

Hemostas vid allvarlig blödning

Vårdprogram utarbetat av
en arbetsgrupp inom

Svenska Sällskapet för Trombos och Hemostas (SSTH)

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

A	Förkortningar.....	3
B	Förord.....	4
C	Förankringsprocess.....	6
D	Inledning.....	7
E	Översikt över koagulationen	8
F	Epidemiologi	16
G	Massiv och annan allvarlig blödning	17
H	Reversering.....	22
I	Trauma- och blödningsinducerad koagulopati	32
J	Stor obstetrisk blödning	36
K	Riktlinjer för behandling av barn.....	41
L	Övriga åtgärder vid allvarlig blödning.....	51
M	Blodkomponenter.....	53
N	Akuta transfusioner	58
O	Koagulationsprover på sjukhuslab	61
P	Tromboelastografi	67
Q	Lokalhemostatika	72
R	Koagulationsfaktorkoncentrat	75
S	Övriga hemostatiska läkemedel	86
T	Referenser	91
U	Medverkande	94
V	Appendix. Blödning ABCDE (fickformat litet respektive fickformat stort)	95
X	Kontakter.....	98

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 tromboplastintid	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)	PGI2	Prostacyklin
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 författningssamling
ETP	Emergency transfusion packages	SPA	Spinalanestesi
EVF	Hematokrit	SSRI	Serotoninupptagshämmare
FDP	Fibrinogendegraderingsprodukter	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 immunomodulation
HIT	Heparininducerad trombocytopeni	u-PA	Urinary-type plasminogen activator
HLA	Human leukocyte antigen	vWF	von Willebrandfaktor
INR	International normalized ratio		
IVIg	Intravenöst immunglobulin		
KI	Kristalloida/kolloida lösningar		
LH	Lokala hemostatika		
LMH	Lågmolekylärt heparin		

FÖRORD

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 fortlöpande 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 omarbета 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, bland annat 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

FÖRORD TREDJE UPPLAGAN

Vårdprogrammet "hemostas vid allvarlig blödning" föreligger nu i sin tredje tryckta upplaga. Redaktionen inom SSTH gläds över den efterfrågan som skriften fått under de gångna åtta åren. Vi hoppas att vårdprogrammet ska vara till fortsatt nytta i sjukvården. Uppdatering sker fortlöpande i nätupplagan som är tillgänglig via www.ssth.se. Ett varmt tack till Camilla Månsson för redigeringen av materialet och till CSL Behring som med ett ovillkorat anslag finansierat skriftens tryckning.

Sundsvall i februari 2019
Jonas Wallvik, ordförande SSTH

FÖRORD FJÄRDE UPPLAGAN

Vårdprogrammet "hemostas vid allvarlig blödning" föreligger nu i sin fjärde tryckta upplaga. En utgåva i bokform är oförändrat efterfrågad även om nätupplagan, som uppdateras årligen, finns tillgänglig via www.ssth.se. Många av författarna i den första upplagan från 2010 är inte aktiva idag varför en redaktionell grupp, huvudsakligen knuten till SSTH, har stått för revisionen av materialet. Denna har bestått av i bokstavsordning Maria Farm, Margareta Holmström, Vladimir Radulovic, Anders Själander, Jonas Wallvik och Agneta Wikman. Ett särskilt tack till förre medarbetaren i CSL Behring Björn Johansson för värdefulla synpunkter och till CSL Behring som även denna gång finansierat skriftens tryckning.

Sundsvall i februari 2026

Jonas Wallvik, tidigare ordförande SSTH

Förankringsprocess

Vårdprogrammet skickades ursprungligen på remiss till följande specialistföreningar i Sverige för att de skulle ha möjlighet att lämna sina synpunkter: 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 bedside-metodik för snabba svar som alternativ och komplement till traditionella screeningprover för koagulation.

Vid okontrollerad stor blödning är det viktigt att påbörja behandling med balanserad blodtransfusion snarast. Under de senaste åren har rutiner med prehospitala blodprodukter implementerats i ambulanshelikoptrar och läkarbemannade ambulanser.

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 och stoppa blödning, men är också väsentlig för normal sårhäkning. Hemostasen innefattar samverkan mellan blodkomponenter (trombocyter, plasmaproteiner) och kärlväggen. Även om det i praktiken inte är någon klar tidsskillnad i händelseförloppet delar man in det i två steg – primär hemostas och plasmakoagulation. Detta underlättar förklaring, men det finns även praktiska kliniska skäl till denna indelning.

E

PRIMÄR HEMOSTAS

Till den primära hemostasen räknas vasokonstriktion och bildandet av en trombocytplugg som svar på kärlskada.

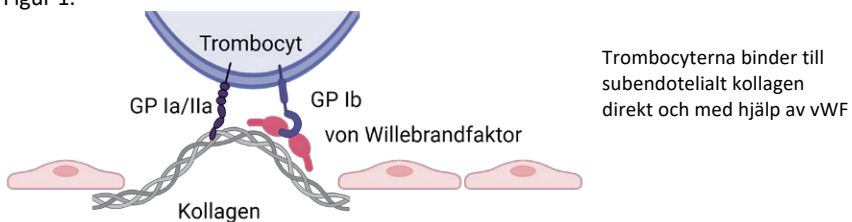
Vasokonstriktion

Vid skada på kärlendotelet kommer blodet i kontakt med kollagen i den subendoteliala vävnaden. Trombocyterna binder till kollagenet dels direkt, dels indirekt via von Willebrandfaktorn (vWF) som i sig har kollagenbindande förmåga. Detta leder till en aktivering av trombocyterna, som då frisätter substanser (bland annat tromboxan A₂ och serotonin), som ger upphov till en lokal vasokonstriktion vid det skadade kärlområdet.

Trombocytplugg

I normala kärl cirkulerar trombocyterna nära kärlväggen. Vid en kärlskada då vWF vecklats ut och bundits till subendoteliala strukturer börjar trombocyterna "rulla" på vWF-ytan och binder till vWF och direkt till kollagen via specifika trombocytreceptorer, vilket medför att frilagd subendotelial vävnad täcks av ett lager trombocyter (Adhesion, figur1).

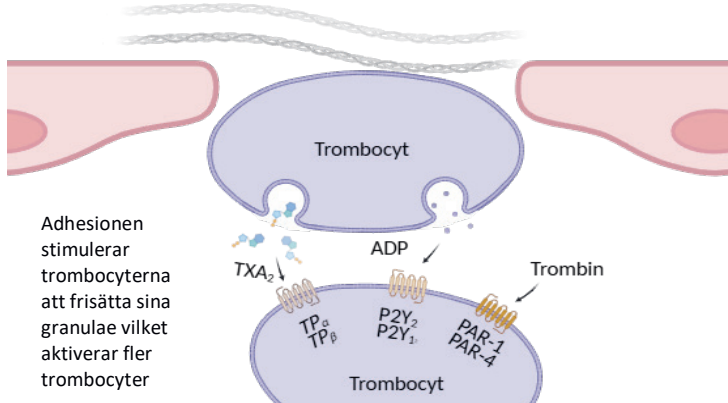
Figur 1.



I samband med adhesionen aktiveras trombocyterna, formförändras och skickar ut pseudopodier, uttrycker glykoproteinreceptorer (GP) och trombocytfaktor 3 (PF3) på ytan.

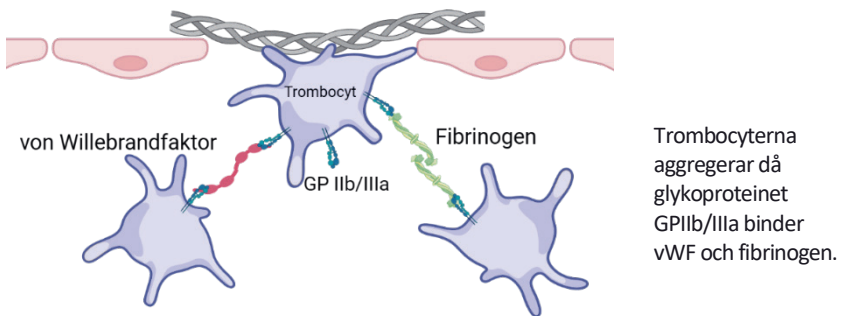
Trombocyterna tömmer också sina granulae (dense bodies, α granulae) i den så kallade frisättningsreaktionen (figur 2).

Figur 2.



Från α -granulae frisätts bland annat vWF, FV, FXIII och fibrinogen. Från dense bodies frisätts bland annat TXA $_2$, serotonin och ADP som aktiverar omkringvarande trombocyter. Trombocyterna aggregerar via GPIIb/IIIa och fibrinogen/vWF till en trombocytplugg som täcker skadan (figur 3).

Figur 3.



Bildningen av trombocytpluggen stoppas då den når fram till oskadat endotel, där det finns prostacyclin (PGI $_2$), heparansulfat och kvävemonoxid (NO), vilka hindrar aktivering av trombocyterna.

Trombocytytan får samband med aktivering också en negativ laddning och blir reaktionsyta för de koagulationsfaktorer (proteiner) som deltar i koagulationen. Omvänt så är trombin, nyckelenzymet som bildas i koagulationskaskaden, en stark trombocytaktivator.

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

E

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 monocyter. Att plasmakoagulationen är lokaliserad till ytan av aktiverade celler benämns "den cellbaserade koagulationsmodellen". Den alltmer studerade täta kopplingen mellan koagulation, inflammation och det konstitutiva immunförsvaret benämns "den konvergerande koagulationsmodellen".

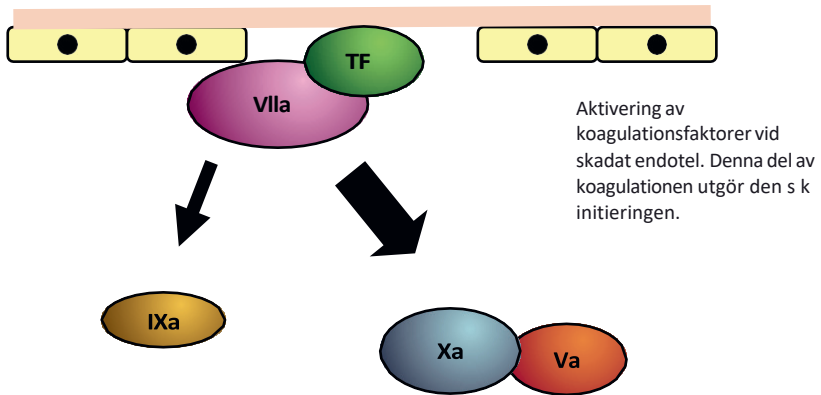
Aktivering

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. Processen delas ofta in i startfas (initiering) och förstärkningsfas. Båda stegen är nödvändiga för normalt hemostas. Normal funktion av naturliga koagulationshämmare och normal endotelfunktion begränsar koagulationsaktiveringen till platsen för kärlskadan.

