

Hemostas vid allvarlig blödning

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

www.ssth.se
www.koagulationscentrum.umass.se
www.sahlgrenska.se
www.karolinska.se

Version 1, giltigt t o m 31 december 2011
Utskriftsdatum 2010-11-01

Innehållsförteckning

Förkortningar	3
Förord.....	4
Förankringsprocess	5
Inledning	6
Översikt över koagulationen.....	7
Epidemiologi.....	14
Massiv och annan allvarlig blödning	16
Reversering av antikoagulantia och trombocythämmande läkemedel.....	21
Kommentarer (K)	
K1 Trauma- och blödningssinducerad koagulopati	26
K2 Stor obstetrisk blödning	30
K3 Behandlingsriktlinjer för barn.....	35
K4 Övriga åtgärder vid allvarlig blödning.....	43
K5 Samtidig behandling med antikoagulantia och trombocythämmande läkemedel...	45
K6 Ersättning med vätska	46
K7 Blodprodukter	47
Akuta transfusioner.....	51
Koagulationsprover och övrig provtagning	54
Patientnära metoder (bedside eller point of care metodik)	58
Lokalthemostatika	59
Översikt tillgängliga koagulationsfaktorkoncentrat.....	61
Övriga hemostatiska läkemedel	72
Referenser	77
Medverkande.....	80
Appendix. Blödning ABC (fickformat litet respektive fickformat stort)	81

FÖRKORTNINGAR

ACoTS	Acute coagulopathy of trauma shock
ACT	Activated clotting time
ALI	Acute lung injury
APLS	Advanced Pediatric Life Support
APTT	Aktiverad partiell tromboplastintid
ASA	Acetylsalicylsyra
AT	Antitrombin
ATLS	Advanced Trauma Life Support
AVK	Antivitamin K
BAS-test	Blodgruppering och antikropps-screening
DDAVP	Desmopressin
DIC	Disseminerad intravasal koagulation
ECC	Extrakorporeala cirkulationen
ECMO	Extracorporeal membrane oxygenation
ECT	Ecarin clotting time
EDA	Epiduralanestesi
ETP	Emergency transfusion packages
EVF	Hematokrit
Feiba	Factor eight inhibitor bypassing agent
FEU	Fibrinogen equivalent units
FFP	Färskfrusen plasma
GCS	Glasgow coma scale
GFR	Glomerular filtration rate
GP	Glykoproteinreceptor
HC	heparinkofaktor
HES	Hydroxyetylstärkelse
HIT	Heparininducerad trombocytopeni
HLA	Human leukocyte antigen
IVIG	Intravenöst immunoglobulin
KI	Kristalloida/kolloida lösningar
LH	Lokala hemostatika
LMH	Lågmolekylärt heparin
MAP	Mean arterial pressure
MG-test	Mottagar-/givartest
NAT	Nucleic acid amplification technology
NEC	Nekrotiserande enterokolit
PAI	Plasminogen activator inhibitor (plasminogenaktivatorhämmare)
PCI	Percutan coronar intervention
PF3	Trombocytfaktor 3
PGI ₂	Prostacyclin
PK(INR)	Protrombinkomplex (international normalized ratio)
PCC	Protrombinkomplexkoncentrat
ROTEM	Thrombelastometry
SD	Solvent detergent
SIRS	Systemic inflammatory response syndrome
SOSFS	Socialstyrelsens författningssamling
SPA	Spinalanestesi
SSRI	Serotoninupptagshämmare
SSTH	Svenska sällskapet för trombos och hemostas
TACO	Transfusion associated circulatory overload
TAFI	Trombin-activable fibrinolysis inhibitor
TEG	Thrombelastography
TFPI	Tissue factor pathway inhibitor
TIA	Transitorisk ischemisk attack
TF	Tissue factor
t-PA	Tissue-type plasminogen activator
TPK	Trombocytantal
TRALI	Transfusion related acute lung injury
TRIM	Transfusion related immunomodulation
u-PA	Urinary-type plasminogen activator

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 skall bedrivas. Förhoppningsvis kan detta dokument vara en hjälp i det arbetet.

Malmö 1 november 2010

Erik Berntorp

FÖRANKRINGSPROCESS

Vårdprogrammet har skickats 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 och samtidig koagulationsrubbnig är förenad med hög mortalitet och ställer stora krav på fungerande sjukvård med en i förväg genomtänkt och prövad behandlingsstrategi.

Orsaker till en samtidig koagulationsrubbnig 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) som inte är jämförbar med traditionell disseminerad intravasal koagulation (DIC).

Erfarenheter från senare års krigsskådeplatser i t ex Asien, har bidragit till delvis 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 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 koagulationsrubbnig 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 skall hållas så optimal som möjligt och pågående behandling med antitrombotiska och andra antihemostatiska läkemedel skall avbrytas och reverseras helt oavsett vad indikationen varit för behandling. För att monitorera hemostas och koagulation utvecklas ny bedside-metodik för snabba svar som alternativ och komplement till traditionella screeningprover för koagulation.

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

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

ÖVERSIKT ÖVER KOAGULATIONEN

Primär hemostas

Till den primära hemostasen räknas:

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

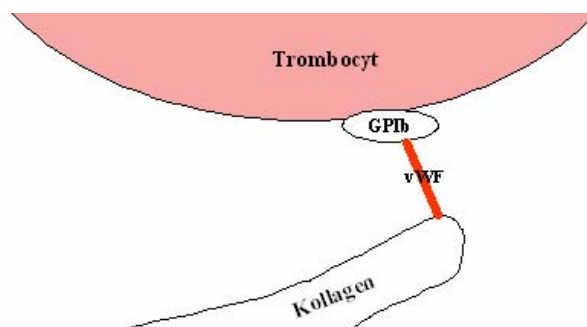
Vasokonstriktion

Vid en skada på endotelet blottas kollagen från den subendoteliala vävnaden och trombocyterna fästes vid kollagenet med VWF (von Willebrandfaktorn). Detta leder till en aktivering av trombocyterna, som då frisätter substanser (bl a tromboxan A2 och serotonin), vilka ger upphov till en lokal vasokonstriktion vid det skadade kärlområdet.

