppar av typen lupus antikoagulans kan påverka analysen, speciellt patientnära analysmetoder med låg utspädning (se också kapitlet "Koagulationsprover och övrig provtagning").

Begränsningar

Flera av de olika patientnära instrument som används på sjukhus är av Quick PT-typ. Generellt är det god samstämmighet i INR mellan metod på laboratoriet och patientnära instrument för de instrument som marknadsförs i Sverige men undantag finns som kan vara av klinisk betydelse, åtminstone när det gäller uppföljning av warfarinterapi. Man bör vara förtrogen med eventuella skillnader som kan finnas lokalt. För att kunna rapportera med INR ska instrumentet ha dokumenterad spårbarhet till ett WHO referenstromboplastin.

Kvalitetsuppföljning

Det finns olika sätt att säkerställa analyskvaliteten, som är beroende på val av analysprincip. Ett våtkemiskt instrument som baseras på Owren-metodik bör hanteras på samma sätt som PK(INR) som utförs på ett sjukhuslaboratorium eller i primärvården med lämpliga nivåkontroller och deltagande i externkontrollprogram. För ett torrkemiskt patientnära instrument baserat på kapillär provtagning och Quick PT-typ krävs speciellt utformade kontrollmaterial. Till vissa system kan tillverkaren erbjuda nivåkontroller och för instrument med amperometrisk mätprincip finns också ett kommersiellt tillgängligt alternativ baserat på material som liknar kapillärblod. För denna typ av instrument finns också ett externkontrollprogram i Equalis regi (www.equalis.se).

Mer information och råd för kvalitetsuppföljning av patientnära PK(INR) instrument finns att ta del av på SSTHs hemsida (www.ssth.se).

LOKALHEMOSTATIKA

Inledning

Lokala hemostatika (LH) har använts i mer än ett halvt sekel som adjuvant terapi till konventionella kirurgiska tekniker (ligatur, kärlsutur, resektion, kompression m fl) vid besvärliga blödningar. Användandet har ökat markant de senaste åren parallellt med tillgången på allt fler sofistikerade varianter av LH. Dock har den kritiska utvärderingen av dessa kommersiellt tillgängliga produkter inte följt med. I själva verket kan man med fog säga att användandet av LH inte tillhör modern evidensbaserad medicin.

Indelning utifrån verkningsmekanism av lokala hemostatika tillgängliga (i urval) på svenska marknaden

1. Koagulationsaktiverande LH
 - a. Gelatin (protrombin, trombocyter) exempelvis Spongostan®, Fibrillar® m fl. Dessa preparat är vanligtvis derivat från djurriket
 - b. Oxiderad cellulosa (protrombin, trombocyter) exempelvis Surgicel®
2. Koagulationsfaktorbaserade preparat
 - a. Humant plasmaderiverat trombin, fibrinogen (Riastap®), FXIII (Fibrogammin®) och albumin; Tisseel®
 - b. Autologa koagulationsfaktorer; Vivostat®
3. Kombination av koagulationsfaktor och koagulationsaktiverande LH
 - a. Humant plasmaderiverat trombin, fibrinogen med equint gelatin; Tachosil®.
 - b. Humant trombin i kombination med porcint gelatin; FloSeal®, Surgiflo®
4. Syntetiska lim – dess verkningsmekanism är att fungera som tättslutande förband mot den blödande ytan
 - a. Cyanoakrylater; Coseal®, Omnexx®
 - b. Bovint albumin och glutaraldehyd; Bioglu®

Användande

Användandet skiljer sig mellan de olika grupperna ovan. Enklast att använda – kan tas direkt från hyllan – är de koagulationsaktiverande. De kräver ingen preparation och kan lämnas kvar i sårhålan efter uppnådd hemostas. Dock är den kliniska effekten av dessa preparat tveksam vid större blödningar, dess plats är sannolikt bäst vid moderat sivande blödningar från råa sårtytor.

De rena koagulationspreparaten kräver påtagligt mycket förberedelse, varför de knappast är aktuella i den akuta situationen. Tisseel® sprejas på den moderat blödande ytan, produkten förutsätter en hel del kringutrustning. Vivostat®-preparatet kräver att man kan utvinna de autologa koagulationsfaktorerna före den aktuella operationen, därför kan det inte användas i akuta situationer.

Kombinationspreparaten är de mest moderna produkterna som sannolikt också fyller den största kliniska funktionen idag. De kräver kunskap och träning för att användas, dock är dessa inte svåra att inhämta och relativt intuitiva. Dessa LH lämnas kvar i sårhålan.

De syntetiska limmens plats i den akuta situationen är tillika begränsad, då de kräver att ytan som de appliceras mot är torr. Detta leder naturligtvis till en begränsad användning i det akuta skedet. Limmen kan användas vid kärlanatomoser som görs i blodtomt fält och appliceras omedelbart före påsläpp för att minimera de s k stickblödningar som kan uppkomma.

Biverkningar/Komplikationer

Tagande i beaktande att lokalhemostatika inte är evidensbaserad medicin bör försiktighetsprincipen iakttagas av följande skäl:

1. Produkter av animaliskt ursprung har en principiell risk för spridande av zoonoser. LH av humant ursprung medför en risk för spridning av kända (eller hittills okända) humanpatogener, då exempelvis fullständig virusinaktivering inte till fullo kan garanteras
2. Vid användandet av lokalhemostatika som innehåller någon koagulationsfaktor finns risk för immunologiska komplikationer med klinisk relevant antikroppsbildning mot endogena koagulationsfaktorer. Både iatrogena blödningar och trombosor är rapporterade
3. Vid användande av de syntetiska limmen är det rapporterat excessiv ärrbildning, vilket högst betydligt kan försvåra en eventuellt framtida re-operation
4. Accidentell embolisering av det använda medlet kan även tänkas förekomma

Diskussion

Fullgod kirurgisk och kärlkirurgisk (öppen och/eller endovaskulär) teknik kan och ska aldrig ersättas med lokalhemostatika.

Q

Lokalhemostatika ska alltid användas som adjuvant terapi.

Rätt använt och på korrekt indikation, efter övriga operativa åtgärder, har de moderna produkterna visat sig vara effektiva. Detta har stöd från dels experimentella studier och till viss del även i kliniska studier.

Konklusion

Frånvaron av konklusiva kliniska studier omintetgör möjlighet att ge distinkta rekommendationer. Men i utvalda fall kan och sannolikt bör LH användas som adjuvant hemostatisk terapi, framförallt de moderna kombinationspreparaten har visat god effektivitet.

