

Blödningstillstånd

Jan Astermark och Erik Berntorp,
Koagulationskliniken, Skånes universitetssjukhus, Malmö

Inledning

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

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

Utredning

Anamnes

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

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

Fysikalisk undersökning

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

Laboratorieutredning

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

APTT (aktiverad partiell tromboplastintid) mäts i sekunder och avslöjar eventuel-

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

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

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

Primär hemostasrubbning

Trombocytopeni

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

Minskad produktion

Trombocytopeni ses ofta vid olika typer av benmärgssjukdomar såsom akut leukemi, lymfoproliferativa sjukdomar, myelodysplastiska syndrom, aplastisk anemi samt vid infiltration i benmärgen av benmärgsfrämmande celler. Antalet megakaryocyter är mindre än normalt och vanligtvis är trombocytopenin inte isolerad utan kombinerad

Differentialdiagnoser vid trombocytopeni

Minskad produktion

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

Ökad destruktion

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

med förändringar i den röda och vita blodkroppsbilden.

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

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

Ökad destruktion

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

Den vanligaste formen av immunologiskt orsakad trombocytopeni är immunologisk trombocytopeni (ITP) (2). Detta är en autoimmun sjukdom med en incidens hos vuxna

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

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

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

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

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

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

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

Trombocytopeni kan även i mer sällsynta fall orsakas av immunisering mot trombocyt-specifika alloantigen och/eller ABO-inkompatibla trombocyttransfusioner. I fall med misstänkt immunisering mot HLA-an-

tigen ska HLA-matchade trombocyter ges. Refraktäritet mot trombocyttransfusioner kan vanligen undvikas genom att använda filtrerade blodprodukter.

Vid sidan av den toxiska effekten som vissa läkemedel kan utöva på benmärgen, finns även läkemedel som på immunologisk väg kan öka destruktionen. I första hand gäller detta kinin, kinidin, sulfonamider och hepariner (heparininducerad trombocytopeni, HIT). Dessa fall är ofta övergående och trombocytantalet normaliseras då exponeringen upphör. Däremot återkommer den eventuellt vid förnyad exponering. Se även kapitlet Läkemedelsbiverkningar, s 1160.

HIT förekommer i 2 former, typ I och II (3). Orsaken till typ I är oklar, men vanligen ses en lindrig trombocytopeni utan att detta skapar kliniska problem. Typ II orsakas av IgG-antikroppar mot trombocytfaktor 4 (TF4). Dessa antikroppar binder TF4 i närvaro av hepariner och aktiverar trombocyterna. Trombocytantalet sjunker vanligen till $< 50 \times 10^9/L$ 5–10 dagar efter insatt behandling och risken för venös trombos är stor. Även arteriella tromboser kan förekomma. Om patienten tidigare exponerats för hepariner kan reaktionen ses redan inom något dygn. Risken är betydligt högre med ofraktionerat heparin än med lågmolekylära former. Sannolikheten för HIT kan uppskattas med hjälp av ett score-system, "fyra T" (Tabell 1), och kompletteras med antikropsdiagnostik. Vid HIT ska heparin-

Diagnostik vid isolerad trombocytopeni

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

behandlingen sätts ut och alternativt antikoagulantium ges i första hand i form av trombinhämmare av typ argatroban (Novastan) eller lepirudin (Refludan) samt danaparoidnatrium (Orgaran).

Poolen av trombocyter lokaliserad till mjälten ökar med ökad mjältvolym (splenomegali) och vid oklar trombocytopeni med eller utan annan förändring av blodbilden ska mjältförstoring uteslutas (hypersplenism) samt i förekommande fall en förklaring till denna förstoring såsom portal hypertension, lymfo- och myeloproliferativa sjukdomar utvärderas.

Trombotisk trombocytopen purpura (TTP) orsakas av brist på enzymet ADAMTS 13 (4). Detta enzym bryter ned von Willebrand-faktorns högmolekylära subenheter och brist på detta enzym leder till trombbildning i de små kärlen till följd av trombocyt-aggregation. Dessutom ses trombocytopeni samt i typfallet hemolytisk anemi, neurologiska symtom, njurpåverkan och feber. I flertalet fall orsakas enzymbristen av autoantikroppar mot enzymet, men en ärftlig form med genetisk bakgrund förekommer också (Upshaw-Schulman-syndrom). Behandlingen utgörs av plasmaferes och plasmatransfusioner. Trombocyttransfusioner ska dock inte ges då dessa kan aggraveras den kliniska bilden.