Trombocytplugg

Stimulering

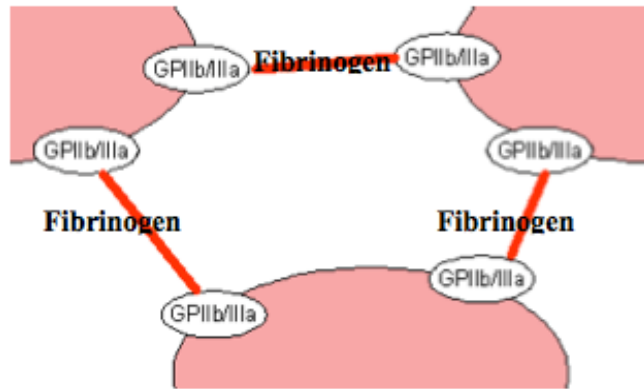
I det normala kärlet passerar trombocyterna fritt i kärllumen men vid en kärlskada rullar de på endotelet och bildar ett lager på subendotelet genom att VWF först fäster på kollagen i den subendoteliala vävnaden och sedan på receptor GPIb på trombocyterna (trombocytadhesion) (Fig. 1). För normal funktion krävs Hb >100 g/L.



Figur 1. Trombocyterna fäster mot kollagen i subendoteliala vävnaden med VWF.

I samband med adhesionen aktiveras trombocyterna varvid de formförändras, skickar ut pseudopodier, uttrycker glykoproteinreceptorer (GP) och trombocytfaktor 3 (PF3) på ytan samt tömmer sina granulae (dense bodies, alfa-granulae) på deras innehåll (frisättningsreaktionen).

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

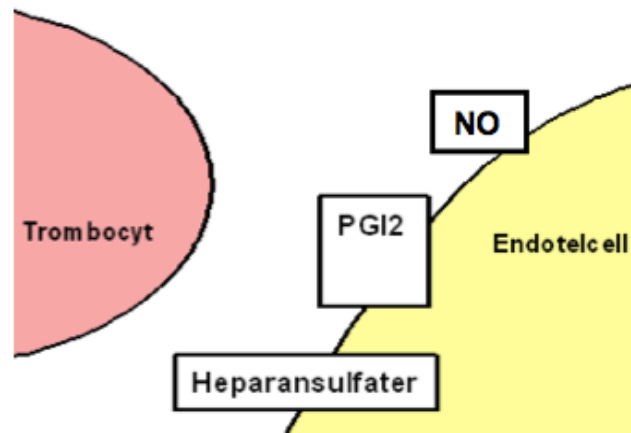


Figur 2. Trombocyterna bildar en plugg genom att bindas samman med fibrinogen.

Trombocytpluggen är dock inte så kraftig att den definitivt stoppar en blödning utan den behöver ”armeras” av fibrin för att bli stabil (stabilisering).

Hämning

Bildningen av trombocytpluggen stoppas då den når fram till oskadat endotel p g a att det där finns prostacyklin (PGI_2), heparansulfat och kväveoxid (NO), vilka hindrar aktivering av trombocyterna (Fig. 3).



Figur 3. Trombocyttaggregationen stoppas då trombocyten kommer i kontakt med oskadat endotel av bl a NO , PGI_2 samt negativt laddade heparansulfater.

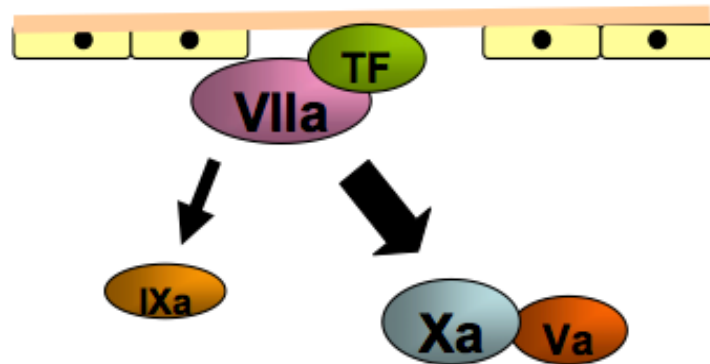
Koagulation

I blodet finns olika koagulationsfaktorer cirkulerande 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.

Aktivering

Initiering

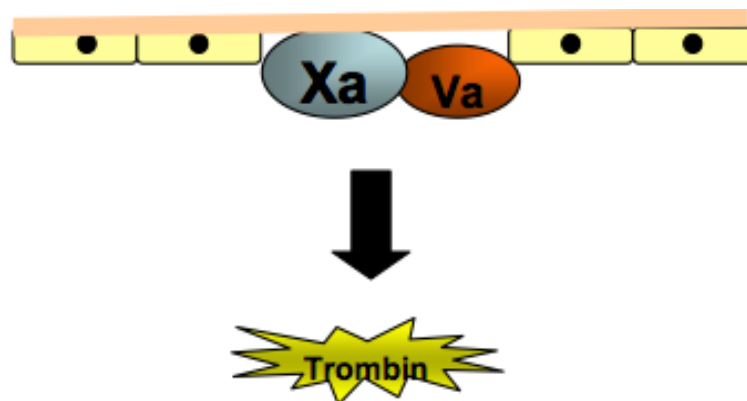
Då FVIIa kommer fram till en skadad del av kärlväggen, där det finns blottad vävandsfaktor (tissue factor; TF), komplex-binds FVIIa till denna. Ej aktiverad FVII kan också bindas till TF och aktiveras då till FVIIa. Faktorkomplexet TF/FVIIa aktiverar FIX och FX till FIXa och FXa. Faktor Xa aktiverar FV till FVa. Komplexet FXa/FVa är bundet till den skadade cellytan (Fig. 4).



Figur 4. Aktivering av koagulationsfaktorer vid skadat endotel. Denna del av koagulationen utgör den sk initieringen.

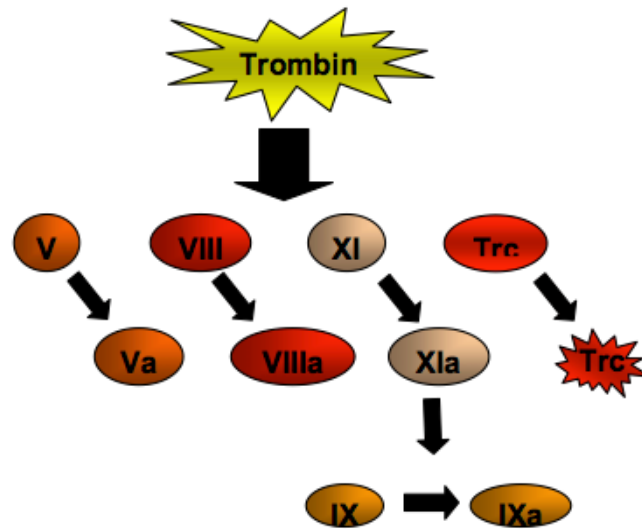
Förstärkning

Faktorkomplexet FXa/FVa aktiverar en liten mängd protrombin till fritt trombin (Fig. 5).