KOAGULATIONSFAKTORKONCENTRAT

- Koagulationsfaktorkoncentrat är framställda ur plasma eller framställda med rekombinant DNA-teknik
- Alla plasmaframställda koagulationsfaktorkoncentrat har genomgått effektiv virusinaktivering/eliminering

I Sverige finns följande koncentrat av koagulationsfaktorer:

- Faktor I; Fibrinogen
- Aktiverad faktor VIIa
- Faktor VIII
- Von Willebrandfaktor
- Faktor IX
- Faktor XIII
- Faktor X
- Protrombinkomplex
- Aktiverat protrombinkomplex
- Antitrombin

Hereditär koagulationsfaktorbrist

- Patienter med hereditär brist har blödningsriskkort och handläggs av eller i samråd med koagulationsspecialist oberoende av typ och svårighetsgrad
- Faktor VIII- och IX-koncentrat används för att undvika blödningsproblem vid operationer och ges som substitution för att förhindra led- och muskelblödningar vid svår och moderat blödarsjuka
- Patienter med hereditär brist ska alltid ges faktorkoncentrat först och därefter utredas vid akut sjukdom eller skada

Förvärvad koagulationsfaktorbrist

- Per- och postoperativ blödning, post partum-blödning samt stora trauma. Konsumtionsbild vid DIC, sepsis
- Faktorkoncentrat används för att snabbt kompensera förlust/brist som ej täckts av plasmatransfusion. De stora plasmavolymer som i vissa fall behövs kan ge upphov till hjärtsvikt

Fibrinogen

Allmänt

- Fibrinogen är ett lösligt förstadium till fibrin som syntetiseras i levern
- Faktor XIII binder ihop lösligt fibrin till ett nätverk som ger upphov till ett stabilt koagel
- Fibrinogen behövs för normal sårhäkning
- Referensvärde 2-4 g/L
- Halveringstid 3-5 dygn

Orsaker till lågt fibrinogen

- Obstetriska katastrofer
- Massiv transfusion med lågt fibrinogen och blödning
- Kraftig fibrinolys vid operation i framför allt organ med hög halt av fibrinolysaktivatorer (ex lunga, prostata och uterus), vid vissa maligniteter och vid svår leversjukdom

Preparat

- Fibrinogen (Riastap®). Förpackning om 1 g

Bristtillstånd

Hereditär brist

Enstaka personer har medfödd fibrinogenbrist men har ingen större klinisk blödningsbenägenhet trots basal fibrinogennivå på ca 0,5 g/L. Vid graviditet och ingrepp planeras behandling i samråd med koagulationsspecialist.

Förvärvad brist (konsumtion/nedsatt syntes)

Vid värden <0,8 g/L ses kliniskt generell diffus blödningsbenägenhet efter stick.

Behandling

Indikation

- Vid hereditär brist inför operationer och vid trauma
- Stor pågående blodförlust efter förlossning (ev. redan innan provsvar avseende fibrinogenkoncentration föreligger)
- Multitransfunderade patienter som blöder där fibrinogenkoncentrationen är ≤ 2 g/L
- Blödning efter användning av plasmaexpander som t ex Voluven®, Makrodex® och liknande produkter (NovoSeven® är då verkningslöst)

Dosering

- Dosering i dessa situationer är 2-4 g i.v. Ett gram kan hos en vuxen förväntas höja fibrinogen i plasma med 0,3-0,5 g/L
- Fibrinogennivå >2,5 g/L eftersträvas vid akuta blödningar

Kontraindikation

- Känd överkänslighet mot fibrinogenkoncentrat (Riastap®)

rFVIIa

Allmänt

- Rekombinant framställt, aktivt, humant faktor VII, halveringstid 2-4 tim (barn 1-2 tim)

Preparat

- rFVIIa (NovoSeven®) (Förpackningsstorlekar: 1,0 mg; 2,0 mg, 5,0 mg och 8,0 mg)

Behandling

- Hemofili A eller B med antikroppar
- Hereditär FVII-brist
- Glanzmanns trombasteni med antikroppar mot trombocyter
- Massiv blödning (≥ 1 enhet erytrocytkoncentrat/10 kg kroppsvikt/tim) trots adekvat kirurgisk behandling, transfusion med övriga blodkomponenter (plasma, trombocyter och fibrinogen), korrigerig av kroppstemperatur och pH samt tillförsel av adekvata mängder kalcium

Dosering (se också kapitlet *Massiv och annan allvarlig blödning*)

- rFVIIa (NovoSeven®) 0,1 mg/kg kroppsvikt som intravenös bolusdos under 2-3 min. Avrunda uppåt och använd allt som finns i förpackningarna. Ges ej som infusion

Kontraindikationer

- I princip inga vid användning vid livshotande blödning
- Annars är trombemboli de senaste 3-6 mån relativ kontraindikation
- Försiktighet: Vid akut sepsis kan rFVIIa (NovoSeven®) inducera trombosbildning
- rFVIIa (NovoSeven®) har visats öka risken något för såväl akut hjärtinfarkt som stroke vid behandling av hjärnblödning hos äldre patienter med normal hemostas
- ECMO-behandling

Von Willebrandfaktor + faktor VIII

Allmänt

- VWF är bärarprotein för FVIII, varför brist också ger sänkt FVIII-nivå
- VWF är nödvändig för normal trombocytfunktion
- Brist på VWF medför ökad blödningsbenägenhet för slemhinneblödningar
- Von Willebrandfaktorns effekt på trombocytfunktionen är ca 6-8 tim

- Faktor VIII-aktivitet; halveringstid ca 11 tim
- På intensivvårdspatienter kan halveringstiden vara väsentligt kortare
- Faktor VIII-bestämning tillhandahålls på Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Skånes universitetssjukhus och Karolinska Universitetssjukhuset
- Von Willebrandfaktor analyseras inte akut

Preparat

- Plasmakoncentrat
Von Willebrandfaktor + faktor VIII (Haemate[®]; CSL Behring), (Wilate[®]; Octapharma)

Preparaten skiljer sig åt beträffande förhållandet mellan FVIII/von Willebrandfaktoraktivitet som är 1:2,4 i Haemate[®] och 1:1 i Wilate[®].

Bristtillstånd

Hereditär brist

Von Willebrands sjukdom (mild-svår form).

Patienter som är utredda har blödningsriskkort – kontakta koagulationsjour.

Förvärvad brist

- Massivt transfunderade patienter med pågående blödning
Von Willebrandfaktorkoncentrat innehållande faktor VIII kan prövas vid fortsatt blödning i samråd med koagulationsspecialist

Behandling

Indikationer

Hereditär brist

- Von Willebrands sjukdom och i akuta situationer också hemofili A (faktor VIII-brist) när annat preparat ej finns tillgängligt i samråd med koagulationsspecialist

Förvärvad brist

- Massivt transfunderade patienter med pågående blödning
- Von Willebrandfaktorkoncentrat innehållande faktor VIII kan prövas vid fortsatt blödning i samråd med koagulationsspecialist

Dosering

- Dosering i akuta situationer med allvarlig blödning 40-50 IE FVIII/kg
- OBS! Ge behandling för att stoppa blödning innan röntgen och annan utredning
- Kan också ges vid förvärvad von Willebrands sjukdom och akut blödning

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot något av preparaten
- Överdoserings kan medföra trombosor på artär- och vensidan

Faktor VIII-koncentrat

Allmänt

- Faktor VIII-koncentrat används enbart för att behandla patienter med hemofili A = faktor VIII-brist. Huvudsakligen används rekombinanta FVIII-koncentrat. Patienterna har blödningsriskkort. Kontakta alltid Koagulationsmottagningen på Karolinska Universitetssjukhuset Solna, Koagulationscentrum på Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg eller Koagulationscentrum på Skånes universitetssjukhus (SUS) i Malmö
- Patienterna är vanligen väl insatta i sin behandling och vet hur preparatet ges och vilka doser de ska ha
- Halveringstid ca 11 tim
- Enstaka blödarsjuka har utvecklat neutraliserande antikroppar mot faktor VIII. Behandling handläggs via respektive koagulationsjour