Trombocytopeni uppstår även i samband med generella störningar i hemostasen av typ disseminerad intravasal koagulation (DIC), där vid sidan av trombocytkonsum-

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

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

tionen även koagulationsfaktorer och deras hämmare förbrukas.

Utredning

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

Pseudotrombocytopeni kan ses när trombocytantalet bestämts i ett EDTA-innehållande provrör. EDTA har nämligen en förmåga att aggregera trombocytterna och därigenom i analysapparaten generera falskt låga värden. Detta uppstår exempelvis inte i citratrör. En pseudotrombocytopeni kan också avslöjas genom manuell granskning av ett kapillärt blodutstryk. Huvudsyftet med övrig provtagning är att utesluta andra orsaker till trombocytopenin.

Behandling

Huvudprincipen vid trombocytopeni är att behandla blödningar samt att rikta behandlingen mot den bakomliggande grundåkomman. Specifik behandling kan ges i syfte att minska destruktionen och/eller öka produktionen av trombocyter.

Behandling i syfte att minska blödningssymtomen

Blödningssymtom är sällsynta vid trombocytnivåer $> 50 \times 10^9/L$ och svårare blödningar uppkommer vanligen först vid värden $< 10-20 \times 10^9/L$. Risken för blödning är generellt sett större vid hög ålder. I Faktaruta 3 anges riktnivåer för olika ingrepp.

Tranexamsyra hämmar fibrinolysen och kan oavsett orsak till trombocytopenin

Desmopressin

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

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

Desmopressin är en syntetisk analog av hormonet vasopressin (6,7). Hormonets pressoreffekt har minskats och den anti-diuretiska effekten har förstärkts genom modifiering av den kemiska strukturen. Desmopressin har därför en kraftig anti-diuretisk effekt, som varar 24 timmar efter enstaka doser. Det finns risk för hyponatremi vid upprepad dosering, om inte vätskeintaget begränsas. Barn löper störst risk för övervätskning. Man bör därför, om möjligt, undvika att ge desmopressin i hemostatisk dosering till små barn. Om barn < 2 år ska behandlas med desmopressin rekommenderas att man monitorerar elektrolytbalansen, att vätsketillförseln reduceras till högst 3/4 av den normala och att man undviker upprepade desmopressindoser.

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

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

minska blödningsbenägenheten från framför allt slemhinnor.

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

Trombocyttransfusioner ges vid primär ITP endast vid mycket allvarliga och livshotande blödningar. Vid övriga tillstånd är trombocyttransfusioner indicerade vid blödning samt inför ingrepp och punktioner av

Akut ITP-behandling vid livshotande blödning (8)

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

olika natur där riktmärket bör vara en trombocytnivå > 50 x 10⁹/L. Därtill bör man överväga förebyggande transfusioner hos patienter med en förväntad övergående icke-immunologiskt utlöst trombocytopeni i syfte att hålla trombocytnivån > 10 x 10⁹/L.

*Behandling av ITP i syfte**att minska destruktionen av trombocyter*

Det vetenskapliga underlaget för behandling av patienter med ITP är bristfälligt men en allmän konsensus råder om att patienter med värden > 30 x 10⁹/L i frånvaro av blödningsymtom i princip kan lämnas utan behandling (9). Vid nivåer < 10–20 x 10⁹/L bör dock alltid behandling övervägas, men det är blödningsbenägenheten och inte trombocytvärdet som ska styra. Tillgängliga behandlingsalternativ sammanfattas i Tabell 2, s 272.

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

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

Tabell 2. Tillgänglig läkemedelsbehandling vid ITP^a

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

a. Modifierad efter (8)

2–3 månader. I vissa fall krävs en mindre underhållsdos för att hålla trombocyterna > 30 x 10⁹/L. Prednisoloneffekten kommer vanligen inom 7–10 dagar men kan i vissa fall dröja något längre. Även höga doser dexametason (40 mg/dag i cykler om 4 dagar/månad) har visat god effekt, men frekvensen biverkningar är högre.