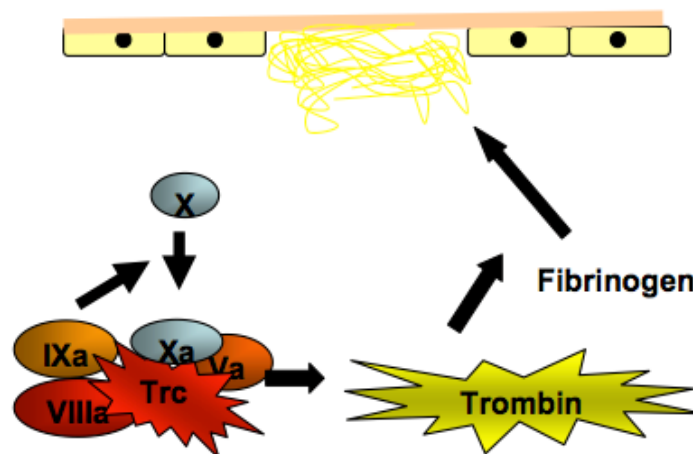
Figur 5. Faktorkomplexet Xa/Va omvandlar protrombin till trombin. Detta utgör starten på förstärkningsfasen.

Denna lilla mängd trombin aktiverar FV, FVIII, FIX och trombocyter i anslutning till kärlskadan. FXIa aktiverar FIX (Fig. 6)



Figur 6. Den initiala mängden trombin som bildas vid initieringen av koagulationen aktiverar i sin tur cirkulerande koagulationsfaktorer och trombocyter. Detta avslutar förstärkningsfasen.

Den fortsatta aktiveringen av koagulationen sker nu på de aktiverade trombocyterna. På dessa fäster faktorkomplexen FVIIIa/FIXa som aktiverar FVa/FXa. Faktorkomplexet FVa/FXa utlöser en kraftig konvertering av protrombin till trombin (trombinpuls) och det är detta trombin som sedan omvandlar fibrinogen till lösligt fibrin (Fig. 7).



Figur 7. På de aktiverade trombocyterna sker den fortsatta aktiveringen av olika faktorer och konvertering av protrombin till trombin i stor mängd (trombinpuls).

Koagulationsmekanismen är således indelad i olika faser. Under den första, som varar knappt 5 minuter, bildas endast en liten mängd trombin utan någon egentlig bildning av fibrin. I och med den första trombinbildningen initieras den stora bildningen av trombin (trombinpulsen) och det är först då som fibrinbildningen kommer igång.

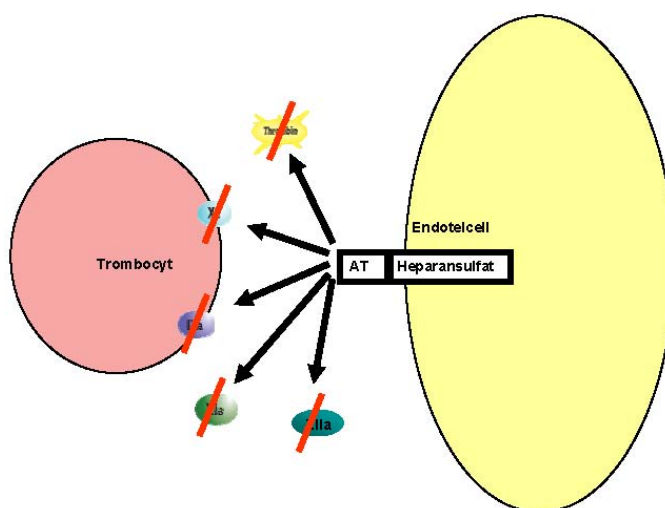
Lösligt fibrin har ingen förmåga att bilda det nätverk som binder ihop trombocytpluggen till ett stabilt koagel. Bildningen av fibrinnätverket sker då trombin aktiverat FXIII till FXIIIa, vilket binder samman det lösliga fibrinet med kovalenta bindningar till ett stabilt nätverk.

Hämmare som begränsar koagulationen

Det finns också hämmare som begränsar koagulationen till det skadade området, till exempel antitrombin (AT), protein C och tissue factor pathway inhibitor (TFPI).

Antitrombin

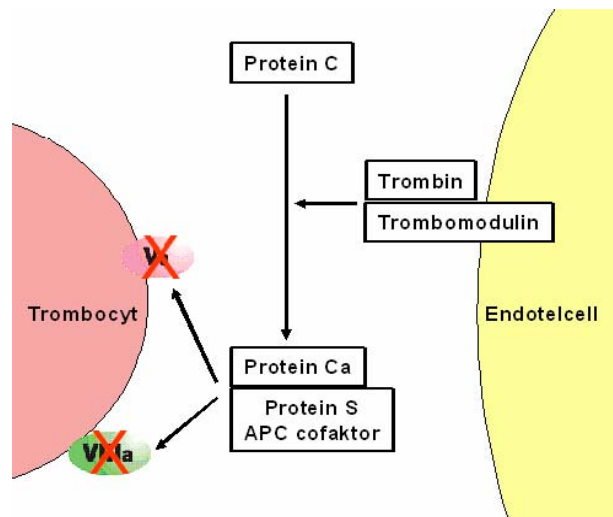
Antitrombin bundet till heparin eller heparinlika substanser komplexbinder trombin, FIXa, FXa eller FXIa. Detta hindrar att de aktiverade koagulationsfaktorerna kommer ut fritt i blodet. Därmed förhindras blodproppsbildning fritt i kärllumen.



Figur 8. Inaktivering av koagulationsfaktorer av antitrombin.

Protein C

Fritt trombin kan bindas till trombomodulin, en endotelbunden receptor, som aktiverar protein C. Det aktiverade protein C (APC) och dess kofaktor protein S inaktiverar FVa och FVIIIa, vilket kraftigt minskar trombinbildningen.



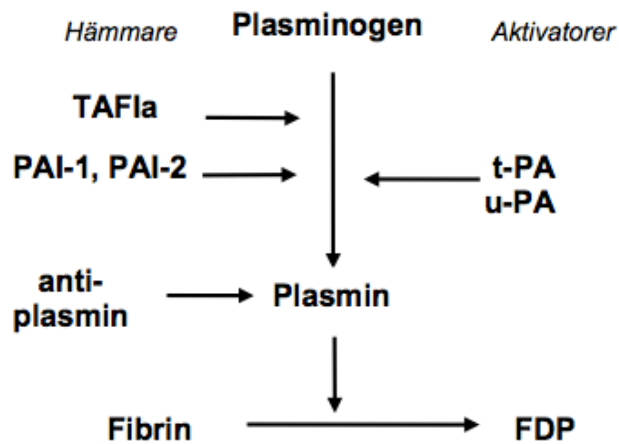
Figur 9. Inaktivering av koagulationsfaktorer av Protein C.