Preparat

- Plasmabaserade
Faktor VIII (Immunate Baxter®; Baxter), (Octanate®; Octapharma)
- Rekombinanta
Rekombinant faktor VIII (Advate®; Baxter), (Helixate® NexGen; CSL Behring), (Kogenate® Bayer; Bayer), (ReFacto AF®; Pfizer)

Bristtillstånd

- Hereditär brist = medfödd hemofili A
- Förvärvad brist = förvärvad hemofili A p g a antikropps bildning

Behandling

- Sker i samarbete med koagulationsspecialist, detta gäller såväl Hemofili A med och utan antikroppar som patienter med förvärvad hemofili A

Dosering

- Vid allvarlig blödning ges 50 IE/kg och vid led/muskelblödningar ca 30 IE/kg

Kontraindikationer

- Överkänslighetsreaktion mot valt preparat
- Antikroppar mot faktor VIII

Faktor IX-koncentrat

Allmänt

- Faktor IX-koncentrat används enbart för att behandla patienter med hemofili B = faktor IX-brist. Såväl plasmabaserade som rekombinant faktor IX-koncentrat används
- Patienterna har blödningsriskkort. Kontakta alltid Koagulationsmottagningen på Karolinska Universitetssjukhuset Solna, Koagulationscentrum på Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg eller Koagulationscentrum på Skånes universitetssjukhus i Malmö
- Patienterna är vanligen väl insatta i sin behandling och vet hur preparatet ges och vilka doser de ska ha
- Halveringstid vuxna ca 17 tim
- Enstaka blödarsjuka har utvecklat neutraliserande antikroppar mot faktor IX-faktorkoncentrat. Behandling handläggs via respektive koagulationsjour

Preparat

- Plasmabaserade
Faktor IX (Immunine®; Baxter), (Mononine®; CSL Behring), (Nanotiv®; Octapharma)
- Rekombinant
Rekombinant faktor IX (BeneFIX®; Pfizer)

Bristtillstånd

Hereditär brist = hemofili B

Förvärvad brist = förvärvad hemofili B p g a antikropps bildning

- Förvärvad brist ses vid antikroppar mot FIX, leversvikt och warfarinbehandling

Behandling

- Sker i samråd med koagulationsspecialist

Dosering

- Vid allvarlig blödning ges 60 IE/kg och vid led/muskelblödningar ca 40 IE/kg. Vid användning av rekombinant faktor IX (BeneFIX®) ska doserna ökas med 15 % p g a lägre utbyte

Kontraindikationer

- Överkänslighetsreaktion mot faktor IX koncentrat
- Antikroppar mot faktor IX (risk för nefrotiskt syndrom)

Faktor X-koncentrat

Faktor X-koncentrat (Faktor X P Behring; CSL Behring LICENS). Frystorkat pulver och lösningsmedel för intravenös infusion eller injektion.

Innehåll per ampull: 600-1.200 internationella enheter humant, plasmabase- rat faktor X och 600 internationella enheter humant faktor IX. Innehåller små mängder av heparin, antitrombin III, kalcium- och natriumklorid, natriumcitrat och HCl eller NaOH för pH-justering.

Halveringstid hos patienter med faktorbrist har uppskattats till för
faktor X: 24-40 tim med 50-95 % utbyte efter intravenös tillförsel och för
faktor IX: 15-30 tim med samma utbyte som för faktor X efter intravenös till-
försel.

Kommentar

Har i Sverige endast använts via koagulationsmottagning till barn med faktor X-brist. Erfarenhet vid massiv blödning av annan genes saknas.

Faktor XIII-koncentrat

Allmänt

- Faktor XIII stabiliserar blodkoaglet och brist medför blödningsbenägenhet. Endast ett fåtal patienter med svår FXIII-brist finns i Sverige. De har substitu- tionsbehandling med faktor XIII-koncentrat. De ska alltid handläggas i sam- råd med koagulationsspecialist och ges FXIII-koncentrat vid kirurgi.
- Akut analysmetod finns inte och olika metoder har olika känslighet för låga värden
- Rådande uppfattning är att ev förvärvad FXIII-brist ersätts när patienterna får färskfryst plasma (FFP)
- Allt fler studier talar för att vid trauma och massiv blödning kan även en måttlig sänkning till 30-50 % av det normala, bidra till ökad blödning spe- ciellt om fibrinogennivån också är låg eller vid förekomst av dysfunktionellt fibrinogen

Preparat

- Faktor XIII (Fibrogammin®; CSL Behring LICENS)
- Det finns ett rekombinant FXIII-koncentrat, vilket är godkänt i EU men som ej är tillgängligt inom förmånssystemet i Sverige.

Bristtillstånd

Hereditär brist

- Hereditär faktor XIII-brist orsakar blödning vid kirurgi och trauma
- Hereditär brist manifesterar sig som blödningsbenägenhet i spädbarnsåldern
- Långdragen blödning efter avnavling är klassiskt

Förvärvad brist

- Förvärvad faktor XIII-brist diagnostiseras vanligen inte, varför förekomst är oklar. Förvärvad faktor XIII-brist vid kritisk blödning kan vara ett uppmärksammat problem

Behandling

- Sker i samråd med koagulationsspecialist

Indikationer

Hereditär brist

- Substitution (profylax) varannan vecka och extra vid operation och trauma

Förvärvad brist

- Om inte substitution med plasma räcker

Dosering

- Vid hereditär brist 500-1.000 IE varannan vecka
- Vid förvärvad brist som inte orsakas av antikroppar mot FXIII. Optimal dosering osäker men 15-30 IE/kg kroppsvikt har föreslagits

Kontraindikationer

- Känd överkänslighet eller antikroppar mot faktor XIII-koncentrat

Protrombinkomplexkoncentrat (PCC)

Allmänt

- Faktorkoncentrat som innehåller K-vitaminberoende koagulationsfaktorer, FII, FVII, FIX, FX och varierande mängd Protein C och Protein S d v s alla de faktorer som påverkas vid warfarinbehandling samt en liten mängd heparin som hjälpämne
- Låga nivåer av faktor II, VII, och X visar sig som förhöjt PK(INR). Vid låga nivåer av faktor II, IX och X blir också APTT förlängd
- Vid PK(INR) >3 kan APTT förväntas vara >60 sek

Preparat

- PCC (Confidex®) 500 IE (CSL Behring)
- PCC (Ocplex®) 500 IE (Octapharma)

Behandling

Indikationer

- Warfarinintoxikation och K-vitaminbrist av olika anledningar
- Vid leverinsufficiens är sänkta nivåer av faktorerna II, VII, IX och X bidragande orsak till ökad blödningstendens, men flera faktorer är sänkta, varför blödningsbenägenheten är större än vid motsvarande sänkning av PK(INR) p g a warfarinbehandling. Dessutom är antitrombinnivån ofta låg. Om PCC ges vid leversvikt kan antitrombinkoncentrat ges före PCC med målsättning att nå en antitrombinnivå om $\geq 0,8$ kIE/L

Kontraindikationer

- Vid behandling av akut allvarlig blödning inga, men försiktighet om patienten reagerat på liknande produkt tidigare
- OBS! PCC-koncentraten Confidex® och Ocplex® innehåller en liten mängd heparin, vilket utgör en kontraindikation vid samtidig förekomst av HIT (heparininducerad trombocytopeni)

Dosering

Doseringsförslag vid reversering av warfarin (se kapitlet Reversering av antikoagulantia och trombocythämmande läkemedel).