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

En komplikationsfrekvens på ca 10% har beskrivits efter splenektomi men med optimala förutsättningar är denna siffra sannolikt lägre. Till följd av ökad risk för allvarliga infektioner med kapselförsedda bakterier, framför allt pneumokocker, meningokocker och Haemophilus influenzae, ska vaccinationer ges preoperativt och upprepas i fallet meningokocker efter 3 år och

pneumokocker efter 5 år. Vaccinationerna ger dock inte ett absolut skydd och patienterna ska informeras om att kontakta sjukvården vid stigande feber > 38 °C. En bimjälte har beskrivits hos 10% av patienterna och vid fall av kvarstående trombocytopeni ska förekomsten av detta uteslutas.

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

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

Behandling i syfte att öka trombocytproduktionen

Suboptimala nivåer av trombopoietin samt minskad produktion av trombocyter utgör en viktig del i patofysiologin vid ITP. Läkemedel som binder till och aktiverar trombopoietinreceptorn har utvecklats och utgör ett av andrahandsalternativen till patienter

ter med kronisk och refraktär ITP. I vissa fall kan dessa läkemedel även övervägas inför operation om kortikosteroider och gammaglobulin inte givit önskad effekt.

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

Eltrombopag ges peroralt 1 gång/dag med dosen 25–75 mg. Effekten liknar den vid behandling med romiplostim. För båda läkemedlen finns en ökad risk för retikulärbildning i benmärgen och tromboemboliska komplikationer kan förekomma.

Trombocytfunktionsrubningar

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

Förvärvade trombocytfunktionsrubningar

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

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

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

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

Flertalet NSAID-preparat hämmar också COX-1 men till skillnad från ASA är denna hämning reversibel och därigenom blödningsrisken mindre. Inför operation ska man dock överväga att sätta ut även dessa preparat. Vissa NSAID-preparat av typen coxiber hämmar selektivt cyklooxygenas (COX-2) och påverkar därigenom inte trombocyternas funktion. Dessa preparat är lämpliga till patienter med ökad blödningsrisk.

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

Abciximab är en monoklonal antikropp som blockerar GPIIb/IIIa-receptorn. Läkemedlet har associerats med en risk för trombocytkonsumtion inom det första dygnet. Halveringstiden är kort men hämmande effekt av receptorn har påvisats ännu efter 1–2 veckor. Hämning av receptorn GPIIb/IIIa erhålls även med peptiden eptifibatid samt tirofiban. Dessa läkemedel har dock kortare halveringstid än abciximab

och trombocytfunktionen återgår vanligen till den normala 4 respektive 8 timmar efter det att behandlingen upphört.

Iloprost är en prostacyclinanalog som binder till cellernas prostacyclinreceptorer och ökar mängden cAMP. Trombocyternas funktion hämmas, men den exakta verkningmekanismen är oklar.

Dextran är en polysackarid som hämmar trombocyternas aggregation.

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

Ärftliga trombocytrubbningar

Ärftliga rubbningar av trombocytfunktionen är ovanliga men viktiga att känna till och utgörs av i första hand olika tillstånd sammantagna under benämningen storage pool deficiency (SPD), Glanzmanns trombasteni och Bernard-Souliers syndrom (10). Diagnostiken av dessa åkommor sker via aggregations tester samt i de senare fallen med flödescytometri. Vid Glanzmanns trombasteni saknas GPIIb/IIIa, medan en brist på GPIb ses vid Bernard-Souliers syndrom. Blödningssymtomen kan vara mycket allvarliga och svårbehandlade.

Behandling av trombocytfunktionsrubbningar

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

Desmopressin (se vidare den utförliga beskrivningen av behandling med desmopressin i Faktaruta 4, s 271) frisätter von Willebrandfaktorn och förbättrar därigenom trombocytfunktionen samt utgör ett viktigt behandlingsalternativ vid i princip alla typer av trombocytfunktionsrubbningar. Desmopressin har även andra effekter på hemostasen, varav endast en del är klarlagda. Fibrinolysen stimuleras genom frisättning av plasminogenaktivatorer och därför kombineras desmopressin ofta med tranexamsyra.