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 ej känd.

Fibrinolys

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



Figur 10. Schematisk bild av det fibrinolytiska systemet.

Det fibrinolytiska systemets viktigaste faktor är plasminogen och dess aktivatorer tissue-type plasminogen activator (t-PA) och urinary-type plasminogen activator (u-PA). I koagulationssystemet finns också hämmare i form av plasminogen activator inhibitor (PAI-1) och antiplasmin. Vid graviditet finns hög halt av en plasminogen activator inhibitor från placenta (PAI-2)

Plasminogen produceras i levern och cirkulerar fritt i plasma. Det binder sig till fibrin och aktiveras på ytan av ett koagel till plasmin av t-PA eller u-PA. Då t-PA och plasminogen binds till fibrin på ytan av koaglet sker en fibrinolys endast här och någon generell fibrinolys förekommer normalt inte.

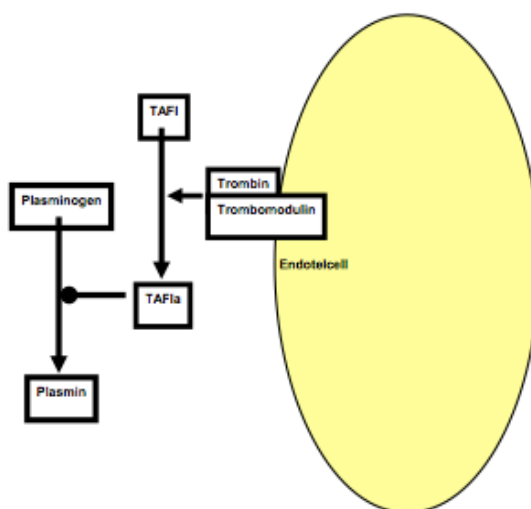
t-PA frisätts kontinuerligt från endotelcellerna i en aktiv form och behöver inte aktiveras. En del t-PA finns också lagrat i granulae i endotelcellerna och frisätts vid stimulering (trombin, katekolaminer m m). Huvuddelen av t-PA binds i plasma till PAI-1 och bildar ett stabilt komplex i förhållandet 1:1, men en del t-PA finns också fritt. Komplexet t-PA/PAI-1 metaboliseras av levern.

u-PA bildas extravasalt och förekommer rikligt i urinvägarna.

PAI-1 bildas i hepatocyter och finns i blodet men det finns också i granulae i endotelceller och trombocyter varifrån det kan frisättas. Då PAI-1 frisätts hindrar det en prematur lys av fibrinet. PAI-1 binds till t-PA eller u-PA och bildar då ett komplex som hindrar konverteringen av plasminogen till plasmin.

I samband med att faktor XIII korsbinder det lösliga fibrinet till ett stabilt nätverk binds också antiplasmin in i koaglet. Detta medför att plasmin inte kan bryta ned fibrinet lika lätt och hämmar på så sätt en för snabb nedbrytning av fibrinet. Antiplasmin är den enda kända naturliga direkta hämmaren av fritt plasmin i blodet.

Hämning



Figur 11. TAFI:s hämning av fibrinolysen.

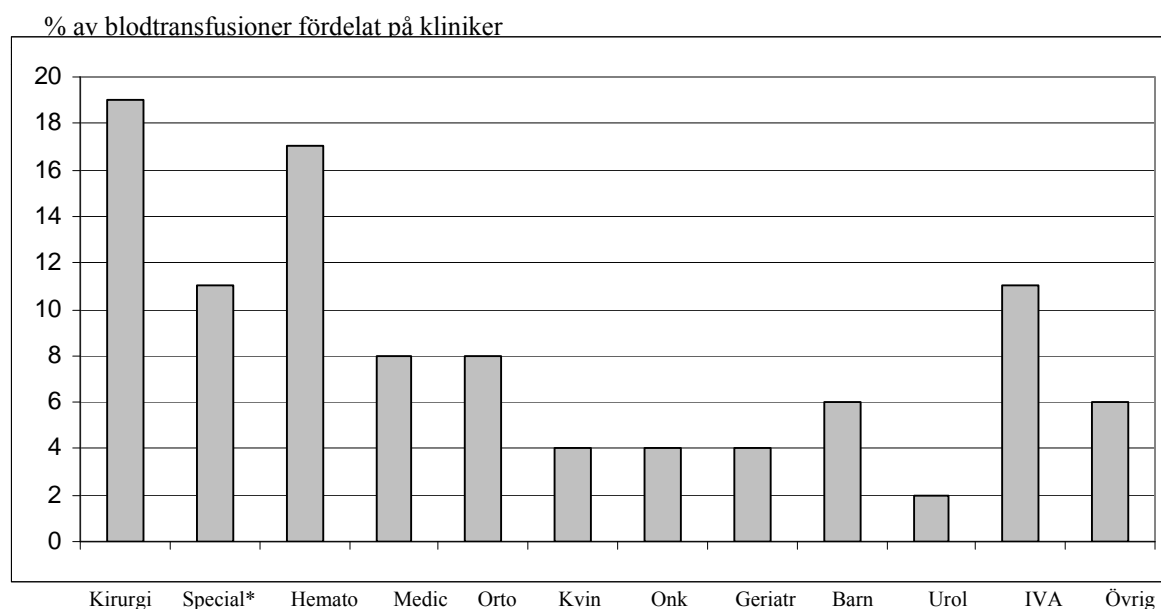
Då trombin bildas och binds till trombomodulin på endotelcellsytan konverteras TAFI (trombin-activable fibrinolysis inhibitor, ett enzym: karboxypeptidas) till TAFIa. Detta enzym förändrar fibrin så att plasminogen inte binds till fibrin, vilket indirekt hämmar fibrinolysen. TAFI:s kliniska betydelse är dock ännu inte klarlagd.

EPIDEMIOLOGI

Hur stort är problemet med blödningar?