Aktiverat protrombinkomplexkoncentrat (Feiba®)

Allmänt

- Faktorkoncentrat som innehåller faktorerna II, VII IX, X samt liten mängd faktor VIII
- Ett komplex mellan framförallt faktorerna VII, IX och X kan aktivera koagulationen trots frånvaro av faktor VIII

Preparat

- Aktiverat protrombinkomplexkoncentrat (Feiba®)

Behandling

All användning ska ske i samråd med koagulationsspecialist

- Antikroppar mot FVIII (förvärvade eller vid hemofili A)
- Antidot vid överdosering av vissa antikoagulantia i samråd med koagulationsspecialist (ej godkänd indikation)

rFVIIa (NovoSeven®) har samma indikation – patienternas svar på respektive läkemedel varierar.

Dosering

- 30-50-100 IE/kg i.v. vid allvarlig blödning
- Maximal dygnsdos 200 IE/kg

Kontraindikationer

- Överkänslighetsreaktion mot aktiverat protrombinkomplexkoncentrat (Feiba®)
- Aktuell arteriell eller venös trombos

Antitrombin - koagulationshämmare

Allmänt

Referensvärde för antitrombin i plasma är 0,8-1,2 kIE/L (80-120 %). Gäller också för barn från ca 6 mån ålder.

- Antitrombin är en viktig naturlig koagulationshämmare
- Antitrombin hämmar framför allt trombin och faktor X
- Antitrombin syntetiseras i levern

Preparat

- Antitrombin (Antitrombin®; Baxter); plasmabaserat och virusinaktiverat
- Antitrombin (Atenativ®; Octapharma); plasmabaserat och virusinaktiverat

Bristtillstånd

Hereditär brist

- Förenad med hög risk för venös tromboembolism
 - För kvinnor med hereditär antitrombinbrist är graviditet och förlossning högrisksituationer

Förvärvad brist

- Förekommer bl a vid leversvikt, svår sepsis och obstetriska komplikationer

Behandling

Indikationer

Hereditär brist

Patienter med hereditär brist ska diskuteras med koagulationsspecialist inför kirurgi, vid sepsis, akuta tillstånd, graviditet och förlossning. Behandling med antitrombinkoncentrat eller annan trombosprofylax kan vara aktuell.

Förvärvad brist

Allmänt avråds från att tillföra antitrombin i samband med större eller annan allvarlig blödning då vanligen, i det akuta skedet, att få stopp på blödning har företräde framför antitrombotisk behandling.

Antitrombinkoncentrat kan övervägas vid fynd av mycket låga antitrombin-nivåer i situationer med ökad trombosenägenhet/risk. Vid oklarhet diskutera med koagulationsjour:

- Sepsis
- Problem med filter vid ECMO och hemodialys
- Vid graviditetskomplikationer
- Omfattande venös trombosjukdom och antitrombinnivåer $<0,5$ kIE/L i samband med heparin och "heparinresistens". Normalisering av antitrombin-nivån medger tillförsel av lägre dos av heparin/LMH

OBS! Den vanligaste orsaken till högt heparinbehov vid start av heparinbehandling är att heparin binds till akuta fasproteiner och inte antitrombin

- Leversjukdom – vid leverpåverkan kan det vara av värde att ställa antitrombinnivån i relation till PK(INR). Om PK(INR) är 1,5 p g a leverpåverkan av något slag är det inte alarmerande om antitrombin är 0,5 kIE/L

Dosering

- *En patient har en antitrombinnivå på 0,3 kIE/L. Hur mycket antitrombin ska ges för att uppnå 1,0 kIE/L?*

$1,0 \text{ kIE} - 0,3 \text{ kIE} = 0,7 \text{ kIE} \times \text{vikt i kg} \times 100 = \text{dos som ska tillföras (d v s 4.900 IE vid 70 kg vikt)}$. Dosen rundas av uppåt till närmaste tillgängliga förpackningsstorlek

Om ingen konsumtion eller läckage föreligger är normal halveringstid >2 dygn. Vid sepsis eller andra tillstånd med accelererad koagulation kan halveringstiden gå ned till 4-6 tim. Behandlingen styrs genom bestämning av antitrombin minst en gång per dygn.

ÖVRIGA HEMOSTATISKA LÄKEMEDEL

DDAVP (*Octostim*[®])

Allmänt

Syntetisk vasopressin-analog som stimulerar frisättning av von Willebrand-faktor (vilket sekundärt leder till ökning av faktor VIII) och plasminogen-aktivator (t-PA). DDAVP (*Octostim*[®]) anses också ha en trombocytadhesivitetshöjande effekt.

Effekt av DDAVP förutsätter att det finns trombocyter och vid trombocytantal $<50 \times 10^9/L$ är effekten mindre. Vid låga trombocytantal ($<50 \times 10^9/L$) ges därför minst 2 enheter trombocyter före ev. tillförsel av DDAVP.

Preparat

- *Octostim*[®], injektionsvätska 15 µg/mL
- *Octostim*[®], nässpray 150 µg (för hemofili A och von Willebrands sjukdom)

Indikation

- Mild hemofili A, mild von Willebrands sjukdom typ 1 och kända hereditära trombocytfunktionsdefekter. Dessa patienter har vanligen blödningsrisk-kort eller informationsblad, varav framgår om de svarar på DDAVP
- Patienter med per- eller postoperativ blödning, där man misstänker att dålig trombocytfunktion bidrar till blödningen
- Effekten att förbättra trombocytfunktionen i samband med ASA och SSRI är relativt fort övergående (2-4 tim)
- Effekten på uremiska patienter är varierande
- Viss effekt har rapporterats vid nedsatt trombocytfunktion och samtidig leversvikt
- Effekten av en injektion i form av höjning av von Willebrandfaktor-nivån kvarstår i ca 6-8 tim

Dosering

- 0,3 µg/kg kroppsvikt i.v. eller subkutan.
I icke akuta situationer undviks blodtrycksfall genom subkutan injektion. Full effekt efter 45-60 min
- I akuta situationer ges DDAVP (*Octostim*[®]) intravenöst enligt anvisningar i FASS. Effekt inom 20 min

Kontraindikation/försiktighet

- Risk för vattenretention och symtomgivande hyponatremi vid upprepad tillförsel och speciellt om patienten inte dricker själv utan tillförs i.v. vätska med ledning av förluster (urinmätning). Patienter som dricker själva när de är törstiga får inte vattenintoxikation av enstaka doser
- DDAVP (Octostim®) bör ej ges under graviditet
- Hjärt-kärlsjukdom, angina, hjärtinfarkt, nylig ischemisk stroke etc
- Patienter som har mycket problem med migrän (anfall kan utlösas)