Hemofilicentra i Sverige

Malmö

Koagulationskliniken
Skånes universitetssjukhus
205 02 Malmö
tfn 040-33 10 00, begär "Koagulationsjouren"

Göteborg

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

Stockholm

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

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

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

Effekten av desmopressin kan vara tillräcklig vid läkemedelsinducerad trombocytfunktionsrubbning, men till följd av de långa halveringstiderna och många aktiva metaboliter ska 2–3 enheter trombocyter övervägas vid blödning i samband med ADP-receptorblockerare och inför operativa ingrepp. Även vid behandling med GPIIb/IIIa-hämmare ska trombocyttransfusioner övervägas i första hand.

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

von Willebrands sjukdom

von Willebrands sjukdom (VWS) är en ärftlig blödningsrubbning som drabbar båda könen (11). Den orsakas av brist på von Willebrandfaktorn (VWF), antingen pga sänkt koncentration (typ 1), funktionella defekter (typ 2) eller total avsaknad (typ 3). Prevalensen i flera populationsstudier har varit ca 1% men symtomgivande sjukdom är sannolikt betydligt ovanligare och prevalensen av VWS vid olika koagulationscentra har angetts till 23–113 fall/miljon invånare. Symtomen vid VWS domineras av de för rubbningar i den primära hemostasen typiska, nämligen slemhinneblödningar såsom riklig menstruation, blödningar från näsa och munhåla, urinvägsblödningar och blåmärkestendens. Ökad blödningsrisk föreligger i samband med tandextraktioner, operationer och andra ingrepp. Ledblödningar kan förekomma i svåra fall, framför allt vid VWS typ 3 där faktor VIII-nivån är sänkt till den nivå som ses vid moderat form av hemofili, dvs till 1–5% av den normala.

Utredning och uppföljning sker i första hand vid landets tre hemofilcentra i Stockholm, Göteborg och Malmö (se Faktaruta 6, s 274).

Diagnostik av VWS

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

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

för att kartlägga utbredningen av VWS i släkten.

Behandling av VWS

Desmopressin stimulerar frisättning av VWF och FVIII från kroppens egna depåer (se Faktaruta 4, s 271). Svaret är individuellt och kan utvärderas med en testdos, varvid man mäter ökningen av FVIII och VWF i plasma samt bedömer om dessa nivåer är tillräckliga vid blödningsepisoder och/eller ingrepp. Flertalet patienter med typ 1, men endast ett fåtal med typ 2 och inga med typ 3, svarar på desmopressin. Desmopressin är kontraindicerat vid typ 2B eftersom trombocytopeni ofta utlöses av behandlingen.

I de fall desmopressin inte kan användas ger man i stället substitutionsbehandling med koncentrat av VWF och FVIII som framställts från blodgivarplasma. Numera finns även koncentrat med hög renhetsgrad av VWF och minimalt innehåll av faktor VIII.

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

Koagulationsrubbningar

Hemofili

Hemofili (klassisk blödersjuka) är en ärftlig koagulationsrubbning som drabbar män, medan kvinnor är anlagsbärare (12). Hemofili orsakas av brist på FVIII (hemofili A) eller FIX (hemofili B). Prevalensen är ca 20 fall/100 000 män. Blödningsbenägenheten är uttalad med risk för spontana blödningar hos dem med svår (< 1% FVIII eller FIX) eller moderat (1 till < 5% FVIII eller IX) form av hemofili. Ledblödningar är ett typiskt symtom och debuterar kring 1 års ålder då barnet börjar gå. Vid lindrig hemofili (5–40% FVIII eller FIX) uppkommer blödningar vid trauma. APT-tiden är förlängd vid hemofili, och analys av FVIII respektive FIX bekräftar

tar diagnosen. Blödarsjuka handläggs vid landets hemofilicentra (se Faktaruta 6, s 274) som alltid ska kontaktas utan dröjsmål vid trauma eller blödning. Patienterna är försedda med ett s k blödningsriskkort där diagnos och kontaktuppgifter till sjukvården framgår.