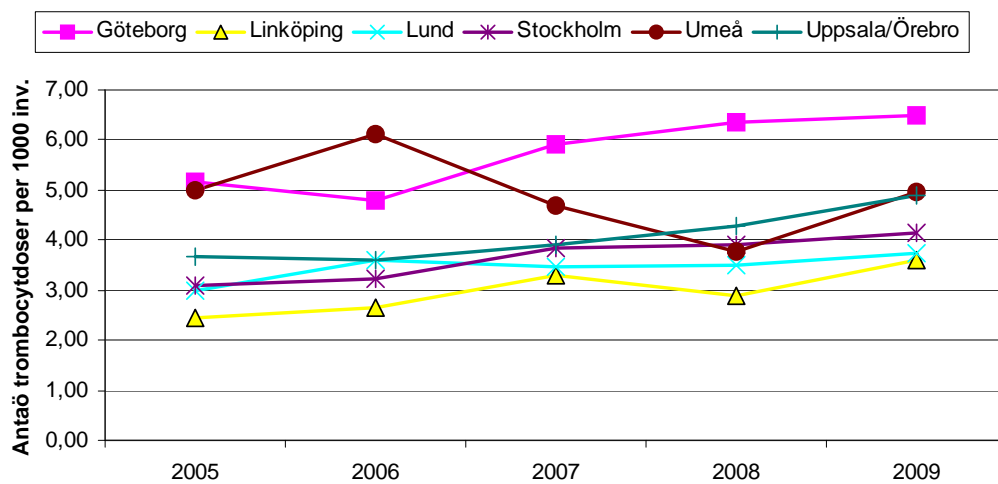
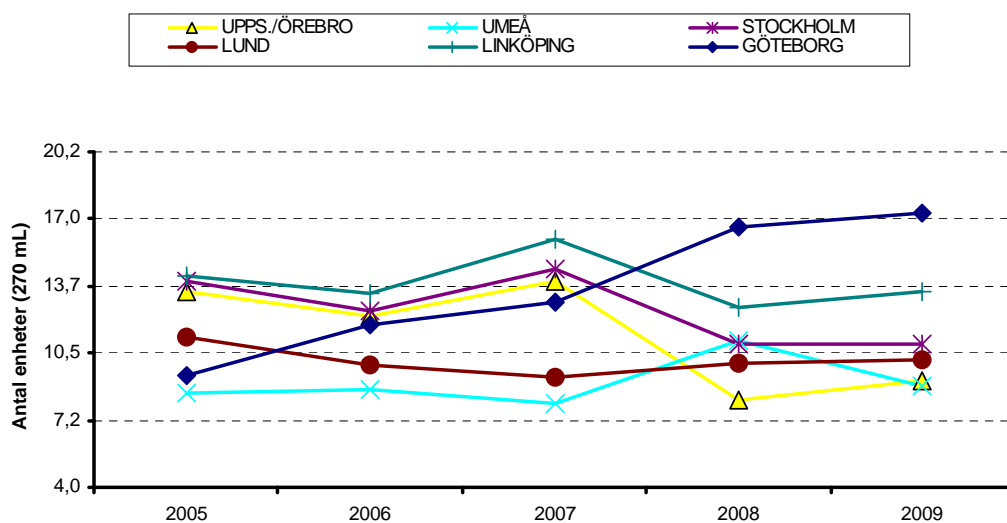
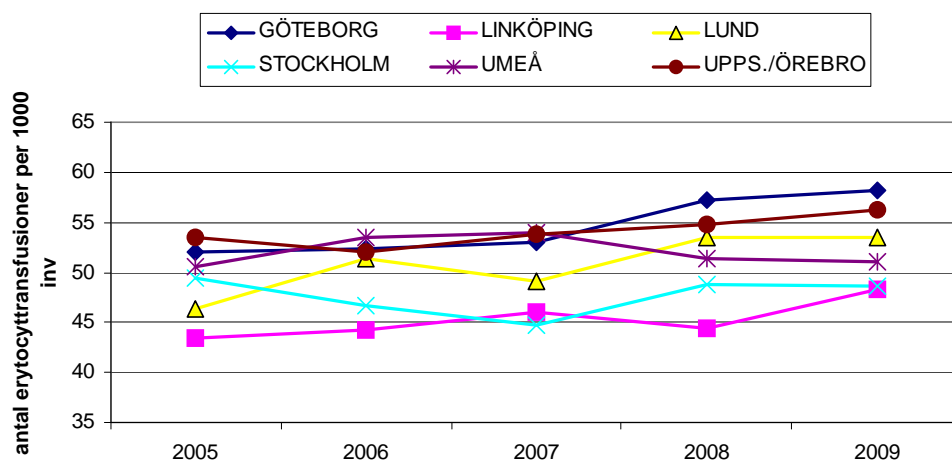
Blodåtgång i Sverige

I Sverige ges ungefär 490 000 erytrocyttransfusioner, 115 000 plasmatransfusioner och 43 000 trombocyttransfusioner per år (2009). I en storstadsregion (Stockholm) transfunderas en tredjedel av blodet till kirurgipatienter, en fjärdedel till medicinpatienter inklusive hematologi, och resten fördelat på olika kliniker, se figur nedan. Barnklinikerna ger ett förhållandevis högt antal transfusioner, men majoriteten är små erytrocyt- och plasmaenheter på 70 mL (PediPak) på neonatalvårdsavdelningar. Blodtransfusioner inom geriatrik inklusive avancerad hemsjukvård ökar. Ungefär 10% av blodet går till patienter med stora blödningar.



*Specialkirurgi: Thorax- kärlkirurgi och Transplantation

Mängden erythrocyter, plasma och trombocyter som transfunderas i olika regioner varierar.



MASSIV OCH ANNAN ALLVARLIG BLÖDNING

Definition

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

Blödningen övergår i:

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

Faktorer som påverkar hemostas och prognos

- Tidsfaktorn och det initiala omhändertagandet är av avgörande prognostisk betydelse vid alla former av allvarlig blödning
- Prognosen är också beroende av antalet blodenheter som behövt transfunderas och koagulationsrubbningens svårighetsgrad
- Syntetiska kolloidala lösningar interfererar, beroende av dos och molekylvikt, negativt med hemostasen
- Faktorer av betydelse för en optimal hemostatisk miljö (se Kommentar 2 – K2):
 - pH (>7,2)
 - Kroppstemperatur (>36,5°C)
 - Hb >90 g/L
 - Kalciumkoncentration (joniserat kalcium >1 mmol/L)
 - Adekvat smärtstillning och ångestdämpande åtgärder
 - Optimalt palpatoriskt blodtryck 80-100 mmHg medelartärtryck (MAP) 55-80 mmHg
- Pågående antitrombotisk behandling (antikoagulantia och trombocythämmande läkemedel), oavsett behandlingsindikation, avslutas och reverseras så fort och fullständigt som möjligt (se Kommentar 5 – K5)

Behandlingstrategi

Vanligtvis initieras vätske- och volymersättning med kristalloida och kolloida lösningar. Det finns inte evidens för användning av hyperton koksaltlösning som initial volymsubstitution för närvarande. En studie med prehospitalt given hyperton koksaltlösning till traumapatient har stoppats av National Heart, Lung, and Blood Institute då interimanalys inte visade någon mortalitetsvinst jämfört med dextran.