Vitamin K (*Fytomenadion (Konakion® Novum)*)

Allmänt

- Daglig tillförsel av 100-200 µg vitamin K behövs för att de K-vitaminberoende koagulationsfaktorerna II, VII, IX, X samt protein C och S ska syntetiseras till verksamma faktorer
- Vitamin K hämmas reversibelt av antikoagulantia av kumarintyp (warfarin)
- Vid malnutrition p g a lever- och tarmsjukdom, vid långvarig antibiotikabehandling samt vid stasikterus kan vitamin K-brist uppstå

Preparat

K-vitamin (Konakion® Novum); inj. vätska 10 mg/mL

Indikation

- Förhöjt PK(INR) med blödningsrisk eller pågående blödning
- Påskynda sänkning av PK(INR) inför ingrepp vid behandling med kumarinpreparat

Dosering

- Vid akuta blödningstillstånd 10-20 mg K-vitamin (Konakion® Novum) i.v.
 - Protrombinkomplexpreparat behövs samtidigt
 - Effekten börjar komma efter 4-6 tim
- Vid warfarinbehandling för att elektivt sänka PK(INR)
 - Ges 2-3 mg (0,2-0,3 mL) K-vitamin (Konakion® Novum) av den i.v. lösningen i första hand peroralt

Fibrinolyshämmare

Tranexamsyra (Cyklokapron®)

Cyklokapron® inj. vätska 100 mg/mL, tranexamsyra oral lösning 100 mg/mL, tranexamsyra i tablettform: Cyklokapron®, Cyklo F®, Cyklonova®, Tranon® tabletter 500 mg, Cyklokapron® Brustablett 1 g.

Allmänt

- Tranexamsyra hämmar fibrinolysen genom att förhindra plasminogens aktivering till plasmin
- Tranexamsyra orsakar inte tromboser men upplösning av befintliga tromber hämmas. Tranexamsyra ska därför undvikas under de första mån efter akut trombos. Vid allvarlig – livshotande blödning kan enstaka doser tranexamsyra ändå ges men flera dygns daglig behandling bör undvikas
- Lokalbehandling med tranexamsyra i munhålan och nässlemhinnan är effektivare än generell behandling
- Tranexamsyra minskar blodförlusten vid menorrhagi med 40-50 %
- Behandling med tranexamsyra har minskat blödning i samband med hjärtkirurgi och ortopedisk kirurgi

Preparat

- Cyklo-F®; tablett 500 mg
- Cyklokapron®; tablett 1 g, 500 mg och Brustablett 1 g
- Cyklokapron®; inj. vätska, 100 mg/mL
- Tranon®; tablett 500 mg
- Cyklonova®; tablett 500 mg
- Tranexamsyra; oral lösning 100 mg/mL

Indikation

- Vid operation i organ med hög fibrinolyspotential
 - Slemhinnor (näsa, hals, munhåla), tänder
 - Mammoplastik
 - Thorax- och leverkirurgi
 - Prostatakirurgi
- Vid operation och förlossning av alla patienter med ökad blödningsbenägenhet
 - Kända trombocytdefekter
 - Von Willebrands sjukdom
 - Hemofili
- Patienter med tidigare blödningsproblem vid kirurgi och förlossning även om utredning är negativ
- Warfarinbehandlade vid menorrhagi och tandvård – oralkirurgi
- Överväga om använda tillsammans med DDAVP (Octostim®)

Dosering

- Tranexamsyra i samband med stora blödningar 2 g i.v. kan upprepas efter 4-6 tim. Infusion kan ges i dosen 70-700 mg per tim
- Lokalbehandling
10 mL tranexamsyra (Cyklokapron®) (100 mg/mL) ospädd eller spädd med 10 mL NaCl 0,9 g/L. Används lokalt på slemhinnor, munhålan, näsan och operationssår

Kontraindikation

- Blödningar i urinvägarna p g a risk för obstruerande koagelbildning

Vid disseminerad intravasal koagulation och vid mikrotrombotiska syndrom kan tranexamsyra minska upplösning av fibrin i mikrocirkulationen och därmed öka risken för organsvikt.

- Pågående trombossjukdom

Protamin (Protaminsulfat LEO Pharma®)

För behandling av heparin/LMH överdosering/blödning

Protaminsulfat innehåller basiska peptidsulfater som bildar komplex med surt heparin och vid överdosering av LMH. För LMH neutraliseras anti-IIa (trombin)-aktivitet helt och anti-Xa-aktivitet delvis. Neutralisationsgraden varierar betydligt mellan olika LMH. Effekten kommer nästan omedelbart.

Indikation

- Överdosing och allvarlig blödning med heparin/LMH-behandling
- Häva heparineffekt inför akut kirurgi
- Neutralisera heparin i samband med hjärtlungmaskin
Heparin (ofraktionerat): Har det gått >2-3 tim sedan i.v. heparinbehandling avslutats behöver protamin vanligen inte ges

Dosering vid heparin

- Bolusdos 5 mL (50 mg) i.v. på 10 min neutraliserar ca 7.000 IE heparin (d v s 1 mL protamin neutraliserar 1.400 IE heparin)
- Om möjligt kontrolleras APTT (ACT mäts med speciellt instrument) omedelbart före och 5-15 min efter injektion. APTT (ACT) förväntas bli kortare

Dosering vid LMH

- Vid normal dos och blödning vid LMH-behandling bör protamin undvikas
- T½ för LMH är 4-5 tim vid normal njurfunktion. Ev. ges enstaka protamin-dos vid allvarlig blödning inom tidsspannet 1-4 tim efter fulldos s.c. LMH inj. Undvik protamin om >8 tim gått efter föregående LMH
- Vid mycket höga LMH-doser (>50.000 E) ges Protamin enbart vid blödning. Startdos 5 mL (50 mg). På subkutan depå av LMH kan ytterligare 5 mL protamin behöva tillföras efter 4-5 tim ev flera gånger. Mät om möjligt APTT (ACT) före och efter. APTT- (ACT-) kontrollen görs för att undvika överdosering av protamin

Varning

Anafylaktiska reaktioner: fiskallergi, hos vasektomerade män och tidigare protaminbehandling.

Trombocytopeni efter behandling i hjärtlungmaskin kan förvärras.

Protaminöverskott kan ge blödning och APTT- (och ACT-) förlängning. Ge därför flera mindre doser, med upprepade kontroller. Misstänk överdosering om efterprovet blir längre än förprovet.

Förpackning

Injektionsvätska, lösning 1.400 anti-heparin IE/mL 5 x 5 mL.