Initiering

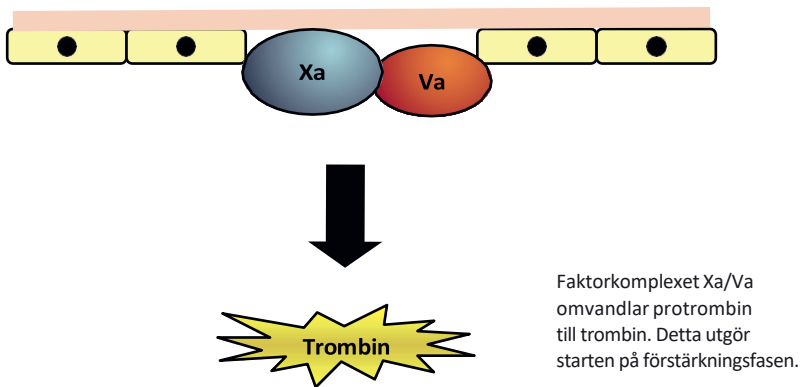
Vid kärlväggsskador kommer blodet i kontakt med subendoteliala strukturer som kollagen men också skävnadsfaktor (TF; tissue factor) som är ett lipoprotein som uttrycks i olika grad på celler i kärlväggen. Då FVIIa kommer i kontakt med TF komplexbinds FVIIa till denna. Ej aktiverad FVII kan också bindas 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 (figur 4).

Figur 4.



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

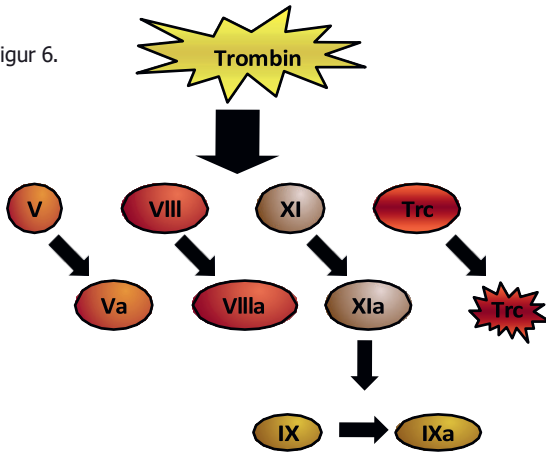
Figur 5.



Förstärkningsfasen

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

Figur 6.

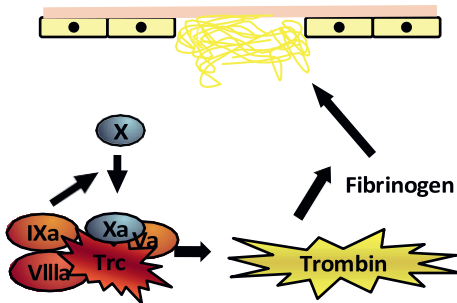


Den initiala mängden trombin som bildas vid initieringen av koagulationen aktiverar i sin tur cirkulerande koagulationsfaktorer och trombocyter. Detta avslutar förstärkningsfasen.

E

Aktivering av trombocyterna medför att trombocytan får en negativ laddning och blir reaktionsyta för de aktiverade koagulationsfaktorerna. Den fortsatta aktiveringen av koagulationen sker därför genom bildning av faktorkomplex som är bundna till ytan på aktiverade trombocyter genom exempelvis Ca^{2+} -bryggor. 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 (figur 7).

Figur 7.



Den fortsatta aktiveringen av olika faktorer sker på de aktiverade trombocyterna.

Lösligt fibrin självpolymeriserar till fibrinfibriller som bildar ett nätverk som stabiliserar trombocytpluggen och som förstärks av att faktor XIII kovalent tvärbinder fibrinrådarna för att bilda ett stabilt koagel.

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 cellytelokaliserade bildningen av trombin (trombinpuls) och det är först då som tillräckligt mycket fibrin produceras för bildning av ett stabilt koagel.

Naturliga hämmare av koagulationen

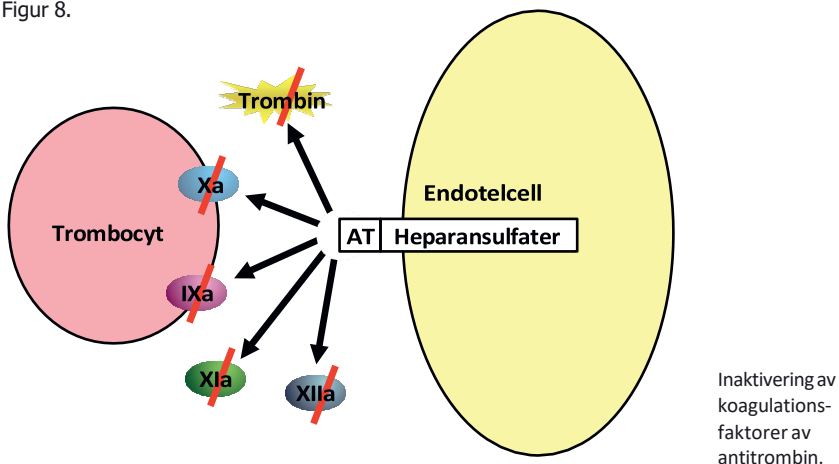
De naturliga hämmarna begränsar koagulationen till det skadade området och de viktigaste är antitrombin (AT), protein C, protein S och tissue factor pathway inhibitor (TFPI). Årftlig brist på någon av dessa har visats vara förenat med förhöjd risk för framför allt venös tromboembolism. Förvärvad brist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

Antitrombin

Antitrombin (tidigare ofta Antitrombin III) är ett leversyntetiserat glykoprotein som irreversibelt komplexbinder och blockerar den aktiva siten hos det trombin, FIXa, FXa och FXIa som är fritt i plasma, dvs den fraktion av aktiverade faktorer som ej är bundna till trombocytter. Denna koagulationshämmning förhindrar blodproppsbildning fritt i kärlumen och står för 80% av koagulationshämmningen i plasma. Effekten förstärks tusenfalt om antitrombin är bundet till heparin eller heparinlika substanser. Normalt endotel uttrycker dessutom heparansulfat på ytan, vilket lokaliserar antitrombin dit och har effekten att koagulationen begränsas till området för kärlskadan (figur 8).

Eftersom heparin och lågmolekylärt heparin verkar genom att potentiera antitrombin krävs väsentligen normala antitrombinnivåer för att uppnå full behandlingseffekt.

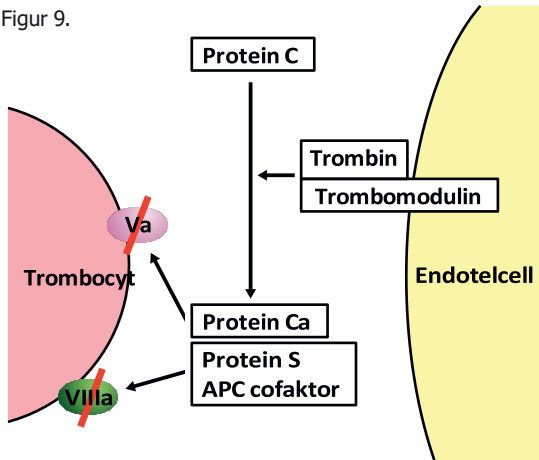
Figur 8.



Protein C och protein S

Fritt trombin kan bindas till trombomodulin, en endotelbunden receptor, som aktiverar protein C. Aktiverat protein C (APC) med kofaktorn protein S inaktiverar FVa och FVIIIa, vilket kraftigt minskar trombinbildningen. APC-komplexet är en viktig komponent i den naturliga regleringen av koagulationen (figur 9).

Figur 9.



Inaktivering av koagulationsfaktorer av protein C.

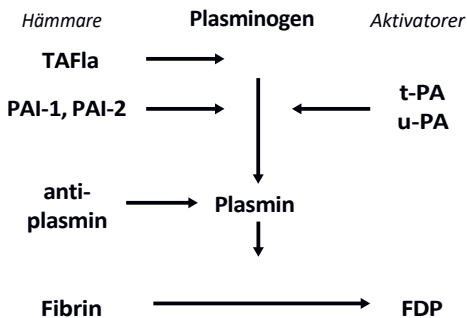
TFPI (tissue Factor pathway inhibitor)

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 (figur 10). I balans mellan fibrinbildning och fibrinolys skyddas kärlsystemet från blödning i det skadade området medan blodflödet bibehålls i kärlen.

Figur 10.



Schematisk bild av det

fibrinolytiska systemet.

Det fibrinolytiska systemets viktigaste faktor är plasminogen, vilket aktiveras av tissue-type plasminogen activator (t-PA) och urinokinas-type plasminogen activator (u-PA). Plasminogen bildas i levern och cirkulerar fritt i plasma. Plasminogen binder till fibrin i ett koagel och aktiveras där till plasmin av t-PA som frisätts i aktiv form från endotelcellerna eller av u-PA som förekommer rikligt i urinvägarna.

Naturlig fibrinolyshämning

Eftersom aktiveringen av plasmin sker vid koaglet blir fibrinolysen normalt en lokal reaktion. Fritt plasmin inaktiveras snabbt av antiplasmin, då en generell aktivering skulle medföra blödningsbenägenhet. Fritt plasmin förekommer därför normalt inte utom möjligen vid behandling med fibrinolytiska läkemedel.

Förutom antiplasmin hämmas fibrinolysen också av PAI-1 (plasminogen activator inhibitor typ 1) som komplexbinder huvuddelen av frisatt t-PA (och u-PA). Då t-PA blockeras, förhindras plasminbildning och prematur nedbrytning av fibrinkoaglet. 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 främst som ökad benägenhet för hematom och slemhinneblödningar eller ökad blödningsbenägenhet i samband med ingrepp. Störningar i koagulationen kan medföra sena blödningar efter kirurgi men också patologiska hematom samt led- och muskelblödningar.

I samband med stora trauma eller allvarliga blödningar har man oftast en kombination av nedsatt trombocytfunktion och koagulationsrubbing. Tecken på störd trombocytfunktion i dessa sammanhang visar sig som svårstillad blödning från alla stickställen, punktioner och sår. Förutom lågt trombocytantal störs trombocytfunktionen av vissa läkemedel (t. ex kolloider) och njursvikt. Låg hematokrit försämrar trombocytfunktionen reologiskt då trombocyterna inte cirkulerar nära kärlväggen etcetera

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?

Trauma är orsak till 8% av alla dödsfall i världen och den största orsaken till mortalitet hos personer i åldern 25–49 år. I cirka en tredjedel av traumafall är blödning dödsorsak som skulle kunna undvikas med tidig och rätt behandling. Det primära är att stoppa blödningen om det är möjligt och nästa steg är tidig behandling med blodprodukter. Det är visat i studier att blodprodukter inom 30 minuter räddar liv, vid stor blödning. Därför efterfrågas nu prehospitla blodprodukter i ökande omfattning. Om man inte har tillgång till prehospitalt blod så är tiden det tar att få tillgång på blod på sjukhuset viktig, även här är det visat att varje fördröjning försämrar överlevnaden. Akuta blodprodukter, O erythrocyter, AB plasma och trombocyter så snart som möjligt medför ökad överlevnad. Primärt är det viktigt att upprätthålla cirkulation vid en stor blödning.

Blödningar vid thorax- och kärloperationer är vanligt. Det beror dels på att thoraxoperationerna ofta utförs med extracorporeal cirkulation med full heparinisering, dels behandlas patienterna ofta med trombocythämning och/eller antikoagulantia, som medför ökad blödningsrisk. Vid elektiva operationer är dessa läkemedel utsatta 3–5 dagar preoperativt, men vid akuta operationer hinner de inte seponeras. Blödning är den vanligaste orsaken till mödradödlighet internationellt. I Sverige är det sällsynt med dödlighet, men alla förlossningskliniker behöver ha beredskap för stora blödningar som kan vara mycket dramatiska, genom att den gravida kvinnan har en stor blodvolym som förloras snabbt. Det är ofta svårt att förutsäga vilka som drabbas av en stor blödning, men placenta praevia och placenta accreta innebär många gånger ökad risk. Multipla graviditeter, akut kejsarsnitt, anamnes på tidigare stor blödning är också identifierat som ökad risk.