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

Behandling

FVIII- eller FIX-koncentrat för behandling av hemofili framställs från blodgivarpasma eller med rekombinant DNA-teknik. I huvudsak används idag rekombinanta preparat i vårt land. Regelbunden substitutionsbehandling (profylax) startas kring 1 års ålder vid svår hemofili. Behandlingen är i princip livslång.

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

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

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

Förvärvad hemofili

Förvärvad hemofili är ett ovanligt tillstånd (ca 1 fall/miljon invånare) som framför allt drabbar äldre individer. Det kan även drabba kvinnor post partum. Utbredda hudblödnings och stora muskelblödnings är typiskt. APTT är förlängd, men PK(INR) är normalt. Koagulationsutredning visar antikroppar vanligtvis riktade mot FVIII (antikoagulans) och avsaknad av FVIII i patientens plasma. Förvärvad hemofili B eller antikroppar mot annan koagulationsfaktor är extremt sällsynt.

Patienter med förvärvad hemofili bör handläggas i samråd med koagulationsspecialist. Behandlingen består i första hand av högdos steroider för att försöka minska antikoagulanstiter samt hemostatiska medel för att stoppa pågående blödnings. FVIII-nivån kan ibland ökas med desmopressin eller substitution med FVIII-koncentrat, men vid hög titer måste man i stället ge en ”bypassing agent”, som rFVIIa eller aktiverat protrombinkomplexkoncentrat.

Vitamin K-brist

Brist på vitamin K orsakar brist på de funktionsdugliga koagulationsfaktorerna FII, FVII, FIX, FX och koagulationshämmarna protein C samt protein S, vilka samtliga är beroende av vitamin K för att karboxyleras och kunna binda kalcium och därmed vara aktiva i koagulationsmekanismen. PK(INR) är förhöjt. I uttalade fall blir även APTT förlängd. Brist på vitamin K kan föreligga i nyföddhetsperioden samt vid olika sjukdomstillstånd, exempelvis celiaki, samt vid nutritionsbrist.

Substitutionsbehandling med vitamin K kan ges peroralt eller parenteralt. Maximal effekt uppnås efter 12–24 timmar. Vid malabsorption bör vitamin K ges parenteralt pga dåligt upptag från mag-tarmkanalen. Vid blödningstendens ska man undvika intramuskulär injektion eftersom det kan orsaka muskelblödnings. Vid allvarliga blödnings, som kräver omedelbar behandling, substitueras de vitamin K-beroende koagulationsfaktorerna med protrombinkomplexkoncentrat. Plasma används fortfarande men är mindre effektivt och ska i allmänhet inte användas.

Terapirekommendationer – Läkemedel vid blödningstillstånd			
Läkemedel	Mekanism	Indikation	Kommentar
Desmopressin	Frisättning av endogen FVIII och VWF Stimulerar trombocyt-adhesivitet	VWS typ 1 Lindrig hemofili A Trombocyt dysfunktion	Antidiuretisk effekt, se Faktaruta 4, s 271
Tranexamsyra	Fibrinolyshämmare	Slemhinneblödningar Ortopedisk och gynekologisk kirurgi Tandextraktioner	Kontraindicerat vid makroskopisk hematuri Dosreduktion vid förhöjt kreatinin (Fass)
Vitamin K	Vitamin K-substitution Antidot till warfarin	Vitamin K-brist Reversering av warfarin-effekt	Långsam ökning av vitamin K-beroende faktorer
Protrombin-komplex-koncentrat	Substitution med vitamin K-beroende koagulationsfaktorer (II, VII, IX och X)	Omedelbar reversering av warfarineffekt Blödning vid leversvikt	Omedelbar men relativt kortvarig effekt Dos 10–30 IE/kg kroppsvikt
FVIII-koncentrat	Substitution med koagulationsfaktor VIII	Hemofili A	
FIX-koncentrat	Substitution med koagulationsfaktor IX	Hemofili B	
VWF/FVIII-koncentrat	Substitution med von Willebrandfaktor och FVIII	von Willebrands sjukdom	
Aktiverat protrombinkomplex-koncentrat	Aktiverade vitamin K-beroende koagulationsfaktorer aktiverar koagulationen	Hemofili med antikroppar mot FVIII	”Bypassing agent”
rFVIIa-koncentrat	Aktiverat rekombinant FVII aktiverar koagulationen	Hemofili med antikroppar mot FVIII eller FIX Glanzmanns trombasteni	”Bypassing agent”

Blödning till följd av antikoagulationsbehandling och trombolys
Antivitamin K-behandling (AVK-behandling) orsakar brist på funktionsdugliga vitamin K-beroende koagulationsfaktorer och -hämmare. Handläggning av blödning eller överdosering beskrivs i kapitlet Venös tromboembolism och medel mot trombos, (s 261), och i Behandlingsrekommendation från Läkemedelsverket (13).