REFERENSER

1. Profylax mot och reversering av blödning orsakad av antivitamin-K (AVK)-läkemedel – Behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket 2006;(17)1.
2. Protaminsulfat. LEO Pharma. Produktresumé 2010-10-19, Läkemedelsfakta. FASS 2013.
3. Van Veen JJ, Maclean RM, Hampton KK et al. Protamine reversal of low molecular weight heparin: clinically effective? *Blood Coagul Fibrinolysis* 2011;22(7):565-70.
4. Eerenberg E, Kamphuisen P, Sijpkens M, 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.
5. 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 Hamost* 2010;103(6):1116-27.
6. Fawole A, Daw HA, Crowther MA. Practical management of bleeding due to the anticoagulants dabigatran, rivaroxaban and apixaban. *Cleveland Clin J Med* 2013;80(8):443-51.
7. Wallentin L. P2Y12 inhibitors: differences in properties and mechanisms of action and potential consequences for clinical use. *Eur Heart J* 2009; 30:1964-77.
8. Gurbel P et al. Randomized Double-Blind Assessment of the ONSET and OFFSET of the Antiplatelet Effects of Ticagrelor Versus Clopidogrel in Patients With Stable Coronary Disease: The ONSET/OFFSET Study. *Circulation* 2009;120:2577–85.
9. Eikelboom J et al. Antiplatelet drugs: anti-thrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012:141:e895-e1195.
10. Sarode R. How do I transfuse platelets to reverse antiplatelet drug effect. *Transfusion* 2012; 52: 695-701.
11. Hess JR, Brohi K, Dutton RP et al. The coagulopathy of trauma: a review of mechanisms. *J Trauma* 2008;65(4):748-54.
12. Shaz BH, Dente CJ, Harris RS et al. Transfusion management of trauma patients. *Anesth Analg* 2009;108(6):1760-8.
13. Boffard KD, Choong PI, Kluger Y et al. The treatment of bleeding is to stop the bleeding! Treatment of trauma-related hemorrhage. *Transfusion* 2009;49 Suppl 5:240S-7S.
14. Maegele M. Frequency, risk stratification and therapeutic management of acute post-traumatic coagulopathy. *Vox Sang* 2009;97(1):39-49.
15. Geeraedts LM Jr, Kaasjager HA, van Vugt AB et al. Exsanguination in trauma: A review of diagnostics and treatment options. *Injury* 2009;40(1):11-20.
16. Spinella PC, Holcomb JB. Resuscitation and transfusion principles for traumatic hemorrhagic shock. *Blood Rev* 2009;23(6):231-40.
17. Fries D, Innerhofer P, Schoberberger W. Time for changing coagulation management in trauma-related massive bleeding. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009;22(2):267-74.
18. Lier H, Krep H, Schroeder S et al. Preconditions of hemostasis in trauma: a review. The influence of acidosis, hypocalcemia, anemia, and hypothermia on functional hemostasis in trauma. *J Trauma* 2008;65(4):951-60.
19. Davenport R, Brohi K. Coagulopathy in trauma patients: importance of thrombocyte function? *Curr Opin Anaesthesiol* 2009;22(2):261-6.
20. Johansson PI, Stensballe J. Hemostatic resuscitation for massive bleeding: the paradigm of plasma and platelets - a review of the current literature. *Transfusion* 2010;50(3):701-10.
21. Fenger-Eriksen C, Toennesen E, Ingerslev J et al. Mechanisms of hydroxyethyl starch-induced dilutional coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2009; 7(7):1099-105.
22. Hiippala ST. Dextran and hydroxyethyl starch interfere with fibrinogen assays. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1995;6(8):743-6.
23. Spahn DR, Asmis LM. Excessive perioperative bleeding: are fibrin monomers and factor XIII the missing link? *Anesthesiology* 2009;110(2):212-13.
24. Hsieh L, Nugent D. Factor XIII deficiency. *Haemophilia* 2008;14(6):1190-200.
25. CRASH-2 trial collaborators, Shakur H, Roberts I, Bautista R et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;376(9734):23-32.
26. Levy JH, Dutton RP, Hemphill JC 3rd et al. Multidisciplinary approach to the challenge of hemostasis. *Anesth Analg* 2010;110(2):354-64.
27. Dente CJ, Shaz BH, Nicholas JM et al. Improvements in early mortality and coagulopathy are sustained better in patients with blunt trauma after institution of a massive transfusion protocol in a civilian level 1 trauma center. *J of Trauma* 2009;66(6):1616-24.
28. Mitra B, Mori A, Cameron PA et al. Fresh frozen plasma (FFP) use during massive blood transfusion in trauma resuscitation. *Injury* 2010;41(1):35-9.
29. Liumbruno G, Bennardello F, Lattanzio A

- et al. Recommendations for the transfusion of plasma and platelets. *Blood Transfus* 2009;7:132-50.
30. Levi M, Toh CH, Thachil J et al. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2009;145(1):24-33.
 31. Iorio A, Basileo M, Marchesini E et al. The good use of plasma. A critical analysis of five international guidelines. *Blood Transfus* 2008;6(1):18-24.
 32. Reverberi R. Plasma, guidelines and evidence-based medicine. *Blood Transfus* 2008;6(1):3-5.
 33. Gaarder C, Naess PA, Frischknecht Christensen E et al. Scandinavian Guidelines - "The massively bleeding patient". *Scand J Surg* 2008;97(1):15-36.
 34. Hardy JF, de Moerloose P, Samama M. Massive transfusion and coagulopathy: pathophysiology and implications for clinical management. *Can J Anaesth* 2004;51(4):293-310.
 35. Gerlach R, Krause M, Seifert V et al. Hemostatic and hemorrhagic problems in neurosurgical patients. *Acta Neurochir* 2009;151(8):873-900.
 36. Fraga GP, Bansal V, Coimbra R. Transfusion of blood products in trauma: an update *J Emerg Med* 2010;39(2):253-60.
 37. Zink KA, Sambasivan CN, Holcomb JB et al. A high ratio of plasma and platelets to packed red blood cells in the first 6 hours of massive transfusion improves outcome in a large multicenter study. *Am J Surg* 2009;197(5):565-70; discussion 570.
 38. Riskin DJ, Tsai TC, Reiskin L et al. Massive transfusion protocols: the role of aggressive resuscitation versus product ratio in mortality reduction. *J Am Coll Surg* 2009;209(2):198-205.
 39. Nunez TC, Cotton BA. Transfusion therapy in hemorrhagic shock. *Curr Opin Crit Care* 2009;15(6):536-41.
 40. Callum JL, Nascimento B, Tien H et al. Editorial: "formula-driven" versus "lab-driven" massive transfusion protocols: at a state of clinical equipoise. *Transfus Med Rev* 2009;23(4):247-54.
 41. Stansbury LG, Dutton RP, Stein DM et al. Controversy in trauma resuscitation: do ratios of plasma to red blood cells matter? *Transfus Med Rev* 2009;23(4):255-65.
 42. Sihler KC, Napolitano LM. Massive transfusion: new insights. *Chest* 2009;136(6):1654-67.
 43. Shaz BH, Dente CJ, Nicholas J et al. Increased number of coagulation products in relationship to red blood cell products transfused improves mortality in trauma patients. *Transfusion* 2010;50(2):493-500.
 44. Spahn DR, Rossaint R. Coagulopathy and blood component transfusion in trauma. *Br J Anaesth* 2005;95(2):130-9.
 45. Gallos G, Redai I, Smiley RM. The role of the anesthesiologist in management of obstetric hemorrhage. *Semin Perinatol* 2009;33(2):116-23.
 46. Burtelow M, Riley E, Druzin M et al. How we treat: management of life-threatening primary postpartum hemorrhage with a standardized massive transfusion protocol. *Transfusion* 2007;47(9):1564-72.
 47. King M, Wrench I, Galimberti A et al. Introduction of cell salvage to a large obstetric unit: the first six months. *Int J Obstet Anesth* 2009;18(2):111-7.
 48. Shah M, Wright JD. Surgical intervention in the management of postpartum hemorrhage. *Semin Perinatol* 2009;33(2):109-15.
 49. Hedges SJ, Dehoney SB, Hooper JS et al. Evidence-based treatment recommendations for uremic bleeding. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007;3(3):138-53.
 50. Chiasson TC, Manns BJ, Stelfox HT. An economic evaluation of venous thromboembolism prophylaxis strategies in critically ill trauma patients at risk of bleeding. *PLoS Med* 2009;6(6):e1000098.
 51. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:381S-453S.
 52. Socialstyrelsen. Patientregister. Socialstyrelsen, 2007.
 53. Windfuhr JP, Schloendorff G, Baburi D et al. Lethal outcome of post-tonsillectomy hemorrhage. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008;265(12):1527-34.
 54. Rosling H. Gampinder foundation. [Online] www.gampinder.org.
 55. Socialstyrelsen. Dödsorsaksstatistik. Socialstyrelsen, 2010.
 56. Monagle P, Ignjatovic V, Savoia H. Hemostasis in neonates and children: Pitfalls and dilemmas. *Blood Rev* 2010;24(2):63-8.
 57. Miller BE, Bailey JM, Mancuso TJ et al. Functional maturity of the coagulation system in children: An evaluation using thromboelastography. *Anesth Analg* 1997;84:745-8.
 58. Karitzky D. Fibrinogen turnover in the premature infant with and without idiopathic respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1971; 60:465-70.
 59. Lane PA, Hathaway WE. Vitamin K in infancy. *J Pediatr* 1985;106:351-9.
 60. Andrew M, Paes B, Johnston M. Develop-