MASSIV OCH ANNAN ALLVARLIG BLÖDNING

DEFINITION

- Massiv blödning betecknar ett transfusionsbehov 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, till exempel hjärna, hals eller större muskelgrupp med hotande kompartmentsyndrom, bukkompartmentsyndrom

FAKTORER SOM PÅVERKAR HEMOSTAS OCH PROGNOSE

- 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 >70–90 g/L
 - Kalciumkoncentration (joniserat kalcium >1 mmol/L)
 - Adekvat smärtstillning och ångestdämpande åtgärder
- Blodtryck. Målvärden; systoliskt 80–90 mmHg (medelartärtryck 50–60 mmHg), vid svår traumatisk skallskada (GCS <8) medelartärtryck över 80 mmHg
- Pågående antitrombotisk behandling (antikoagulantia och trombocythämmande 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. I den initiala behandlingen av traumaorsakad hypotension tillämpas sparsam volymersättning och permissiv hypotension koncept dock. 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 hyperton koksaltlösning som initial volymersättning för närvarande.

- Vad gäller prehospital transfusion av blodprodukter, inga klara eller allmänt accepterade rekommendationer eller riktlinjer föreligger
- 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 (Fibryga[®], Riastap[®]) 2–4 g (30–40 mg/kg kroppsvikt)
- Ytterligare komplettering med koagulationsfaktor- och trombocytkoncentrat, i första hand fibrinogen, sker efter bestämning av fibrinogen, PK(INR), APTT och med tillgängligt instrument för patientnära analys (ROTEM[®], TEG[®] och apparatur för trombocytfunktion)
- Om syntetiska kolloider används måste man beakta deras koagulationshämmande effekter
- Tranexamsyra (Cyklokapron[®]) så tidigt som möjligt, till vuxen person 1 g intravenöst följt av ytterligare 1 g inom 8 tim. som intravenös infusion
- Kalcium (kalciumglukonat; Calcium Sandoz[®]) 9 mg/mL; 10 mL ges utspädd 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 på känd brist på någon koagulationsfaktor används när så är möjligt i första hand koagulationsfaktorpreparat för att korrigera koagulationsrubbningen
- Cell saver-apparatur som tillåter högre flöden och i kombination med cell- och leukocytfilter har visat sig vara transfusionbesparande. Behandlingen blir allt säkrare och medför en lägre risk för hyperkalemi. Risk med bakteriekontamination och i samband med graviditet amnionembolisering och fetal röd blodkroppskontamination föreligger dock fortfarande

KLINISK BEDÖMNING

Viktigt att tidigt identifiera patienter som är cirkulatoriskt instabila och som svarat positivt men övergående på initial volymsubstitution.

Upprepat fysikaliskt och mentalt status enligt ABCDE-principen

-kritisk blödning

- 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

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 vid hypotension och blödning
- Håll patienten varm
- Agera på rätt vårdnivå med anesthesi-/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 förenlighetsprövning (bastest). I akuta fall får blodgruppslika erythrocyter transfunderas utan godkänd förenlighetsprövning, enligt beslut av behandlande läkare
- APTT, PK(INR), Hb, TPK, fibrinogen, blodgas (Hb, pH, Ca++), laktat
- Elektrolyter, B-glukos, kreatinin
- Koagulationstest med patientnära analysinstrument enligt lokal rutin
- Kroppstemperatur >36,5°C

Initial behandling

Oberoende av laboratoriesvar 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 trombocytkoncentrat
- 2–4 g fibrinogen, alternativt 1 g/L beräknad plasmavolym
- Tranexamsyra 1–2 g (20 mg/kg) i.v.

G

Riktmärken

Blodtryck: Adekvat för cerebral perfusion

- Hb >70–90 g/L
- TPK >50 x 10⁹/L vid pågående blödning eller 100 x 10⁹/L vid svår traumatisk hjärnskada
- 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 (Fibryga[®], 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 trombocytfunktionsapparat för om möjligt styra och individualisera behandlingen.

Tranexamsyra (Cyklokapron[®])

1–2 g som bolus för att minska ökad eller ögynnsam 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 avrådes 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

rFVIIa (Novoseven®) rekommenderas ej som förstalinjesbehandling utan enbart som sista utväg när koagulopatin persisterar trots samtliga andra åtgärder. Observera att effekten av rFVIIa (NovoSeven®) är sämre vid endera TPK <50 x 10⁹/L, fibrinogen <1 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 (avrundad till lämplig förpackningsstorlek) som intravenös injektion under 2–3 min.

G

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 rekommenderas inte som primär trombosprofylax.

REVERSERING AV ANTIKOAGULANTIA OCH TROMBOCYTHÄMMANDE LÄKEMEDEL

En allvarlig blödning hos en patient som har någon typ av antitrombotisk behandling medför förhöjd 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.

H

Specifik antidot finns för dabigatran (Praxbind®). En antidot mot FXa-hämmare (Ondexxya®) är godkänd i Europa men NT-rådet avråder från användning i Sverige på grund av prisbilden.

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 osäker. Om PCC eller rFVIIa kliniskt reverserar effekten av trombinhämmare är ännu mer osäkert.

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

Aprotinin (Trasylol®) har visat en blödningsreducerande effekt i samband med kranskärlskirurgi hos patienter behandlade med clopidogrel.

WARFARIN OCH ANDRA AVK-MEDEL

Warfarin och eventuella andra AVK-läkemedel (till exempel acenocoumarol, phenprocoumon) reverseras vid allvarlig blödning med:

- Intravenös injektion av 10 mg vitamin K1 (Konaktion®) *och samtidigt*
- Injektion av PCC (Confidex® eller Ocplex®). Dosrekommendation (Tabell 1) 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 vid behov. Tillgång till patientnära analysinstrument kan underlätta handläggning, med reservation för att kapillära helblodsmetoder kan ge felaktiga värden vid stor blodförlust.

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

HEPARIN (OFRAKTIONERAT)

Heparin givet intravenöst har kort halveringstid 1/2–2 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: felaktigt hög heparindosering (till exempel 50,000 IE i stället 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 (LÅGMOLEKYLÄRA HEPARINER)

dalteparin (Fragmin[®]), tinzaparin (Innohep[®]), enoxaparin (Klexane[®]). I allmänna riktlinjer för LMH rekommenderas reduktion av behandlings- och profylaxdoser (Tabell 2) 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, samt 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

Observera att patienter som utvecklat njurinsufficiens under pågående fondaparinuxbehandling kan 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.

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®). Direktverkande, reversibel, peroral faktor Xa hämmare.

En antidot mot FXa-hämmare (Ondexxya®) är godkänd i Europa men NT-rådet avråder från användning i Sverige på grund av prisbilden.

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

H

Halveringstiden är ca 5–9 tim. för yngre och ca 11–14 tim. för äldre patienter. Användning vid eGFR <15 mL/min rekommenderas inte. Dosreduktion bör göras vid eGFR 15–50 mL/min. Cirka 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 misstänkas 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 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 2,000 IE (ca 25 IE/kg) PCC (Confidex® eller Ocplex®)
- 15–24 Tim sedan senaste rivaroxabandos ges 1,500 IE (ca 15 IE/kg) PCC (Confidex® eller Ocplex®)

Rekombinant faktor VIIa (rFVIIa) – (NovoSeven®) kan övervägas vid allvarlig blödning 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*[®]). Direktverkande, reversibel, peroral faktor Xa hämmare. En antidot mot FXa-hämmare (Ondexxya[®]) är godkänd i Europa men NT-rådet avråder från användning i Sverige på grund av prisbilden.

Administrering av aktivt kol inom 2–3 tim. efter tablettintag kan övervägas vid 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.

H

Mätmetod: Anti faktor Xa specifik för apixaban. 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 misstänkas 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 2,000 IE (ca 25 IE/kg) PCC (Confidex[®] eller Ocplex[®])
- 15–24 tim. sedan senaste apixabandos ges 1,500 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 apixabans höga proteinbindning.

Edoxaban (*Lixiana*[®]). Direktverkande, reversibel, peroral faktor Xa hämmare. En antidot mot FXa-hämmare (Ondexxya[®]) är godkänd i Europa men NT-rådet avråder från användning i Sverige på grund av prisbilden.

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

Halveringstiden är normalt ca 10 tim. (9–11 tim.) vid normal njurfunktion. Medlet elimineras endast till ca 25–35 % via njurarna men vid kraftigt nedsatt njurfunktion (eGFR <30 mL/min) kan halveringstiden förlängas och effekt kan finnas kvar 2–3 dygn efter senaste dos.

Mätmetod: Anti faktor Xa specifik för edoxaban, om metoden finns tillgänglig. Påverkan på APTT kan förekomma och APTT förlängs obetydligt eller ej alls vid terapeutiska edoxaban-nivåer. Om APTT är förlängt kan edoxabankoncentrationen misstänkas vara hög till mycket hög. PK(INR) förlängs obetydligt vid normal dosering.

Möjliga åtgärder vid allvarlig blödning (kliniska studier saknas):

- <15 tim. sedan senaste edoxabandos ges 2,000 IE (ca 25 IE/kg) PCC (Confidex[®] eller Ocplex[®])
- 15–24 tim. sedan senaste edoxabandos ges 1,500 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 edoxabans höga proteinbindning.

TROMBINHÄMMARE

Dabigatran (Pradaxa[®]). Direktverkande, reversibel, peroral trombinhämmare. Administrering av aktivt kol inom 2–3 tim. efter tablettintag kan övervägas vid överdosering.

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

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 falskt lågt värde. Lokalt laboratorium ska kunna upplysa om man har en trombinhämmarkänslig fibrinogenmetod. Detta gäller också antitrombinmetoden och vissa andra koagulationstester.

Åtgärder vid allvarlig blödning där patienten misstänks ha tagit dabigatran:

- Överväg att ge specifik antidot: Praxbind[®] 5 g i.v. enligt FASS.

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

Argatroban (*Novastan*[®]). Reversibel, parenteral trombinhämmare. Antidot saknas. Halveringstid vid normal njurfunktion 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.

Reversibel, parenteral trombinhämmare. Halveringstiden är ca ½ tim. och beroende av leverfunktion samt till en mindre del av njurfunktion. Läkemedelseffekt kan finnas kvar i ca 3 tim.

H

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 provas individuellt, d v s 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 (modernt eller äldre läkemedelsstent, alternativt 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 en högriskgrupp 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 allvarlig blödning.

REVERSERING AV TROMBOCYTHÄMMANDE LÄKEMEDEL

Cyklooxigenas (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 seponeras normalt inte inför kirurgiska ingrepp.

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
1-2 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 trombocythämmande 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 bland annat genom att öka nivåerna av adenosin i plasma. Medlet medför inte ökad blödningsbenägenhet och behöver inte reverseras.

Cilostazol (*Pletal*[®]) är en selektiv fosfodiesteras (PDE3) -hämmare och verkar genom att höja cAMP-nivåerna i trombocyter och kärlväggens celler, vilket medför trombocythämning och kärl dilatation. Medlet har en halveringstid på 11–13 tim. och finns kvar i cirkulationen ca 21/2 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. Trombocytttransfusion eller DDAVP (*Octostim*[®]) i.v. eller s.c. 0,3 µg/kg kan prövas. DDAVP (*Octostim*[®]) ges efter ev. trombocytttransfusion. Sämre effekt av DDAVP (*Octostim*[®]) kan väntas när det finns aktivt läkemedel kvar i blodet.