- Vid kritisk blödning rekommenderas att påbörja transfusion med erytrocytkoncentrat, plasma och trombocytkoncentrat i proportion motsvarande 4:4:1, *Emergency Transfusion Packages (ETP)*, ev. i kombination med fibrinogenkoncentrat (2-4 gram vuxen patient)
- Ytterligare komplettering med koagulationsfaktorkoncentrat, i första hand fibrinogen, sker på kliniska grunder och efter bestämning av fibrinogen, PK(INR), APTT och med tillgängligt instrument för patientnära analys
- Erfarenheter från större traumacentra är goda av ett nära samarbete mellan traumarummet och blodcentralen. Blodprodukter i form av ETP rekvireras successivt efter behov, vardera innehållande motsvarande 4 erytrocytenheter, 4 enheter plasma (färsklagrad ofrusen eller tinad färskrusen) och 1 enhet trombocyter
- Optimal Hb/EVF-nivå under pågående blödning är en fråga som diskuteras. Vanligtvis rekommenderas ett Hb >90 g/L
- Plasma är inte ett hemostatiskt medel och skall inte användas för att, i förebyggande syfte, korrigera patologiska screeningprover för koagulation eller i försök att reversera effekten av heparin, lågmolekulärt heparin eller nya faktor Xa- eller trombinhämmande medel
- Vid allvarlig blödning beroende av en känd brist på någon koagulationsfaktor användes när så är möjligt i första hand koagulationsfaktorpreparat för att korrigera koagulationsrubbnigen
- Cell saver-apparatur som tillåter högre flöden och i kombination med cell- och leucocytfiler har visat sig vara transfusionbesparande. Behandlingen blir allt säkrare, medför en lägre risk för hyperkalemi och påverkar inte plasmakoagulation och fibrinolys negativt. Risk med bakteriekontamination och i samband med graviditet amnionembolisering och fetal röd blodkroppskontamination föreligger dock fortfarande

Klinisk bedömning

Det finns ingen annan enskild faktor, än den uppenbara blödningen, som förutsäger traumatisk chock eller blödningschock. Att tidigt identifiera patienter som är instabila i sin cirkulation och som till synes svarat positivt men övergående på initial volymsubstitution är väsentligt.

Upprepat fysikaliskt status enligt ABCDE-principen

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

Behandling och provtagning

Akut omhändertagande

- Överväg direkt, vid första patientkontakten, om det rör sig om en allvarlig eller potentiellt allvarlig blödning
- Syrgastillförsel (högflödesmask) till alla patienter
- Tillgång till perifer/central venväg (två infarter, minst 18 gauge)
- Kristalloider och kolloider tills blodprodukter anländer
- Håll patienten varm
- Agera på rätt vårdnivå med anestesi-/intensivvårdsutbildad personal
- Överväg redan initialt möjligheter för akut kirurgi, endoskopiska åtgärder (näs/hals-gastrointestinal-uologisk), endovaskulära, kärlligatur, stasmanschett, dubbellumentub vid ensidig lungblödning, ECMO, kärllkompression och aorta-/uteruskompression samt ballongtamponad vid obstetrisk blödning
- Kontakta blodcentral
- Beakta att även vid endovaskulära åtgärder och coiling behövs en adekvat koagulationsförmåga för optimal blodstillning för att undvika re-blödning

Akut provtagning

- Blodgruppering och förenlighetsprovning. 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

Initial behandling

Oberoende av laboratoriesvar och utan att invänta svar på nytagna prover påbörjas vid massiv blödning initial behandling för korrektion av hemostas med blodprodukter i transfusionspaket, ETP:

- 4 enheter erytrocytkoncentrat
- 4 enheter färsk eller färskfrusen plasma, alternativt 15-20 mL/kg kroppsvikt

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

Riktmärken

Blodtryck: Adekvat för cerebral perfusion

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

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

Uppföljning

Fortsätt med transfusionspaket från blodcentral, erytrocyt-, plasma- och trombocyttransfusion i proportion 4:4:1 efter behov. Upprepa koagulationsstatus och lägg till fibrinogenkoncentrat i syfte att hålla en fibrinogenkoncentration >2,0-2,5 g/L tills blödningen är under kontroll.

Tranexamsyra (Cyklokapron[®])

2 g som bolus ev efterföljt av intravenös infusion motsvarande 70-700 mg per timme under 3-5 timmar för att minska ökad eller ogynnsam fibrinolys.

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

Observera att effekten av NovoSeven[®] är sämre vid endera TPK <50 x 10⁹/L, fibrinogen <1 g/L och pH <7,2.

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

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

Vid långdragen blödning och dålig hemostas trots ovanstående åtgärder

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

Trombosprofylax

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

Vena cava filter avrådes från som primär trombosprofylax.

Vid allvarlig blödning hos gravt trombocytopen patient med känd immunologisk trombocytopeni (ITP)

- IVIG 1g/kg i.v. dag 1 och 2
- Metylprednisolon 1 g i.v. dag 1 till 3
- Trombocyttransfusion 1-2 enheter beroende på trombocytinnehåll var 4-6 timme
- Cyklokapron 10 mg/kg i.v. var 8 timme (alternativt peroralt 25 mg/kg)

Se även vårdprogram ”Primär immunologisk trombocytopeni (ITP) hos vuxna - Nationella rekommendationer för utredning och behandling” på Svensk Förening för Hematologi:s hemsida: www.sfhem.se.

REVERSERING AV ANTIKOAGULANTIA OCH TROMBOCYTHÄMMANDE LÄKEMEDEL

En allvarlig blödning innebär betydligt högre risk för allvarlig komplikation och mortalitet oavsett på vilken indikation antitrombotisk behandling givits (K5). Allvarlig, eller potentiellt allvarlig, blödning ges därvid, i så gott som samtliga fall, företräde framför fortsatt antitrombotisk behandling tills blödning är under kontroll.