Effekten av standardheparin är relativt kortvarig och har försvunnit ca 4 timmar efter utsättning av ett heparindropp. Vid överdosering kan heparineffekten reverseras med antidoten protamin. Lågmolekylärt heparin har längre halveringstid och endast 25–50% av effekten kan reverseras med protamin. Protamin ska inte överdoseras eftersom höga doser har antikoagulerande effekt. Se även kapitlet Venös tromboembolism och medel mot trombos, s 261.

Direkta trombinhämmare och FXa-hämmare saknar specifika antidoter. Halveringstiderna för dessa produkter är korta men vid allvarliga blödningar kan behandling vara nödvändig. I nuläget kan tillförsel av protrombinkomplexkoncentrat rekommenderas eftersom dessa innehåller bl a protrombin och faktor X. Se även kapitlet Venös tromboembolism och medel mot trombos, s 264.

Blödning vid trombolys behandlas, beroende på den kliniska situationen, med plasma- och fibrinolyshämmare, se kapitlet Venös tromboembolism och medel mot trombos, s 256.

Leversvikt

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

hämning med tranexamsyra kan räcka vid mindre blödningstendens, medan mer uttalad leversvikt kan kräva tillförsel av plasma- eller protrombinkomplexkoncentrat. Vid uttalad trombocytopeni kan man även behöva tillföra trombocyter.

Lupusantikoagulans

Lupusantikoagulans (LAK) är autoantikroppar riktade mot fosfolipidassocierade lipoproteiner. LAK ingår tillsammans med trombocytopeni i antifosfolipidantikroppssyndromet och ger upphov till ökad blodproppsbenägenhet och obstetriska komplikationer oftare än ökad blödningstendens. LAK ger förlängd APTT genom att interagera med fosfolipid i testet. Förlängd APTT indikerar alltså inte ökad blödningsbenägenhet i dessa fall.

Disseminerad intravasal koagulation (DIC)

Disseminerad intravasal koagulation (DIC) kan uppstå vid t ex svår sepsis, obstetriska komplikationer och multitrauma (14). Mikrotromber bildas generellt och bidrar till organsvikt och hudnekroser. Blödningstendens uppkommer till följd av brist på koagulationsfaktorer och trombocyter. Man finner förlängd APTT och förhöjt PK(INR), låga värden för koagulationsfaktorer och hämmare (protein C och antitrombin).

Behandling av DIC

Grundläggande för behandlingen är att utlösande orsak åtgärdas – eventuell infektion bekämpas, frakturer stabiliseras etc. Den vetenskapliga grunden för koagulationsbehandling är svag, men inriktas på att tillföra koagulationshämmare för att dämpa aktiveringen samt att substituera brist på koagulationsfaktorer om patienten blöder (se Faktaruta 7).

Trombocyttransfusion ges endast vid uttalad trombocytopeni ($< ca 10 \times 10^9/L$) och om man misstänker att denna bidrar till en pågående blödning. Plasma ges i en dos av minst 10–15 ml/kg kroppsvikt. Vid uttalad brist på enskilda faktorer och hämmare kan substitution med specifika koncentrat behövas, varvid samråd tillråds med koagulationsspecialist vid något av landets koagulationscentra (se Faktaruta 6, s 274). Koncentrat av antitrombin och protein C

Principer för behandling av DIC

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

Plasma

- Trombocytkoncentrat
- Fibrinolyshämmare (tranexamsyra)
- Protrombinkomplexkoncentrat
- Fibrinogenkoncentrat

I mycket speciella fall

kan följande behöva användas:

- Rekombinant aktiverat faktor VII
- Antitrombinkoncentrat
- Protein C-koncentrat (plasmaderiverat, icke aktiverat)
- Aktiverat protein C (APC)-koncentrat (rekombinant)
- FVIII-koncentrat

(plasmaderiverat eller rekombinant aktiverat protein C) kan ges på vitalindikation i samråd med koagulationsspecialist.