Irreversibla P2Y12 receptorantagonister

Clpidogrel (*Clpidogrel*[®], *Grepid*[®], *Plavix*[®]). Prodrug med aktiv metabolit med kort halveringstid (troligen någon-några tim.). Moderssubstanten har längre halveringstid ca 10–15 tim. Medlet medför irreversibel P2Y12- blockad. Clpidogrel 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.

Behandling vid blödning – irreversibla P2Y12 receptorhämmare

Blödning under pågående behandling är ofta svårbehandlad.

Trombocytttransfusion: Sämre effekt om aktivt läkemedel finns i cirkulationen. Doseringsförslag: 3–4 enheter om pågående behandling eller kortare behandlingssuppehåll än 3 dygn. Transfusionerna kan behöva upprepas. Två-tre enheter ges om behandlingssuppehåll 3–5 dygn. Återhållsamhet med trombocytttransfusion om över 5 dygns uppehåll med clpidogrel eller prasugrel.

DDAVP (*Octostim*[®]) i.v. eller s.c. 0,3 µg/kg som ges efter ev. trombocytttransfusion. 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 dygn är trombocytfunktionen intakt. Ticagrelor bör sättas ut minst 3 dagar före elektiv kirurgi.

Behandling vid blödning – reversibla P2Y12 receptorhämmare

Trombocyttransfusion. Effekten av transfusion är beroende av läkemedlets plasmakoncentration. Vid höga koncentrationer av medlet, till exempel 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 trombocyt enheter 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 en störd trombocytfunktion. Blödningstidsbestämning är inte tillförlitlig. Nya sk point of care instrument för trombocyt funktionsmätning har utvecklats under senare år. Dessa metoder kan ge viss information avseende trombocytfunktion och grad av trombocythämning till exempel hos patienter som blöder under behandling med ADP-receptorantagonister.

TRAUMA- OCH BLÖDNINGS- INDUCERAD KOAGULOPATI

En traumatisk koagulopati (som utvecklas hos en tredje del av patienterna), är komplex till sin natur (Fig. 14) och skiljer sig från koagulationsrubbningar 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 koagulationsrubbning 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 upp till 719 m²) som vi inte kan överblicka. Koagulopatin till följd av vävnadshypoperfusion och endotelskada ger konsumtion och proteolys av trombocyter och koagulationsfaktorer. Acidosis påverkar koagulationen och hemostas negativt [17–18]. Kliniskt är det svårt att särskilja effekterna av acidosis 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 korrigerings av acidosen.

Hypotermi [18], syntetiska kolloida infusionslösningar [19–22] och i förekommande fall en hög alkoholkoncentration bidrar till en ökad fibrinolysaktivitet, 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 fibrinolys (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 fibrinätverk, har betydelse vid vissa former av allvarlig blödning peroperativt och efter trauma [23–24]. Betydelsen av faktor XIII blir än mer märkbar vid låg fibrinogen- koncentration, 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.

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

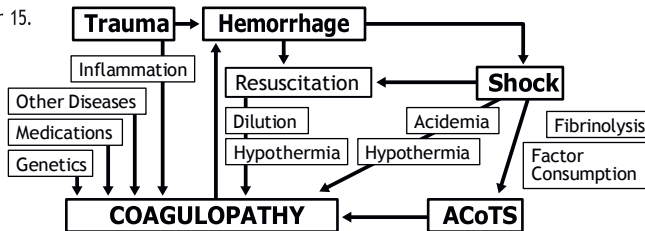
UTMÄRKS AV

- Utspädning, konsumtion och proteolys av trombocyter och koagulationsfaktor
- Aktivering av koagulations- och fibrinolytiska faktorer och trombocyter genom vävnads- och endotel-skada 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.



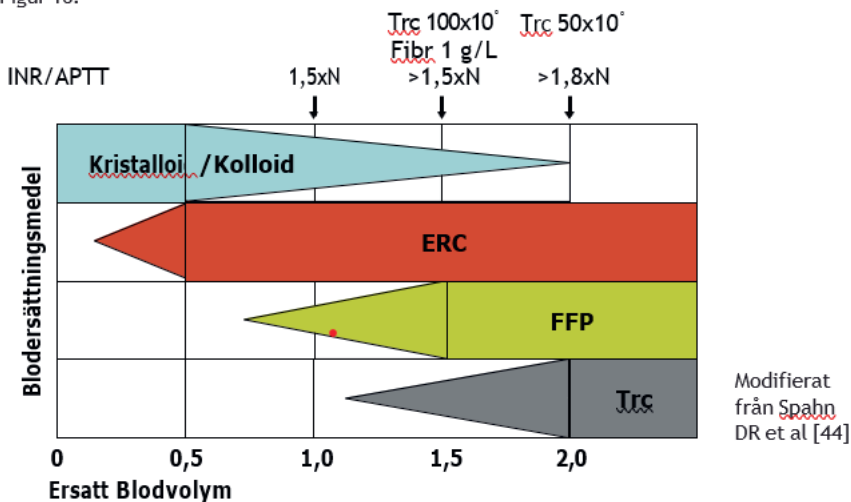
Davenport RA et al 2009 [19].

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, till exempel 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 trombocytfunktion 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)

Ersatt Blodvolym

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 ursprungsvärdet och trombocytantalet sjunker till ner mot $80 \times 10^9/L$ 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 g fibrinogen (Fibryga[®], 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 plasmavolymer ökat med 40–50 % (1–1,5 L). Erytrocytmängden ökar enbart med ca 20 %, vilket resulterar i en fysiologisk anemi. En frisk 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 förutom faktor XI och XIII som minskar under graviditet. Trombocytfunktionen 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 framför allt 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 anges oftast till 600 mL och vid kejsarsnitt 1,000 mL.

Tabell 4.

Orsaker till stora postapartumbloodningar (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	Koagulationsrubbnig Placentaavlossning	1

Bedömning av blödning och hemostas

Det är av yttersta vikt att tidigt upptäcka en patologisk blödning vid förlossning. Den gravida kvinnan tål en större blödning innan blodtrycket sjunker och hon befinner sig i chock vilket kan försena diagnostiken.

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 fördel med bedside-teknik, till exempel tromboelastografi om metoden finns tillgänglig och om man behärskar den.

Fibrinogennivån bör bestämmas tidigt i förloppet. En studie har visat att sänkt 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 koagulationförmåga. 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.

Aortakompression och bimanuell kompression av uterus minskar effektivt 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 under samtidig aortakompression. En kort observationstid av erhållen effekt bör finnas 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 metylergometrin intravenöst vara att föredra primärt.

Oxytocin (Syntocinon®) 8,3 µg/mL (1 mL=5 IE) långsamt intravenöst (under 60 sek). Kontraindikation: hjärtsjukdom.
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 IE).
Kontraindikation: ischemisk hjärtsjukdom, arrytmibenägenhet.

Metylergometrin (Methergin®) 0,2 mg (1 mL) ges intramuskulärt eller lång samt 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, hjärtsjukdom.

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 sättas vid ballongtamponad. Antibiotikaprofylax övervägs.

- **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 kompressionssuturer.

- **Öppen/endovaskulär kärlkirurgisk behandling**

Om inte normalisering av blödning genom atonin kan hävas och uterus inte kan komprimeras för hemostas övervägs endovaskulär/öppen kärlkirurgisk behandling. Successiv ligering av a. uterina bilateralt har visats lika effektivt som ligering av a iliaca interna.

- **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 **erytrocyter/plasma/trombocytkoncentrat** i förhållandet **4:4:1**.

Fibrinogenkoncentrat (Fibryga®, Riastap®) **4 g** ges vid misstanke om lågt fibrinogen eller om fibrinogen <2–2,5 g/L föreligger. Det går inte att höja fibrinogennivån med plasma utan risk för övervätskning.

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

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

rFVIIa (NovoSeven®) kan övervägas om ovan nämnda åtgärder inte har resulterat i minskad blödning. Viktigt att trombocyter substituerats innan.

rFVIIa (NovoSeven®) ges **0,1 mg/kg kroppsvikt i.v.** som bolusdos på 2–3 min. Om då utebliven 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 organ dysfunktion 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 blödningssjuka patienter såsom von Willebrands sjukdom och trombocytopenier. 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 antidiuretisk effekt och risk finns för vattenintoxikation och hjärnödem.

Trombosprofilax

När blödningen är under kontroll är det viktigt att trombosprofilax med lågmolekylärt heparin insätts så snart som möjligt. Trombosprofilax 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 ges först ett dygn efter avslutad stor blödning.

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 fallgropar 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 koagulationsrubbnings [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 tromboser. 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.

	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 (0,51–1,45)	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 _s (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 _s (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)
αAT (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 (0,69–1,44)	1,01 (0,65–1,37)	0,93 (0,55–1,30)
HCII (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	-

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

* 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 till exempel 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 (HCII) 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 hel-blod medan man vid mätning av APTT använder sig av plasma och därmed inte får med den cellulära delen av koagulationskaskaden [67].

Alfa 2-makroglobulin ($\alpha 2$ -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. $\alpha 2$ -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 $\alpha 2$ -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].

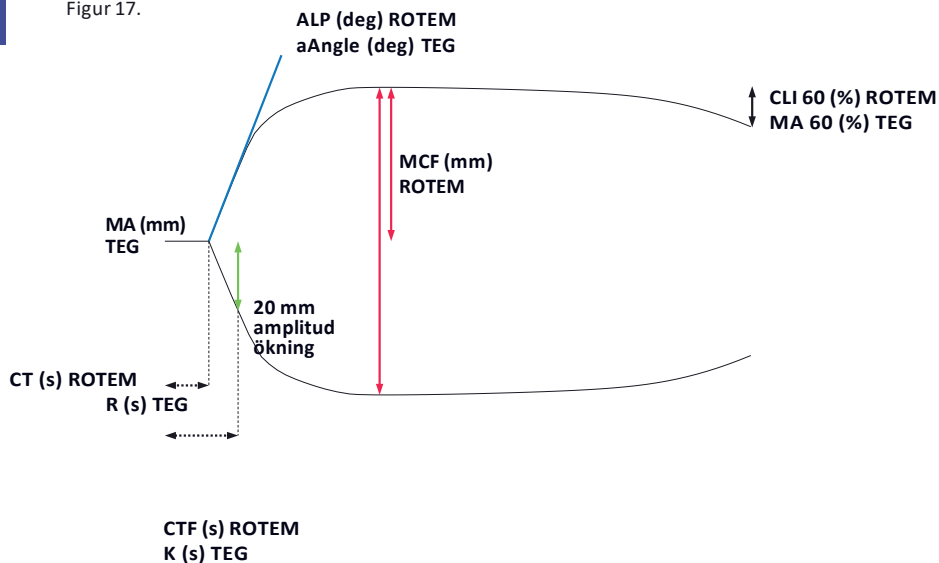
Plasmakoncentrationerna av fibrinogen, faktor VIII och vWF ligger alla inom normalvärdena som hos vuxna. Ett observandum är dock att normaldistributionen är bredare jämfört med normaldistributionen hos vuxna [64].

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. 16). 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 åldersskillnaden 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 allttjämt 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.

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. Det 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

K

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.