Samtidigt som koagulationsrubbnings reverseras fullständigt, vidtages försök att med kirurgiska, endovaskulära eller endoskopiska åtgärder för att få blödningsstopp (det finns vanligen en blödningskälla).

Warfarin och andra AVK-medel

Handläggning vid allvarlig blödning:

Warfarin och eventuella andra AVK-läkemedel (Sintroma, Marcumar licenspreparat) reverseras vid allvarlig blödning med:

- Intravenös injektion av 10 mg vitamin K1 (Konaktion[®])
och samtidigt
- Protrombinkomplexkoncentrat (Confidex[®] eller Ocplex[®])

Vikt	PK(INR) 1,5-2	PK(INR) 2-3	I 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) (tillgång på patientnära analysinstrument underlättar handläggning) ca 10 min efter infusion och sedan ytterligare ett par timmar senare. Målvärde i båda fallen PK(INR) $\leq 1,5$. Komplettera med ytterligare PCC efter behov.

Konakiondosen kan också upprepas vid behov efter 12-24 timmar.

Heparin (ofraktionerat)

Heparin givet i.v. har kort halveringstid (3-4 timmar med stor individuell variation) och behöver vanligen inte reverseras. 50 mg protamin neutraliserar 7 000 E heparin.

APTT förkortas av protamin så länge det finns heparin att neutralisera. Vid överdos av protamin förlängs APTT (och ACT (activated clotting time)). Använd inte större doser än 25-50 mg åt gången (se protaminsulfat under Övriga hemostatiska läkemedel). Cave samtidig fiskallergi.

LMH lågmolekylära hepariner

Klexane[®], *Fragmin*[®], *Innohep*[®]

I allmänna riktlinjer för LMH rekommenderas att reducera behandlings- och profylaxdosor med 50% och ge den en gång per dygn vid nedsatt njurfunktion och vid trombocytopeni.

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:

Protamin 50 mg som neutraliserar 50-75% av den del av läkemedlet som finns i cirkulationen kan ges vid allvarlig blödning om senaste LMH dos givits de senaste 4 timmarna. Detta gäller också då LMH av misstag givits i ≥50% för hög dos och patienten blöder.

Ytterligare protamin bör inte ges utan samråd med koagulationsjour. Observera att såväl överdos av LMH som överdos av protamin förlänger APTT.

Selektiva faktor Xa hämmare

Arixtra[®] (fondaparinux). Specifik antidot saknas.

Halveringstid vid normal njurfunktion är 15-17 timmar och ca 20 timmar hos patienter >75 år. Vid nedsatt njurfunktion kan halveringstiden bli betydligt längre och överstiga 30 timmar vilket innebär att läkemedelseffekten kan kvarstå 4-6 dygn.

Njurfunktion/ålder	Halveringstid (tim)	% läkemedel som finns kvar/tim
Normal/≤75 år	15-17	50-60
”Normal” >75 år	>20	60-80
Kreatinin-clearance/ Estimerat GFR <50 mL/min	>30	>90

Mätmetod: Anti-faktor Xa aktivitet.

Åtgärd vid allvarlig blödning (kliniska studier saknas):

- NovoSeven[®] 90-100 µg/kg, vid hjärnblödning
- Feiba[®] (factor eight inhibitor bypassing activity) (om tillgängligt) kan vara ett alternativ i dos 20-30 E/kg vid allvarlig blödning

Xarelto[®] (rivaroxaban). Selektiv, reversibel, peroral faktor Xa hämmare.

T_{1/2} är 5-9 timmar. Beroende av njurfunktion. Läkemedelseffekten kan finnas kvar ca 2 dygn.

Mätmetod: APTT, PK(INR).

Åtgärd vid allvarlig blödning om APTT är förlängd (specifik antidot saknas):

- NovoSeven[®] 90-100 µg/kg, vid hjärnblödning

Trombinhämmare

Pradaxa[®] (dabigatran). Specifik antidot saknas. Selektiv, reversibel, oral trombinhämmare. Prodrug med låg peroral tillgänglighet (6-8%). T_{1/2} ca 15 timmar och beroende av njurfunktion. Läkemedelseffekt kan finnas kvar 2-3 dygn.

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

Reversering vid allvarlig blödning och förlängt APTT (± PK(INR) (Kliniska studier saknas)):

- Protrombinkomplexkoncentrat (Confidex[®]/Ocplex[®]) 1 000 E
- NovoSeven[®] 90-100 µg/kg vid hjärnblödning

Novastan[®] (argatroban). Specifik antidot saknas. Selektiv, reversibel, intravenös trombinhämmare. T_{1/2} ca 52±16 min beroende av njurfunktion. Läkemedelseffekt kan finnas kvar i ca 5 timmar.

Åtgärd vid allvarlig blödning (kliniska studier saknas):

- NovoSeven[®] 90-100 µg/kg vid hjärnblödning

Angiox[®] (bivalirudin). Specifik antidot saknas. Selektiv, reversibel, intravenös trombinhämmare. T_{1/2} 25±12 min beroende av leverfunktion och till en mindre del av njurfunktion. Läkemedelseffekt kan finnas kvar i ca 3 timmar.

Åtgärd vid allvarlig blödning (kliniska studier saknas):

- NovoSeven[®] 90-100 µg/kg vid hjärnblödning

Trombocytfunktionshämmare

Cyklooxygenashämmare (Cox)

ASA (acetylsalicylsyra) T_{1/2} 20 min. Läkemedel finns kvar 3 timmar. Irreversibel hämning av Cox 1, kvarstår trombocyten livstid. Ej dosberoende effekt på trombocytfunktionen.

Tre dygn efter tablettintag finns nyproducerade trombocyter för acceptabel hemostas.

NSAID (nonsteroid antiinflammatory drugs). Reversibel Cox 1 och 2 hämning beroende av läkemedlets koncentration. Klinisk blödningsbenägenhet mindre uttalad än för ASA och ADP-receptorhämmare.

Selektiva Cox 2 hämmare påverkar inte trombocytfunktionen och berörs inte här.

NSAID med halveringstid 1-15 timmar. Läkemedel finns kvar 1-3 dygn

NSAID med halveringstid 4-5 dygn. Läkemedel finns kvar över 5 dygn

Behandling vid blödning, ASA och NSAID

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

Fosfodiesterashämmare

Persantin[®] (dipyridamol) hämmar adenosinupptag i blodceller och behöver inte reverseras. Medför inte ökad blödningsbenägenhet.