- ment of the hemostatic system in the neonate and young infant. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1990;12(1):95-104.
61. Andrew M, Paes B, Milner R et al. Development of the human coagulation system in the healthy premature infant. *Blood* 1988;72(5):1651-7.
 62. Catrine A, Nilsson T. Antithrombin in infancy and childhood. *Acta Paediatr Scand* 1975;64(4):624-8.
 63. Andrew M, Paes B, Milner R et al. Development of the human coagulation system in the full-term infant. *Blood* 1987;70(1):165-72.
 64. Andrew M, Vegh P, Johnston M et al. Maturation of the hemostatic system during childhood. *Blood* 1992; 80(8):1998-2005.
 65. Schwarz HP, Muntean W, Watzke H et al. Low total protein S antigen but high protein S activity due to decreased C4b-binding protein in neonates. *Blood* 1988;71(3):562-5.
 66. Monagle P, Barnes C, Ignjatovic V et al. Developmental haemostasis. Impact for clinical haemostasis laboratories. *Tromb Haemost* 2006; 95(2):362-72.
 67. Edwards RM. Parameters of thromboelastography in healthy newborns. *Am J Clin Pathol* 2008;130(1):99-102.
 68. Cvirn G. Alpha 2-macroglobulin enhances prothrombin activation and thrombin potential by inhibiting the anticoagulant protein C/protein S system in cord and adult plasma. *Thromb Res* 2002;105(5):433-9.
 69. Reiter R, Jilma-Stohlavetz P, Horvath M et al. Additive effects between platelet concentrates and desmopressin in antagonizing the platelet glucoprotein IIb/IIIa inhibitor eptifibatid. *Transfusion* 2005;45(3):420-6.
 70. Rushing GD, Britt LD. Reperfusion injury after hemorrhage: a collective review. *Ann Surg* 2008;247(6):929-37.
 71. Fenger-Eriksen C, Jensen TM, Kristensen BS et al. Fibrinogen substitution improves whole blood clot firmness after dilution with hydroxyethyl starch in bleeding patients undergoing radical cystectomy: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Thromb Haemost* 2009;7(5):795-802.
 72. Fenger-Eriksen C, Ingerslev J, Sørensen B. Fibrinogen concentrate – a potential universal hemostatic agent. *Expert Opin Biol Ther* 2009;9(10):1325-33. Erratum in: *Expert Opin Biol Ther* 2010;10(2):299.
 73. Tisherman SA. Is fibrinogen the answer to coagulopathy after massive transfusions? *Crit Care* 2010;14(3):154.
 74. Sørensen B, Bevan D. A critical evaluation of cryoprecipitate for replacement of fibrinogen. *Br J Haematol* 2010;149(6):834-43.
 75. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V et al. Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care* 2010;14(2):R52.
 76. Ragaller M. What's new in Emergencies, Trauma and Shock? Coagulation is in the focus! *J Emerg Trauma Shock* 2010;3(1):1-3.
 77. Innerhofer P, Kienast J. Principles of perioperative coagulopathy. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2010;24(1):1-14.
 78. White NJ, Martin EJ, Brophy DF et al. Coagulopathy and traumatic shock: characterizing hemostatic function during the critical period prior to fluid resuscitation. *Resuscitation* 2010;81(1):111-6.
 79. Schöchl H, Forster L, Woidke R et al. Use of rotation thromboelastometry (ROTEM) to achieve successful treatment of polytrauma with fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate. *Anaesthesia* 2010;65(2):199-203.
 80. Behandling med plasma och Solvent/Detergent-behandlad plasma – ny rekommendation. Information från Läkemedelsverket 3:2010 (11-15).
 81. Handbok för blodcentraler. Svensk förening för transfusionsmedicin. www.transfusion.se
 82. Blodverksamheten i Sverige 2009: omfattning, kvalitet och säkerhet. Svensk förening för transfusionsmedicin. www.transfusion.se
 83. The British Committee for Standards in Haematology (BCSH) guidelines. www.bcsghguidelines.com
 84. Caudill JS, Nichols WL, Plumhoff EA et al. Comparison of coagulation factor XIII content and concentration in cryoprecipitate and fresh-frozen plasma. *Transfusion* 2009;49(4):765-70.
 85. Silliman CC, Ambruso DR, Boshkov LK. Transfusion-related acute lung injury. *Blood* 2005;105(6):2266-73.
 86. Halmin M, Wikman AT, Edgren G. TRALI är en förbisedd transfusionsreaktion. Kan vara livshotande, ökad kunskap bland svenska läkare behövs. *Läkartidningen* 2012;109(1-2):34-7.
 87. Ganter TM, Hofer CK. Coagulation monitoring: current techniques and clinical use of viscoelastic point-of-care coagulation devices. *Anesth Analg* 2008;106(5):1366-75.
 88. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2013;30(6):270-382.
 89. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care* 2013;17(2):R76.
 90. Luddington RJ. Thromboelastography/thromboelastometry. *Clin Lab Haematol* 2005;27(2):81-90.