Vävnadoxygenering

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. En orsak till TRALI är leukocytantikroppar som reagerar med mottagarens leukocyter. Risken är störst vid transfusion från kvinnliga blodgivare som varit gravida. Idag används bara plasma från manliga blodgivare eller kvinnor med negativ leukocytantikropsundersökning. Vid misstanke om TRALI påbörjas en utredning som vanligtvis utförs av transfusionsmedicin. Vid utredningen behöver man veta serienumret på de blodprodukter som patienten erhöill 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, och granulocytantikroppar. Utredningen och analyserna tar någon vecka att genomföra.

Transfusion Associated Circulatory Overload – TACO

TACO står för den hjärtsvikt som kan uppkomma sekundärt till för snabba och stora transfusionsvolymen. 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 volymöverbelastning.

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 erythrocytkoncentrat 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.

K

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 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 utslutande till 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 volymöverbelastning.

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 (Fibryga[®], 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[®], Willfact[®])

- 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 utspätt 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 ges man i stället 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 korrigerande 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 endotellagret i blodkärlen utan dras mot blodströmmens centrala delar, vilket leder till en försämrad endotelkontakt och därmed försämrad hemostas. Ett linjärt samband kan påvisas i blödningstid 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 tromboxane B₂ i trombocyter och kan ge ökad trombinbildning via prokoagulativa fosfolipider [33, 36, 42].

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 volymer, 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 (Fibryga®, Riastap®) redan innan man har fått laboratorieresultat (som då är mer än en timme gamla) [33, 75–79].

BLODKOMPONENTER

ALLMÄNT

Rekommendation om plasmaanvändning har utformats av en arbetsgrupp och finns publicerat på Läkemedelsverkets hemsida [80]. Information som används vid Blodcentraler finns i handbok för Blodcentraler om British Committee for Standards in Haematology (BCSH) publicerar uppdaterade riktlinjer för blodtransfusioner. De innehåller allt från tekniska krav på blodkomponenter och analyser till kliniska riktlinjer vid transfusioner till barn, intensivvårdspatienter etcetera [83].

Leukocytreducerad blodkomponent innebär att blodkomponenten är filtrerad genom speciella leukocytfiler och innehåller $<1 \times 10^6$ leukocyter (i realiteten oftast mindre än 100,000 leukocyter). Alla blodkomponenter i Sverige är leukocytreducerade. Alla blodkomponenter är testade för HBsAg, anti-HIV1/2, anti-HCV och lues, men inte med PCR teknik (NAT), vilket är krav i de flesta europeiska länder

Plasma till transfusion används enbart från manliga blodgivare eller kvinnliga blodgivare testade negativt för leukocytantikroppar. 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 hög andel HLA-antikroppar eller andra 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. Sådan inaktivering uppnås också med s k patogeninaktivering, se nedan.

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 antal 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 erythrocyter ca 120–200 mL, plasma 10–20 mL och näringslösning 100 mL.

I leukocytreducerade enheter är Hb innehåll >40 g/enhet och $<1 \times 10^6$ leukocyter/enhet. Förvaras i blodkyl 2–6°C upp till 42 dygn. Kaliumhalten i erythrocytenheter ökar under förvaring och kan efter 5–6 veckors lagertid ha koncentration 50 mmol/L.

PLASMA

Innehåll: Plasma med tillsats av 63 mL citratlösning. Volymen är 210–280 mL. I leukocytreducerade/dubbelcentrifugerade enheter finns $<1 \times 10^6$ leukocyter/enhet. Finns tillgängligt som flytande 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.

Färskryst 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 minst 20 min att tina och kan således inte tillhandahållas akut. Förvaras fryst upp till 3 år.

- 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 6 enheter plasma}
- Eftersom önskad fibrinogennivå vid allvarlig blödning är $>2,5$ g/L måste behandling med plasma kompletteras med fibrinogenkoncentrat (Fibclot[®], Fibryga[®], Riastap[®])

SD PLASMA (OCTAPLAS[®])

Solvent detergent (SD) behandlad plasma innebär att produkten är patogeninaktiverad. Lipidklädda virus inaktiveras och produkten som finns som ett registrerat läkemedel, Octaplas LG[®], 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 blodgruppsspecifik och cellfri. SD-plasma framställs från pooler från mer än 1000 blodgivare och innehåller standardiserad och deklarerad koncentration av koagulationsfaktorer och hämmare. En viss förlust av koagulationsfaktorer sker i tillverkningen. Numera finns också Octaplas LG[®] Powder en frystorkad plasma.

Riktlinjer för behandling

KRYOPRECIPITAT

Internationellt används ofta kryoprecipitat i samband med massiva blödningar, i stället för fibrinogen, 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.

TROMBOCYTER

Innehåll: >200 x 10⁹ trombocyter per enhet suspenderade i 200–250 mL näringslösning och plasma. Trombocyter är alltid leukocytreducerade, dvs innehåller <1 x 10⁶ leukocyter per enhet. Förväntad trombocytstegring hos en vuxen patient är 15–30 x 10⁹/L per transfunderad enhet. En trombocyt enhet framställs från helblod genom att poola trombocyter från 4 givare alternativt från en aferesgivare.

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

FRYSTORKAD PLASMA

Det har publicerats och pågår flera studier för att utvärdera potentiell nytta vid behandling med frystorkad plasma vid prehospital blödning. Resultaten är delvis motsägande, men kan bero på att studierna haft olika design. Vid långa transporttider är det sannolikt viktigt att ha ett annat behandlingsalternativ, än kristalloider vätskor, som försämrar koagulationen. Frys/spraytorkad plasma kan förvaras i rumstemperatur ca 2 år. Idag finns en frystorkad plasmaprodukt Lyoplas® som tillverkas av tyska Röda Korset, registrerat som läkemedel och tillgänglig på licens samt det nyligen godkänd Octaplas LG® Powder. Det är stor efterfrågan på frys/spraytorkad plasma och ofta långa leveranstider, men det är flera olika alternativa produkter, framställda som läkemedel eller som blodprodukter nära godkännande av FDA och EMA, under utvärdering i studier.

HELBLÖD

Helblod tappad i citrat ger en högre koncentration erythrocyter, trombocyter och koagulationsfaktorer jämfört med blodkomponenter som har en större andel spädninglösningar. Helblod är en enklare produkt logistiskt, med alla komponenter i en påse, vilket gör att den efterfrågas vid stora blödningar

framför allt prehospitalt. Det är också det enda sättet att kunna ge balanserad transfusion med trombocyter prehospitalt.

TRANSFUSIONSKOMPLIKATIONER

Alla transfusionskomplikationer ska anmälas till Transfusionsmedicin. För utredning hänvisas till Transfusionsmedicin lokalt.

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, vilket är infört i Sverige. 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 slemmbildning av gulvitt, segt sekret
- Högt andningsmotstånd
- Blodtrycksfall
- Feber
- Krepitationer och nedsatta andningsljud över utsatta områden på lungorna vid auskultation och diffusa infiltrat på lungröntgen

M

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 typ av antikropp och hur många oförenliga erythrocytenheter som givits. I biverkningsregister är det visat att den vanligaste orsaken till biverkningar eller skador av blodkomponenter är orsakad av mänskliga faktorer dvs 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.

Icke hemolytisk reaktion: Vanligen snabbt övergående feber-frossareaktioner 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. Idag den vanligaste orsaken till transfusionsrelaterad mortalitet.



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. Förenlighetsprövning tar ca 40 min att utföra. Blodgruppering och förenlighetsprövning ska tas vid två separata tillfällen. I akuta fall får de tas vid samma tillfälle. Principerna för ABO- förenlig transfusion framgår av figur 17.

Om förenlighetsprövningen inte har godkänts får erythrocyter transfunderas efter beslut av den läkare som har ansvaret för hälso- och sjukvården av blodmottagaren. Detta gäller vid akuta blödningar. I cirka 1 % 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 <7–14 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 färsk erythrocyter suspenderade i plasma, EVF ca 50 %. Den näringslösning (SAGMAN) som finns i erythrocytenheten 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

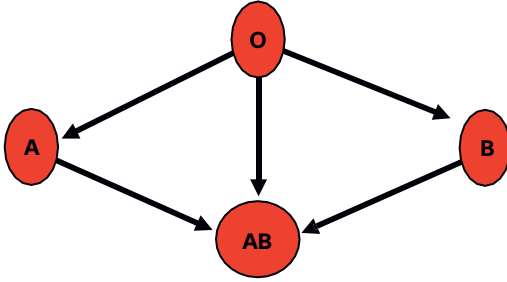
- Akutgruppering kan utföras och registreras inom 15 minuter och BAS-test inom 40 minuter. För exakt information kontakta transfusionsmedicin lokalt
- Om patienten har erythrocytantikroppar ska MG (mottagar-/givartest) utföras. Det tar minst en timme. Kontakta blodcentralens läkare om det krävs akut 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

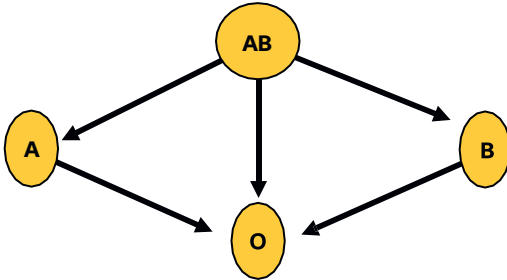
Vid transfusion av erythrocyter

Blodgrupp



Vid transfusion av plasma

Blodgrupp



N

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 trombocytöverlevnad).

KOAGULATIONSPROVER PÅ AKUTSJUKHUSLAB

Traditionella screeningprov för hemostasen; TPK, PK (INR), APT-tid, Antitrombin och Fibrinogen utförs på de flesta akutsjukhuslaboratorier. Se sammanfattning i tabell 8. Dessa kompletteras vid massiv blödning i allt större omfattning av standardiserade behandlingsalgoritmer och bedsidemetoder för PK (INR) och uppskattning av global hemostas med viskoelastiska metoder som tromboelastograf (TEG[®]/ROTEM[®]), där sådan utrustning finns tillgänglig (se kapitlet P Tromboelastografi).

TPK ("Trombocytantal", trombocytpartikelkoncentration)

Metod: Trombocytantalet räknas med automatiserad metod baserad på impedans/flödescytometrisk kvantifiering.

Trombocyterna bildas från megakaryocyter i benmärgen och är nödvändiga för normal hemostas. Dagligen nyproduceras 20 – 30 x 10⁹/L, vilket motsvarar ca 20 % av trombocyterna, vars medellivslängd är 5 – 7 dygn.

Trombocytopeni

- 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) x 10⁹/L
- Svåra blödningar, såsom hjärnblödningar eller andra inre blödningar kan inträffa när trombocytantalet är <20 x 10⁹/L.
- Överväg möjligheten av immunologiskt utlöst trombocytopeni. Överväg pseudotrombocytopeni, som beror på antikroppar som orsakar trombocyttaggregat i provröret där kalciumnivån är mycket låg (citrat- och EDTA-rör), men inte i patienten.