Protrombinkomplexkoncentrat ges i dosen 10–30 IE/kg kroppsvikt vid blödning som bedöms bero på brist på FII, FVII, FIX och FX. Andra specifika koagulationsfaktorkoncentrat, såsom FVIII-, VWF- och fibrinogenkoncentrat, ges vid uttalad blödning som bedöms bero på brist på respektive faktor. Fibrinolyshämmare (tranexamsyra) ges om man misstänker att en patient blöder pga förhöjd fibrinolytisk aktivitet. Försiktighet tillråds eftersom även nedsatt fibrinolys förekommer vid DIC. Doseringen av tranexamsyra är 10 mg/kg kroppsvikt intravenöst 1–4 gånger/dygn. Heparin ska inte ges vid DIC om blödningsrisk föreligger.

Referenser

1. Tosetto A, Rodeghiero F, Castaman G, Goodeve A, Federici AB, Batlle J, et al. A quantitative analysis of bleeding symptoms in type 1 von Willebrand disease: results from a multicenter European study (MCMDM-1 VWD). *J Thromb Haemost.* 2006;4:766–73.
2. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood.* 2009;113:2386–93.
3. Keeling D, Davidson S, Watson H. Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. The management of heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2006;133:259–69.
4. Sadler JE, Moake JL, Miyata T, George JN. Recent advances in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2004:407–23.
5. British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol.* 2003;120:574–96.
6. Mannucci PM. Use of desmopressin (DDAVP) during early pregnancy in factor VIII-deficient women. *Blood.* 2005;105:3382.
7. Mannucci PM. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first twenty years. *Haemophilia.* 2000;6 Suppl 1:60–7.
8. Primär immunologisk trombocytopeni (ITP) hos vuxna – Nationella rekommendationer för utredning och behandling. 2010. www.sfhem.se
9. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood.* 2010;115:168–86.
10. Cattaneo M. Inherited platelet-based bleeding disorders. *J Thromb Haemost.* 2003;1:1628–36.
11. Sadler JE, Mannucci PM, Berntorp E, Bochkov N, Boulyjenkov V, Ginsburg D, et al. Impact, diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Thromb Haemost.* 2000; 84:160–74.
12. Mannucci PM. Hemophilia: treatment options in the twenty-first century. *J Thromb Haemost.* 2003;1:1349–55.
13. Profylax mot och reversering av blödningsorsakad av antivitamin-K (AVK)-läkemedel – Behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket. 2006;(17)1. www.lakemedelsverket.se
14. Levi M. Disseminated Intravascular coagulation. *Crit Care Med.* 2007;35(9):2191–5.

För vidare läsning

15. Essential guide to blood coagulation. Antovic JP, Blombäck M, editors. Wiley-Blackwell; 2010. ISBN 978-1-4051-9627-7.
16. Se också hematologisk litteratur i det inledande förordet till onkologiavdelningen, s 532.

Preparat¹

Medel vid trombocytopeni

Glukokortikoider

Dexametason

Dexacortal MSD, tabletter 1,5 mg

Metylprednisolon

Medrol Pfizer, tabletter 4 mg, 16 mg

Solu-Medrol Pfizer Pulver och vätska till injektionsvätska 40 mg, 125 mg, 500 mg, 1 g, 2 g

Prednisolon

Precortalon aquosum MSD, pulver till injektionsvätska 25 mg

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

Fibrinolyshämmande medel

Tranexamsyra

Cyklokapron Meda, brystabletter 1 g, tabletter, 500 mg

Cyklokapron Pfizer, injektionsvätska 100 mg/ml

Cyklonova Alternova, tabletter 500 mg

Tranon Recip, tabletter 500 mg

Cytostatika m m

Azatioprin, ciklosporin, cyklofosfamid, vinkristin, vinblastin

Se kapitlet Farmakologisk behandling av maligna sjukdomar respektive Allergiska och immunologiska tillstånd.