MEDVERKANDE

Ett stort tack riktas till Lennart Stigendal och Hans Johnsson, vilka med stor kunskap och entusiasm samordnat och utvecklat en rad befintliga dokument till en harmonisk helhet, samt till alla de kollegor som hjälpt till under arbetets gång. Ett stort tack även till Camilla Månsson, Koagulationscentrum, SUS, Malmö, för hennes redaktionella arbete.

Gruppen har bestått av:

Johanna Albert¹, Jan Astermark², Clas Göran Axelsson¹⁹, Fariba Baghaei³, Erik Berntorp (ordförande)², Maria Bruzelius⁴, Lars Falk⁵, Margareta Hellgren⁶, Bengt-Åke Henriksson⁷, Andreas Hillarp², Jan Holst⁸, Nicholas Holthuis⁹, Anders Jeppsson¹⁰, Hans Johnsson¹¹, Tomas Lindahl¹⁶, Fredrik Nyström²⁰, Vladimir Radulovic³, Ulf Schött¹², Lennart Stigendal³, Karin Strandberg², Peter Svensson², Lilian Tengborn², Carl Magnus Wahlgren¹⁷, Håkan Wallén¹⁸, Agneta Taune Wikman¹³, Eva Zetterberg², Anna Ågren⁴, Jonas Åkeson¹⁴, Anders Östlund¹⁵.

1) Anestesi- och intensivvård, Danderyds sjukhus, Stockholm; 2) Koagulationscentrum, SUS, Malmö; 3) Koagulationscentrum, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg; 4) Koagulationsmottagningen, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm; 5) ECMO centrum, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm; 6) Obstetrikheten, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra, Göteborg; 7) CIVA, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg; 8) Kärlkliniken, SUS, Malmö; 9) Transfusionsmedicin, Unilabs AB, Laboratoriemedicin, S:t Görans Sjukhus, Stockholm; 10) v/o Thoraxkirurgi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg; 11) Akutkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm; 12) Anestesi och intensivvård, SUS, Lund; 13) Transfusionsmedicin, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm; 14) Anestesi, SUS, Malmö; 15) Traumaenheten, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm; 16) Klinisk kemi, Universitetssjukhuset, Linköping; 17) Kärlkirurgiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm; 18) Hjärtkliniken, Danderyds sjukhus, Stockholm; 19) Labmedicinkliniken, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå; 20) Thoraxanestesi, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå

BLÖDNING

Tänk på A B C D E enligt ATLS-konceptet!
Vårdprogram finns på www.ssth.se

OMEDELBART

- 2 grova intravenösa infarter*
- Infusion av varm vätska (försiktighet vid >2 L vätska)
- Håll patienten varm (mättemperatur >36,5°C)
- Smärtstilla vb, minska stressnivån
- Stoppa blödningskällan om möjligt
- O RhD negativt blod
- KAD
- Artärnål, får dock inte fördröja övrig handläggning!
- Reversera antikoagulantibehandling

* Venflon iv i första hand. Vid svårigheter – sätt intraosseös infart alt. CVK. Om provtagning eller blodgruppering sker via intraosseösa infarter så ange detta på remissen.

Version 3, giltig till 1 mars 2017
Utskriftsdatum 2014-06-30

APPENDIX

Blödning A B C D E Fickformat litet

PROVTAGNING

- Blodgruppering och förenlighetsprovning (BAS-test)

Målvärde

- Hb >90 g/L
- TPK >100 x 10⁹/L
- Fibrinogen >2-2,5 g/L
- PK(INR) <1,5
- APTT Normalisering
- pH >7,2 (venös/arteriell)
- Fritt Ca⁺⁺ >1 mmol/L

Upprepa provtagningen var 2-4 tim vid fortsatt blödning.

- Tromboelastografi eller annan helblodskoagulationsmätning, om kompetens finns (t ex ROTEM/ TEG)

TRANSFUSIONSORDINATION

E-konc: plasma: tpk konc. 4:4:1
Fibrinogenkoncentrat (Riastap[®]): 2-4 g
Glöm ej kalcium. Tranexamsyra (Cyklokapron[®]): 2 g i.v.

KONTAKTA TIDIGT

Bakjour, tel
Anestesijour, tel
Klinisk kemi, tel
Blodcentral, tel
Vb koagulationsjour, tel

Det är viktigt att vara med från början!

BLÖDNING

Tänk på A B C D E enligt ATLS-konceptet!
Vårdprogram finns på www.ssth.se

OMEDELBART

- 2 grova intravenösa infarter*
- Infusion av varm vätska (försiktighet vid >2 L vätska)
- Håll patienten varm (måltemperatur >36,5°C)
- Smärtstilla vb, minska stressnivån
- Stoppa blödningskällan om möjligt
- O RhD negativt blod
- KAD
- Artärnål, får dock inte fördröja övrig handläggning!
- Reversera antikoagulantibehandling

* Venflon iv i första hand. Vid svårigheter – sätt intraosseös infart alt. CVK. Om provtagning eller blodgruppering sker via intraosseösa infarter så ange detta på remissen.

Version 3, giltig till 1 mars 2017
Utskriftsdatum 2014-06-30

PROVTAGNING

- Blodgruppering och förenlighetsprövning (BAS-test)

	Målvärde
• Hb	>90 g/L
• TPK	>100 x 10 ⁹ /L
• Fibrinogen	>2-2,5 g/L
• PK(INR)	<1,5
• APTT	Normalisering
• pH	>7,2 (venös/arteriell)
• Fritt Ca ⁺⁺	>1 mmol/L

Upprepa provtagningen var 2-4 tim vid fortsatt blödning.

- Tromboelastografi eller annan helblodskoagulationsmätning, om kompetens finns (t ex ROTEM/ TEG)

TRANSFUSIONSORDINATION

E-konc: plasma: tpk konc. 4:4:1

Fibrinogenkoncentrat (Riastap[®]): 2-4 g

Glöm ej kalcium. Tranexamsyra (Cyklokapron[®]): 2 g i.v.

KONTAKTA TIDIGT

Bakjour, tel.

Anestesijour, tel.

Klinisk kemi, tel.

Blodcentral, tel.

Vb koagulationsjour, tel.

Det är viktigt att vara med från början!

A
B
C
D
E
F
G
H
I
J
K
L
M
N
O
P
Q
R
S
T
U
V
X

*CSL Behring har möjliggjort arbetet med detta
vårdprogram genom ett ovillkorat anslag*

Trafikon April 2016

KONTAKTER

SSTH (Svenska Sällskapet för Trombos och Hemostas)
www.ssth.se

Koagulationscentrum
Skånes universitetssjukhus
205 02 Malmö
Tel: 040-33 10 00 (vx)
www.skane.se/sus/hematologi_koagulationskliniken

Koagulationscentrum
Sahlgrenska Universitetssjukhuset
413 45 Göteborg
Tel: 031-342 10 00 (vx)
www.sahlgrenska.se/su/koagulationscentrum

Koagulationsmottagningen
Karolinska Universitetssjukhuset
171 76 Stockholm
Tel: 08-517 700 00 (vx)
www.karolinska.se