Trombocyt dysfunktion, medfödd

- Ärftliga mindre väl definierade milda trombocyt funktionsdefekter är vanliga och förekommer hos 1–2 % i befolkningen. Har normalt trombocytantal och normalstora trombocyter. En del av patienterna blir påtagligt lättblödande vid medicinering med trombocythämmande läkemedel inklusive ASA, SSRI (serotoninupptagshämmare) eller omega 3-fettsyror. Detta framkommer vid anamnesupptagande.
- Allvarliga medfödda trombocyt funktionsdefekter som Bernard-Souliers sjukdom och Glanzmanns trombocytopeni är mycket sällsynta. Patienterna ska handläggas i samråd med hematolog-koagulationsspecialist
- Eftersom det saknas screeningprover för primärhemostasen är en strukturerad blödningsanamnes blödningssscore av särskild vikt hos dessa patienter som ofta har normala screeningprover

Trombocytdysfunktion, förvärvad

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

Trombocytos

- Trombocytantal > 400–500 x 10⁹/L
- Reaktiv trombocytos uppträder efter blödning (inklusive efter förlossning), i samband med infektioner och cancer. Trombocytantalet kan stiga till >800 x 10⁹/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

PK (INR)

Metod: Koagulationstidsmätning med reagens som innehåller tissue Factor och fosfolipid (istället för aktiverade cellcytor). Reagenset efterliknar således plasmakoagulationens initiering genom TF.

- Används främst för att monitorera patienter under pågående anti-vitamin K-behandling med waran. Screeninganalys av koagulationens Tissue Factor-system och en tidig markör för nedsatt leverfunktion.
- Förhöjd PK (INR) ses vid brist på, nedsatt funktion eller antikoagulantia som hämmar någon eller några av de K-vitaminberoende faktorerna II, VII och X. Se även stycket "Patientnära PK (INR)".

Rubbnigar

Höga PK (INR)

- Hereditär brist: faktor II, VII eller X är sällsynta. 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. Vid leverparenkymskada är INR-stegringen mindre uttalad än vid behandling med AVK-läkemedel.
- 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 (VII och faktor VII) och utspädning. Konsumtionskoagulopati orsakad

av disseminerad intravaskulär koagulation kan också leda till förhöjda INR- värden.

- PK(INR) används för kontroll av warfarinbehandling och bör vara
- $<1,5$ vid kirurgi och anläggande av SPA (spinalanestesi) och EDA
- PK(INR) kan stiga i samband med vård av patienter med malabsorption, som fastar eller ges antibiotika, som slår ut tarmfloran (till exempel i samband med bukåkommor). Detta försvårar absorption av vitamin K från tarmen. PK(INR) normaliseras i dessa fall snabbt med K-vitamin (Konakion®)

För att differentiera högt PK(INR) vid leverskada från högt PK(INR) p g a K-vitaminbrist ges 10–20 mg Konakion 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

PATIENTNÄRA PK (INR)

I stora delar av världen används en mer ursprunglig metod för protrombintid ("Quickmetoden" som avspeglar Faktor II, VII, X samt V och fibrinogen. I de nordiska länderna modifieras analysen genom att provet späds med djurplasma utan K-vitaminberoende faktor ("Owrenmetoden") för att specifikt mäta de K-vitaminberoende faktorerna II, VII och X som ingår i plasmakoagulationens TF-pathway. Detta tydliggjordes genom att koagulationstiden enligt Owren på svenska kallas Protrombinkomplex (PK). Patientnära instrument för PK (INR) är ofta av Quick PT typ, vilket innebär att de även avspeglar Faktor V och fibrinogen.

Metod: Det finns flera olika mindre patientnära instrument som skapats för enkel monitoring av waranbehandling. Mätningen görs i kapillärblod som appliceras på en teststicka (ett fåtal instrument kan även använda citratblod). Vissa instrument visar förutom PK (INR) även protrombintiden i sekunder eller som PK%. Mätprinciper varierar mellan olika instrument men generellt avläses tiden från koagulationsaktivering tills aktiverat trombin klyver ett elektrokemiskt substrat som registreras amperometriskt eller till bildning av fibrinkoagel.

WHO rekommenderar normaliserad svarsrapportering i INR (Internationell Normaliserad Ratio) vid monitorering av warfarin med P-Protrombinkomplex. INR är kvoten mellan patientens koagulationstid och koagulationstiden för en normal plasma (justeras med en reagensspecifik faktor). Normalisering ger ökad överensstämmelse mellan olika lab. Beräkning av INR kräver att instrumentet har dokumenterad spårbarhet till ett WHO referensmaterial.

Begränsningar

Flera av de olika patientnära instrument som används i vården är av ”torr Quick PT”-typ. Antikroppar av typen lupus antikoagulans kan särskilt störa patientnära analysmetoder med låg utspädning. Vid waranmonitorering med patientnära PK (INR) förekommer underbehandling p g a falskt höga PK (INR)-värden. Det krävs därför att man inför monitorering tar dubbelprover mellan venöst och patientnära prov för att utesluta felmätning, sådan jämförelse ska sedan upprepas regelbundet cirka två gånger/år samt vid kliniska tillstånd som ökar risken för antikroppar.

I de flesta fall ses dock god samstämmighet i mellan metod på laboratoriet och patientnära instrument för de instrument som marknadsförs i Sverige. Man bör vara förtrogen med eventuella skillnader som kan finnas lokalt.

Kvalitetsuppföljning

Det finns olika sätt att säkerställa analyskvaliteten, som är beroende på val av analysprincip. För att upprätthålla samma kvalitet som vid analys på sjukhuslab bör ett ackrediterat lab ansvara för kvalitetssäkring även av patientnära analys. Ett våtkemiskt instrument som baseras på Owrenmetodik bör hanteras på samma sätt som PK(INR) som utförs på ett sjukhuslaboratorium eller i primärvården med lämpliga kontrollprover med känd nivå och deltagande i externkontrollprogram (www.equalis.se).

APT-tid (APTT)

Metod: Koagulationstidsmätning i plasma med reagens som innehåller aktivator av kontaktvägen i plasmakoagulationen samt fosfolipid (som ersättare för aktiverade cellytor). APTT mäter den samlade funktionen av alla koagulationsfaktorer utom FVII och FXIII.

- Observera stora skillnad i mätnivå mellan reagens, vilket avspeglas i olika referensintervall. Även känslighet för antikoagulantia och koagulationsfaktorbrister varierar mellan reagensen.

APT-tid förlängd

- APTT förlängs vid brist (<25–30 % av normal aktivitet) på en eller flera av koagulationsfaktorerna fibrinogen, trombin, FV, FVIII, FIX, FX, FXI, FXII, prekallikrein och HMWK.
- APTT förlängs i olika utsträckning av koagulationshämmare, t.ex. heparin inklusive lågmolekylära hepariner, waran (PK (INR) >2,0, Faktor X hämmare (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban) och trombinhämmare (Dabigatran, Argatroban). 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
- FASS rekommenderar vid terapeutisk heparinbehandling en APT-tidsförlängning på 2–3 ggr övre gränsen för det lokala referensintervallet. Eftersom APTT är en relativt interferens känslig

analys, kan mer specifika mätmetoder rekommenderas hos exempelvis kritiskt sjuka patienter där analysstörningar är vanliga.

- APTT förlängs om det finns antikroppar mot fosfolipidbindande proteiner i patientens plasma. Dessa kan vara förenade med ökad trombosrisk, ex lupusantikoagulans /kardiolipinantikroppar. Flera reagens är nu hög grad okänsliga för denna störning.
- Förlängd APTT bör utredas innan elektiv operation för att utesluta hemofili eller andra koagulationsfaktorbrister, vilka kan medföra blödningsproblem. APTT kan bli falskt förlängd om man tar prov ur hepariniserad nål eller ur arm med dropp

APT-tid kort

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

ANTI-FAKTOR XA AKTIVITET ("Anti-FXa")

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

FIBRINOGEN

Metod: Clauss-metodik. Trombin tillsättes 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 Claussmetodik

Rubbingar

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. Observera särskilt vid DOAK-patienter att trombinhämmande läkemedel ger falskt normalt (förhöjt) resultat i FIIa-baserad metod och Faktor 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. Rutinkoagulationsanalyser

	Ref intervall vuxna	Lågt värde vid	Högt värde vid	Målvärde vid allvarlig blödning
P-PK(INR)	<1,2	Graviditet, östrogenbehandling	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 heparinbehandling	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

TROMBOELASTOGRAFI

BAKGRUND

Det finns instrument som på olika sätt kan användas för att tolka patientens koagulationspotential, till exempel 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, till exempel ASA, abciximab eller ADP-receptor antagonister (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor). Exempel på sådana testsystem är Innovance[®] PFA-200, Plateletworks[®] och Verify-Now[®]. Helblodsaggregation med instrumentet MultiplateTM 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 i stället upp olika aspekter på viskoelastiska metoder, som följer koagulationsförloppet i realtid och genererar olika reologiska mätresultat, samt patientnära INR-bestämning.

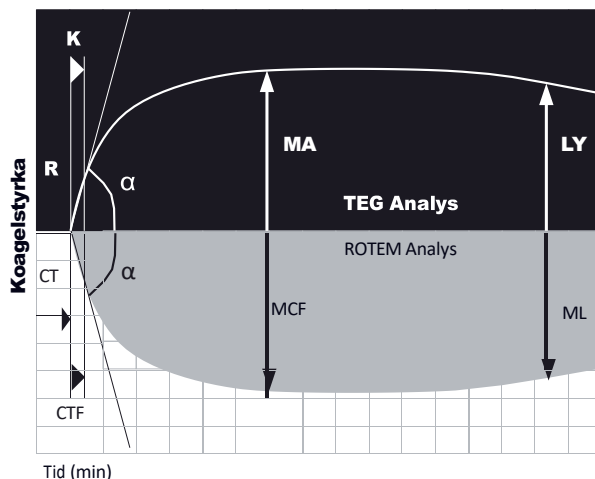
TROMBELASTOGRAFI

Tromboelastografi 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 tromboelastogram som kan följas i realtid och baseras på förändringar i provets viskoelasticitet över tiden. Det finns flera varianter av instrument för att registrera tromboelastogram där TEG[®] (Haemonetics) och ROTEM[®] (Tem International GmbH) är dominerande i svensk sjukvård idag. Det finns dock alternativa och mindre spridda system, till exempel 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

tromboelastogram. 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 bland annat hastigheten för koagelbildning, koagelstyrka, stabilitet och upplösning (lys). Dessa parametrar är beroende på interaktionen mellan olika koagulationsfaktorer, trombocyter och fibrinolys. Trots att de flesta mätvariablerna för TEG[®] och ROTEM[®] påminner om varandra föreligger skillnader i den diagnostiska nomenklaturen, se figur 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; Analys med TEG[®] ges i den övre halvan av figuren och ROTEM[®] i den undre. Koagulationstid (R/CT), tid för koagulationsbildning (K/CFT), alfavinkel (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), till exempel koagelstyrka och koagellys. Modifierad efter Ganter TM et al [87].

Det finns olika applikationer för systemen som innebär att koagulationen startar via instrinsic-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 trombocyterna respektive fibrinogen. Den sistnämnda applikationen är möjlig genom att selektivt hämma trombocytfunktionen 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 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.

Rekommendationer

Två uppdaterade evidensbaserade kunskapsammansättningar 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.