Danazol

Licenspreparat

1. Aktuell information om parallellimporterade läkemedel och generika kan fås via apotek. För information om miljömärkning, se kapitlet Läkemedel i miljön, s 1182, samt www.janusinfo.org

Trombopoetinreceptoragonister

Romiplostim

Nplate Amgen, pulver och vätska till injektionsvätska 250 mikrog, 500 mikrog, pulver till injektionsvätska 500 mikrog

Eltrombopag

Revolade GlaxoSmithKline tabletter 25 mg, 50 mg

Monoklonal antikropp

Rituximab

Mabthera Roche, koncentrat till infusionsvätska 100 mg, 500 mg

Immunglobuliner för intravaskulärt bruk

Humant, normalt immunglobulin

Gammagard S/D Baxter, pulver och vätska till infusionsvätska 50 mg/ml

Gamunex Crucell, infusionsvätska 100 mg/ml

KIOVIG Baxter, infusionsvätska 100 mg/ml

Privigen CSL Behring, infusionsvätska 100 mg/ml

Xepol Xepol, infusionsvätska 50 mg/ml

Medel vid trombocytfunktionsrubbningar

Desmopressin (DDAVP)

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

Koagulationsfaktor VIIa (eptacog alfa)

Se Medel vid hemofili och von Willebrands sjukdom, nedan.

Tranexamsyra

Se Medel vid trombocytopeni ovan.

Medel vid hemofili och von Willebrands sjukdom

Antihemofilifaktor A (faktor VIII)

ADVATE Baxter, pulver och vätska till injektionsvätska 250 IE, 500 IE, 1 000 IE, 1 500 IE, 2 000 IE, 3 000 IE

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

Immunate Baxter, pulver och vätska till injektionsvätska 1 000 IE

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

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

Recombinate Baxter, pulver och vätska till injektionsvätska 250 IE, 500 IE, 1 000 IE

ReFacto AF Wyeth, Swedish Orphan Biovitrum, pulver och vätska till injektionsvätska 250 IE, 500 IE, 1 000 IE, 2 000 IE

Aktiverat protrombinkomplex mot faktor VIII-antikroppar

Feiba Baxter, pulver och vätska till injektionsvätska 1 000 IE

Antihemofilifaktor B (faktor IX)

BeneFIX Wyeth, Swedish Orphan Biovitrum, pulver och vätska till injektionsvätska 500 IE, 1 000 IE, 2 000 IE

Immunine Baxter, pulver och vätska till injektionsvätska 600 IE, 1 200 IE

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

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

VWF och faktor VIII i kombinationer

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

Wilate Octapharma, pulver och vätska till injektionsvätska 450 IE FVIII och 400 IE VWF, 900 IE FVIII och 800 IE VWF

Koagulationsfaktor VIIa (eptacog alfa)

NovoSeven Novo Nordisk, pulver och vätska till injektionsvätska 1 mg, 2 mg, 5 mg

Desmopressin och tranexamsyra

Se Trombocytfunktionsrubbningar respektive Medel vid trombocytopeni ovan.

Medel vid plasmakoagulationsdefekter

Antitrombin

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

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

Fibrinogenkoncentrat

Haemocomplettan-P (licenspreparat)

Heparin/LMH

Se kapitlet Venös tromboembolism och tromboser, s 266.

Protrombinkomplekxkoncentrat

Confidex CSL Behring, pulver och vätska till injektionsvätska 500 IE

Ocplex Octapharma, pulver och vätska till injektionsvätska 500 IE

Övriga koagulationsfaktorer

Se Medel vid hemofili och von Willebrands sjukdom, ovan.

Tranexamsyra

Se Medel vid trombocytfunktionsrubbningar, ovan.

Vitamin K (fytomenadion)

Konakion Novum Roche, injektionsvätska 10 mg/ml

Protamin

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

Drotrecogin alfa, protein C i aktiverad form (APC)

Xigris Lilly, pulver till infusionsvätska 5 mg, 20 mg

Protein C

Ceprotin Baxter, pulver och vätska till injektionsvätska 500 IE, 1 000 IE