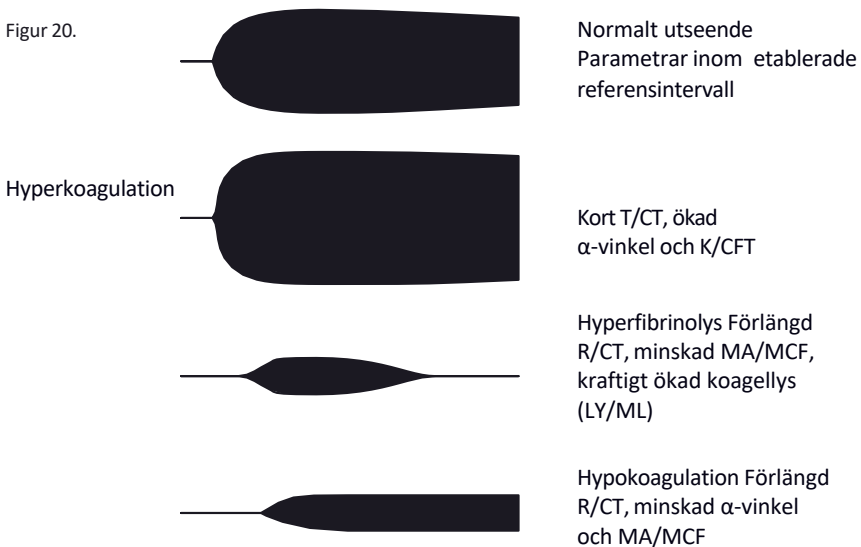
Bedömning

Ett normalt tromboelastogram har högt negativt prediktivt värde för att utesluta hemostasrubbing om patienten blöder och kan i stället indikera att en pågående blödning kan ha mekaniska orsaker (ex kirurgisk blödning). Därmed bidrar analysen till beslutsunderlaget för att till exempel leta efter blödningskällan med bildiagnostik eller genomföra en reoperation.

Olika typer av koagulopatier har ofta distinkta TEG[®]/ROTEM[®] tromboelastogram, se exempel fig. 19. 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 allvarlig blödning efter trauma eller kirurgi.

Figur 20.



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 med flera tekniker så är ett strukturellt införande ett grundläggande krav. Studier där strikta protokoll styr användande av TEG[®]/ROTEM[®] och jämförts med konventionell behandling i samband med blödning har visat på reducerat transfusionsbehov i samband med kirurgi och blödning. Den kliniska nyttan, i form av minskad mortalitet eller morbiditet, är inte lika väl dokumenterad. 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.

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 fabrikanten avser blandat material av kvinnor och män. Hos till exempel 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. Reverserande effekt med K-vitamin, plasma eller protrombinkomplexkoncentrat kan inte heller ses med konventionella TEG[®]/ROTEM[®] protokoll. Medfödda defekter i plasmakoagulationen (von Willebrands sjukdom och hemofili) eller trombocytfunktionen (Bernard-Soulier syndrom) kan generera normala parametrar. Vidare kan patienter ha en hög fibrinolysaktivitet utan att det ses som abnormal lysaktivitet i tromboelastogrammet. Omvänt kan tromboelastogram bildförenligt med abnormal lysaktivitet bero på att trombocyternas blivit utmattade. Man kan bli säkrare genom att köra tromboelastogrammet med och utan fibrinolyshämmare.

Handhavandet kräver 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 till exempel via elektronisk överföring till labdatasystem eller patientjournal så att data är spårbara och därmed sökbara.

Kvalitetsuppföljning

För de flesta variablerna finns inga laboratorieekvivalenta analyser att jämföra med, varför det är viktigt att säkerställa 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 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 analysstillfälle. 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 till exempel klinisk kem lab eller blodcentral låter utbildad laboratoriepersonal utföra analysarbetet och kvalitetsuppföljningen. Det är också möjligt att länka tromboelastogram i realtid till bildskärm för omedelbar tolkning av operationsteamet.

LOKALHEMOSTATIKA

INLEDNING

Lokala hemostatika (LH) har använts i mer än ett halvt sekel som adjuvant terapi till konventionella kirurgiska tekniker (ligatur, kärlsutur, resektion, kompression med flera) vid besvärliga blödningar.

Användningen har ökat de senaste åren parallellt med tillgången på allt fler sofistikerade varianter av LH. Den systematiska utvärderingen av de kommersiellt tillgängliga produkterna har inte följt en parallell kurva. De fåtaliga sparsmakade tillgängliga systematiska utvärderingarna av LH, talar för att evidensen för effekt är ytterst begränsad och otillräckligt utvärderad.

Detta är inte förvånande då den som handlägger den svårt blödande patienten kan tvingas använda LH som en sista utväg eller som kompletterande behandling. Vidare är blödning ett divergerande kliniskt tillstånd vars enda gemensamma nämnare är blod utanför blodbanan. Detta gör att konklusiva prospektiva randomiserade studier är svåra att genomföra.

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

1. Koagulationsaktiverande LH; aktiverar huvudsakligen trombocyter, är derivat från djur- (a) eller växtriket (b)
 - a. Gelatin; exempelvis Spongostan®
 - b. Oxiderad cellulosa; exempelvis Surgicel® Surgiflo®, Veriset® med flera, finns i flertalet olika administrationsformer, har använts under många år och kan betraktas som urtypen av LH
2. Rena koagulationspreparat, sprayas på blödande yta
 - a. Humant plasmaderiverat trombin, fibrinogen, FXIII, albumin, samt en syntetisk fibrinolyshämmare; Tisseel®
 - b. Autologa koagulationsfaktorer; Vivostat®
3. Kombination av koagulationsfaktor och koagulationsaktiverande LH
 - a. Humant plasmaderiverat trombin, fibrinogen med equint gelatin; Tachosil® (v g se FASS.se)
 - b. Humant trombin i kombination med porcint gelatin; FloSeal®
4. Syntetiska lim; dess verkningsmekanism är att fungera som tättslutande förband mot den blödande ytan
 - a. Cyanoakrylater; Coseal®, Omnexx®
 - b. Bovint albumin och glutaraldehyd; Bioglue®

ANVÄNDANDE

Användandet skiljer sig mellan de olika grupperna ovan.

Enklast att använda – kan tas direkt från hyllan – är de koagulationsaktiverande LH. Dessa kräver ingen preparation och kan lämnas kvar i sårhålan efter uppnådd hemostas. Den kliniska effekten av dessa preparat är som bäst tveksam vid större blödningar, dess plats är sannolikt vid moderat sivande blödningar från råa sårtytor.

De rena koagulationspreparaten kräver förberedelse varför de mindre är aktuella i den akuta situationen.

Kombinationspreparaten är de senaste LH-produkterna, sannolikt fyller också dessa den största kliniska funktion idag, även om de vidareutvecklade och moderniserade cellulosebaserade LH tillika har förbättrats avsevärt de senaste åren. Gemensamt för dessa är att de LH lämnas kvar i sårhålan.

De syntetiska limmens plats i den akuta situationen är begränsad, de kräver att ytan som de appliceras mot är torr. Detta leder till en begränsad användning i det akuta skedet. Limmen kan användas vid kärlanastomoser 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 LH inte är evidensbaserad medicin bör försiktighetsprincipen iakttas av följande skäl:

1. Produkter av animaliskt ursprung har en principiell risk för spridande zoonoser. LH av humant ursprung medför en risk för spridning av kända (eller hittills okända) humanpatogener, då exempelvis fullständig virusinaktiveringen inte till fullo kan garanteras
2. Vid användandet av koagulationsfaktor innehållande LH finns risk för immunologiska komplikationer med klinisk relevant antikropps bildning 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 eventuell framtida re-operation
4. Accidentell embolisering av det använda LH kan även principiellt förekomma

DISKUSSION

Fullgod kirurgisk och kärlkirurgisk (öppen o/e endovaskulär) teknik kan och ska aldrig ersättas med LH. LH skall endast användas som adjuvant behandling. Rätt använt och på korrekt indikation anses de moderna LH produkterna vara effektiva. Detta har stöd från experimentella studier och till viss del även i kliniska studier, men ej i modernare metanalyser.

Frekvensen av lyckade LH behandlingar kan med säkerhet ej anges. Den enskilde patientens övriga komorbiditet, förekomst av samtidig trombocythämmande läkemedel eller antikoagulationsbehandling samt det aktuella traumats art, syra/bas-status, kroppstemperatur med mera spelar alla in i det slutliga resultatet. Vidare bör man beakta det faktum att bara för att man eventuellt erhållit initial hemostas är detta inte en garanti för permanent hemostas. Således bör patientens kliniska och biokemiska status följas efter lyckad behandling.

Vidare bör det poängteras att trots ovan reservationer avseende biverkningar och komplikationer är de påtagligt ovanliga och skall ställas i relation till den vinst den enskilda svårt blödande patienten kan ha av adjuvant LH.

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, framför allt har de moderna kombinations- och de vidareutvecklade cellulosebaserade preparaten visat god klinisk effekt.

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 (vWF)
- FVIII+vWF
- Faktor IX
- Faktor XIII
- Faktor X
- Protrombinkomplex (PCC)
- Aktiverat protrombinkomplex (APCC)
- Antitrombin

Hereditär koagulationsfaktorbrist

- Patienter med ärftlig brist av koagulationsfaktor har oftast en hög blödningsrisk och handläggs av eller i samråd med koagulationsspecialist oberoende av typ och svårighetsgrad
- Faktor VIII- och IX-koncentrat, FVIII/vWF-koncentrat samt nyare hemofililäkemedel som exempel emicizumab och concicizumab används för att undvika blödningsproblem vid operationer och ges som profylax för att förhindra led- och muskelblödningar vid svår och moderat hemofili A/ hemofili B/ von Willebrands sjukdom
- Vid akut skada eller misstanke om blödning ska patienter med blödningssjukdom alltid behandlas med koagulationsfaktorkoncentrat/ desmopressin/tranexamsyra beroende på underliggande diagnos först och därefter utredas vid akut sjukdom eller skada

Förvärvad koagulationsfaktorbrist

- Flera olika tillstånd kan orsaka en förvärvad koagulationsfaktorbrist; Per- och postoperativ blödning, post partum-blödning samt stora trauma, DIC, sepsis.
- Faktorkoncentrat kan då användas för att snabbt kompensera förlust/brist som ej täckts av plasmatransfusion. De stora plasmavolymer som i vissa fall behövs kan ge upphov till hjärtsvikt och därför är faktorkoncentrat att föredra.

FIBRINOGEN

- Fibrinogen är ett plasmaprotein som 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 cancersjukdomar och vid svår leversjukdom

Preparat

- Fibrinogen (Fibryga®). Förpackning om 1 g
- Fibrinogen (Riastap®). Förpackning om 1 g

Bristtillstånd

Hereditär brist

Medfödd fibrinogenbrist är ovanligt men den kliniska blödningsbenägenheten kan variera trots basal fibrinogennivå på ca 0,5 g/L. Vid graviditet och kirurgiska ingrepp planeras behandling i samråd med koagulationsspecialist.

Förvärvad brist (konsumtion/nedsatt syntes)

Vid värden 0,5- 1 g/L ses oftast kliniskt en ökad blödningsbenägenhet.

Behandling av hypofibrinogenemi

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 till exempel Makrodex®, Voluven® och liknande

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 (Fibryga®, 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
- Förvärvad hemofili A
- Glanzmanns trombasteni
- 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.
- Vid hereditär FVII-brist är doseringen av rVIIa lägre, v g se FASS

Kontraindikationer

- I princip inga vid användning vid livshotande blödning
- Trombembolism de senaste 3–6 mån relativ kontraindikation
- Försiktighet: Vid akut sepsis kan rFVIIa (NovoSeven®) inducera trombosbildning

VON WILLEBRANDFAKTOR + FAKTOR VIII

Allmänt

- vWF är bärarprotein för FVIII, varför brist på vWF också ger sänkt FVIII-nivå
- vWF är nödvändig för normal trombocytfunktion och en fungerande primär hemostas
- Brist på vWF medför ökad blödningsbenägenhet t ex från slemhinnor
- Faktor VIII-aktivitet; halveringstid ca 11 tim
- Hos intensivvårdspatienter kan halveringstiden vara väsentligt kortare och variera
- Analys av faktor tillhandahålls på Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Skånes universitetssjukhus och Karolinska Universitetssjukhuset
- von Willebrandfaktor analyseras akut på Karolinska Universitetssjukhuset

Preparat

- **Plasmaderiverat faktorkoncentrat**
von Willebrandfaktor + faktor VIII (Haemate[®], Wilate[®])
Enbart von Willebrandfaktor (Willfact[®])
- **Rekombinant faktorkoncentrat**
Enbart von Willebrandfaktor (Veyvondi[®])

Veyvondi[®] är ett rekombinant vWF som inte innehåller FVIII. Vid akut behandling kan det vara aktuellt att kombinera med FVIII-läkemedel.

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

Indikationer

Hereditär brist

- von Willebrands sjukdom typ I, II, III och i akuta situationer också hemofili A (faktor VIII-brist) när annat preparat ej finns tillgängligt. Rådgör med koagulationsspecialist.

Förvärvad brist

- Massivt transfunderade patienter med pågående blödning
 - von Willebrandfaktorkoncentrat innehållande faktor VIII kan i vissa fall provas 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/eller annan utredning
- Kan också ges vid förvärvad von Willebrands sjukdom och akut blödning men kan då behöva kombineras med annan läkemedelsbehandling exempelvis IVIg, diskutera med koagulationsspecialist

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot något av läkemedlen
- Överdoserings kan öka risk för trombos

FAKTOR VIII-KONCENTRAT

Allmänt

- Faktor VIII-koncentrat används för att behandla patienter med hemofili A = faktor VIII-brist. Idag används nästan uteslutande rekombinanta FVIII-läkemedel med standard halveringstid eller förlängd halveringstid. 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 oftast väl insatta i sin behandling och vet hur läkemedlet ges och vilka doser de ska ha
- Halveringstid för FVIII-koncentrat med standard halveringstid är ca 8–12 tim. Några faktor-VIII- koncentrat har en ca 50 % längre halveringstid (Esperoct®, Adynovi®, Elocta® och Jivi®). Ett nyligen godkänt faktor-VIII-koncentrat (för barn < 18 år) har ytterligare förlängd halveringstid.
- Vissa patienter med hemofili A, B eller von Willebrands sjukdom har utvecklat neutraliserande antikroppar mot faktor VIII. Behandling handläggs i samråd med respektive koagulationsjour

Preparat

• Rekombinanta

Rekombinant faktor VIII (Adynovi®, Afstyla®, Elocta®, Jivi®, Kovaltry®, NovoEight®, Nuwiq®, Hemlibra®)

Hemlibra® är en monoklonal antikropp som mimikerar FVIII och som ges subkutant en gång per vecka. Läkemedlet är godkänt som profylaktisk behandling vid hemofili A i svår och moderat form med eller utan inhibitorer. Kontakt ska tas med koagulationscentrum/ koagulationsjour i händelse av misstänkt blödning eller behov av operation hos dessa patienter då tillägg av behandling med FVIII-koncentrat kan vara aktuell och behövas.

Bristtillstånd

- Hereditär brist = medfödd hemofili A
- Förvärvad brist = förvärvad hemofili A p g a bildning av antikroppar mot FV

Behandling

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

Dosering

- Vid allvarlig blödning ges FVIII-koncentrat ca 50 IE/kg och vid led/muskel- blödningar ca 30 IE/kg

Kontraindikationer

- Överkänslighetsreaktion mot valt preparat
- Antikroppar mot faktor VIII

FAKTOR IX-KONCENTRAT

Allmänt

- Faktor IX-koncentrat används för att behandla patienter med hemofili B = faktor IX-brist. I huvudsak används rekombinanta faktor IX-koncentrat.
- 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 ofta vilka doser som är aktuella
- Halveringstid för FIX är ca 17 tim. för faktor IX. Några faktorkoncentrat har idag betydligt längre halveringstid; 70–95 timmar (Alprolix[®] och Refixia[®])
- Vissa patienter med hemofili B har utvecklat neutraliserande antikroppar mot faktor IX- faktorkoncentrat. Behandling handläggs via respektive koagulationsjour

Preparat

Plasmabaserade

- Faktor IX (Immunine[®])

Rekombinant

- Rekombinant faktor IX (Alprolix[®], BeneFIX[®], Refixia[®], Rixubis[®])

Bristtillstånd

Hereditär brist = hemofili B

Förvärvad brist = förvärvad hemofili B p g a antikropps bildning mot FIX

- Förvärvad brist av FIX ses vid antikroppar mot FIX, leversvikt och vid behandling med warfarin.

Behandling

- Sker i samråd med koagulationsspecialist

Dosering

- Vid allvarlig blödning ges 60 IE/kg och vid led/muskelblödningar ca 40 IE/kg.

Kontraindikationer

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

FAKTOR X-KONCENTRAT

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

Innehåll per ampull: 600–1,200 internationella enheter humant, plasmabaserat 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 tillförsel.

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. Ett fåtal patienter med svår FXIII-brist finns i Sverige. De har substitutionsbehandling med faktor XIII-koncentrat. De ska alltid handläggas i samråd 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 speciellt om fibrinogennivån också är låg eller vid förekomst av dysfunktionellt fibrinogen

Preparat

Faktor XIII (Cluvot®)

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 ett klassiskt symptom

Förvärvad brist

- Förvärvad faktor XIII-brist är mycket ovanligt. Förvärvad faktor XIII-brist kan uppstå vid kritisk blödning.

Behandling

- Sker i samråd med koagulationsspecialist

Indikationer

Hereditär brist

Profylax med FXIII-koncentrat varannan vecka. Behov av extradoser vid trauma och kirurgi

Förvärvad brist (blödning)

- Om inte substitution med plasma är tillräcklig

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

PROTROMBINKOMPLEKKONCENTRAT (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

Preparat

- PCC (Confidex[®]) 500 IE, 1000 IE
- PCC (Ocplex[®]) 500 IE, 1000 IE

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 heparininducerad trombocytopeni (HIT).

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 framför allt 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)

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[®]); plasmabaserat och virusinaktiverat
- Antitrombin (Atenativ[®]); plasmabaserat och virusinaktiverat

Bristillstånd

Hereditär brist

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

Förvärvad brist

- Förekommer bland annat 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 antitrombinnivåer i situationer med ökad trombosbenägenhet/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 antitrombinnivån 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 antitrombinbrist

- 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?*

$1,0 \text{ kIE} - 0,3 \text{ kIE} = 0,7 \text{ kIE} \times \text{vikt i kg} \times 100 = \text{dos som ska tillföras (d v s } 4,900 \text{ IE vid } 70 \text{ kg vikt)}$. 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

Desmopressin (*Octostim*[®])

Allmänt

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

Effekt av desmopressin 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

Indikation

- Mild hemofili A, mild von Willebrands sjukdom typ 1 och kända hereditära trombocytfunktionsdefekter. Dessa patienter har vanligen blödningsriskkort 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 Willebrandfaktornivån kvarstår i ca 6–8 tim.

Dosering

- 0,3 µg/kg kroppsvikt i.v. eller subkutant.
I icke akuta situationer undviks blodtrycksfall genom subkutan injektion. Full effekt efter 45–60 min
- I akuta situationer ges desmopressin (*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 etcetera

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

- Tranexamsyra tablett 1 g, 500 mg och Brustablett 1 g
- Tranexamsyra inj. vätska, 100 mg/mL

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

Indikation

- Vid operation i organ med hög fibrinolytpotential – 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 (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 trombosjukdom

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 neutraliserar anti-IIa (trombin)-aktivitet helt och anti-Xa-aktivitet delvis. Neutralisationsgraden varierar betydligt mellan olika LMH. Effekten kommer nästan omedelbart.

Indikation

- Överdosering 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 protamindos 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, Haertler S et al. Dabigatran etexilate—a novel, reversible, oral direct thrombininhibitor: 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: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012:141:e89S- e119S.
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 PJ, 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 Transfuse* 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. Burtelov 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;133:3815-4535.
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. Gapminder foundation. [Online] www.gapminder.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. Development 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-Stohlawetz P, Horvath M et al. Additive effects between platelet concentrates and desmopressin in antagonizing the platelet glycoprotein 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. Schöchli 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. <http://www.kitm.se>.
82. Blodverksamheten i Sverige 2009: omfattning, kvalitet och säkerhet. Svensk förening för transfusionsmedicin. <http://www.kitm.se>.
83. The British Committee for Standards in Haematology (BCSH) guidelines. <http://www.guidelinecentral.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, Albala-dejo 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.

Johanna Albert¹, Jan Astermark², Clas Göran Axelsson¹⁹, Fariba Baghaei³, Erik Berntorp (ordförande)², Maria Bruzelius⁴, Lars Falk⁵, Margareta Hellgren⁶, Bengt-Åke Henriksen⁷, Andreas Hillarp², Margareta Holmström⁴, 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, Jonas Wallvik²¹, Agneta 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) Obstetrik enheten, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra, Göteborg; 7) CIVA, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg; 8) Kärlkliniken, SUS, Malmö; 9) Trans-

fusionsmedicin, 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) Labmedicin kliniken, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå; 20) Thoraxanestesi, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå; 21) Medicinkliniken, Sundsvalls sjukhus/Umeå universitet, 22) Klinisk kemi, Karolinska Universitetssjukhuset Stockholm, 23) Universitetet och Universitetssjukhuset i Linköping och Karolinska Universitetssjukhuset Stockholm

REDAKTION FÖR FJÄRDE UPPLAGAN:

Maria Farm²², Margareta Holmström²³, Vladimir Radulovic³, Anders Själander²¹, Jonas Wallvik²¹, Agneta Wikman¹³

BLÖDNING

Tänk på ABCDE 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 antikoagulationsbehandling

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

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.

- Trombelastografi eller annan helblodskoagulationsmätning, om kompetens finns (tex ROTEM/TEG)

TRANSFUSIONSORDINATION

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

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

KONTAKTA TIDIGT

Glömej

calcium: Tarekamsyra (Cyklokapron[®]): 2g iv.

Bakjour, tel.

Anestesijour, tel.

Klinisk kemi, tel.

Blodcentral, tel.

Vb koagulationsjour, tel.

Det är viktigt att vara med från början!

BLÖDNING

Tänk på ABCDE 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)
- Smärtstillav medel, 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.

PROVTAGNING

- Blodgruppering och förenlighetsprövning (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 (tex ROTEM/TEG)

TRANSFUSIONSORDINATION

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

Fibrinogenkoncentrat (Fibryga[®], Riastap[®]): 2-4g Glömej kalcium. Tranexamsyra (Cyklokapron[®]): 2g 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*

KONTAKTER

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

Koagulationscentrum
Skånes universitetssjukhus
205 02 Malmö
Tel: 040-33 10 00 (vx)
vard.skane.se/skanes-universitetssjukhus-sus/om-oss/specialistomraden/hematologi

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

Koagulationsmottagningen A10:01
Karolinska Universitetssjukhuset Solna
Eugeniavägen 3
171 76 Solna
Tel: 08-123 700 00 (vx)
www.karolinska.se