Pletal[®] (cilostazol) selektiv fosfodiesteras (PDE3)-hämmare T_{1/2} 11-13 timmar. Läkemedel finns kvar 2½ dygn. Antidot saknas. Dosberoende effekter: kärldilatation, hämmad trombocytaggregation. Måttlig blödningsriskökning. Potentierar andra trombocythämmare. Behandling vid blödning: Oklart. Octostim[®] i.v. eller s.c. 0,3 µg/kg kan prövas. Ges efter ev. trombocytttransfusion. Sämre effekt av Octostim[®] när det finns aktivt läkemedel kvar i blodet.

ADP-receptorhämmare (P2Y12) (irreversibla = kvarstår trombocyten livstid)

Clopidogrel[®], Plavix[®] (clopidogrel). T_{1/2} 10-15 timmar (aktiv metabolit). Läkemedel finns kvar 2½ dygn. Antidot saknas. 5 dygn efter sista tablett dosen kan tillräckligt antal trombocyter ha nyproducerats för hemostas.

Efient[®] (prasugrel). T_{1/2} 10-15 timmar (aktiv metabolit). Läkemedel finns kvar 3 dygn. Antidot saknas. 5-6 dygn efter sista tablett-dosen kan tillräckligt antal trombocyter ha nyproducerats för hemostas.

Tiklid[®] (tiklopedin). T_{1/2} 30-50 timmar. Läkemedel finns kvar 7 dygn. Antidot saknas. 10 dygn efter sista tablett-dosen kan eventuellt tillräckligt antal trombocyter ha nyproducerats för hemostas.

Behandling vid blödning – irreversibla ADP-receptorhämmare

Blödning under pågående behandling ofta svårbehandlad.

Trombocytttransfusion: Sämre effekt om aktivt läkemedel finns i cirkulationen. Doseringsförslag: 3-4 enheter om pågående behandling eller uppehåll högst 3 dygn. Dosen kan behöva upprepas. 2-3 enheter om uppehåll 3-5 dygn. Återhållsamhet med trombocytttransfusion om över 5 dygns uppehåll med clopidogrel eller prasugrel.

Octostim[®] i.v. eller s.c. 0,3 µg/kg som ges efter ev. trombocytttransfusion. Sämre effekt av Octostim[®] när det finns aktivt läkemedel kvar i blodet.

ADP-receptorhämmare (P2Y12) (reversibla, koncentrationsberoende effekt)

Brilinta (ticagrelor). T_{1/2} 8 timmar. Läkemedel kvar 2 dygn. Reversibel, ADP-receptorhämmning. Antidot saknas. Godkännande förväntas 2010.

Behandling vid blödning – reversibla ADP-receptorhämmare

Trombocytttransfusion. Sämre effekt om aktivt läkemedel finns i cirkulationen. Doseringsförslag: 3-4 enheter om pågående behandling eller uppehåll högst 2 dygn. Dosen kan behöva upprepas. 2-3 enheter om läkemedelsuppehåll minst 3 dygn.

Octostim[®] i.v. eller s.c. 0,3 µg/kg som kan ges efter ev. trombocytttransfusion. Sämre effekt av Octostim[®] när det finns aktivt läkemedel kvar i blodet.

Mätmetoder för värdering av trombocytfunktion

Anames och status ger information om patientens medicinering medför ökad blödningsbenägenhet eller inte. Blödningstidsbestämning ger inte tillförlitlig information. Det finns ingen validerad mätmetod för bedömning av blödningsrisk och blödningsbenägenhet p g a störd trombocytfunktion.

Kommentarer (K)

K 1

TRAUMA- OCH BLÖDNING- INDUCERAD KOAGULOPATI

En traumatisk koagulopati är komplex till sin natur 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 enzym-, komplement- och hormonsystem inklusive koagulations- och hemostassystemet och trombocythämning, vilket redan tidigt prognostiserar utfallet (1-6).

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) och APTT. Kombination av större trauma och chock leder till en aktivering och dysfunktion av anti- och prokoagulativa faktorer i det kapillära (och övriga) kärlendotelet (sammanlagd yta ca 7 000 m²) som vi inte kan överblicka. Koagulopatin och tillgängligheten av funktionella koagulationsfaktorer och trombocyter förvärras av vävnadshypoperfusion och endotelskada med konsumtion och proteolys av trombocyter och koagulationsfaktorer som följd.

Acidos påverkar koagulationen (7-8). 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 en förlängning av APTT/PK(INR) med 20% först vid pH 7,2 och neråt. Oavsett den exakta betydelsen av acidosis på koagulationen verkar den inte vara reversibel med enkel korrigerings av acidosen.

Hypotermi (8), syntetiska kolloida infusionslösningar (9-12) och i förekommande fall en hög alkoholkoncentration bidrar till en ökad fibrinolysaktivitet, dysfunktionella trombocyter och koagulationsfaktorer.

I en nyligen utgiven europeisk guideline ges direktiv för omhändertagande av blödning efter större trauma (13).

Initial behandling med kristalloida infusionslösningar och inträde av vätska från de extravasala rummen accentuerar utspädning av koagulationsproteiner.

Massiv transfusion med blodprodukter innehållande citrat kan leda till negativa effekter genom minskad tillgänglighet för joniserat kalcium, vilket är en nödvändig kofaktor för alla steg i koagulationsprocessen (9). Detta förvärras vid nedsatt leverfunktion.

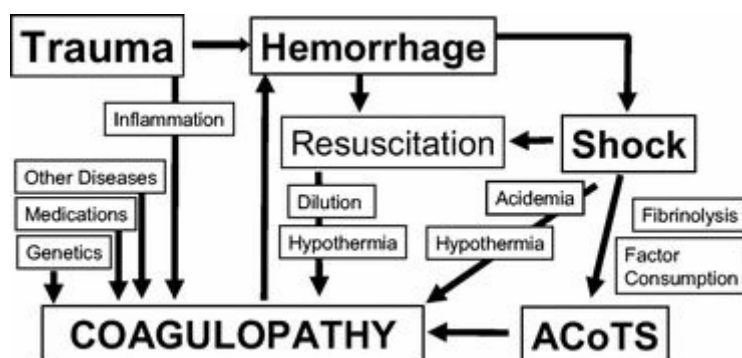
Intensiviteten i koagulationsrubningen och blödningen, speciellt intracerebralt, är svår att förutsäga och varierar beroende av trauma, förekomst av chock, individuella faktorer, pågående medicinering och det initiala omhändertagandet.

Utmärks av

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

Bidragande faktorer

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



Davenport RA, et al 2009 (9).

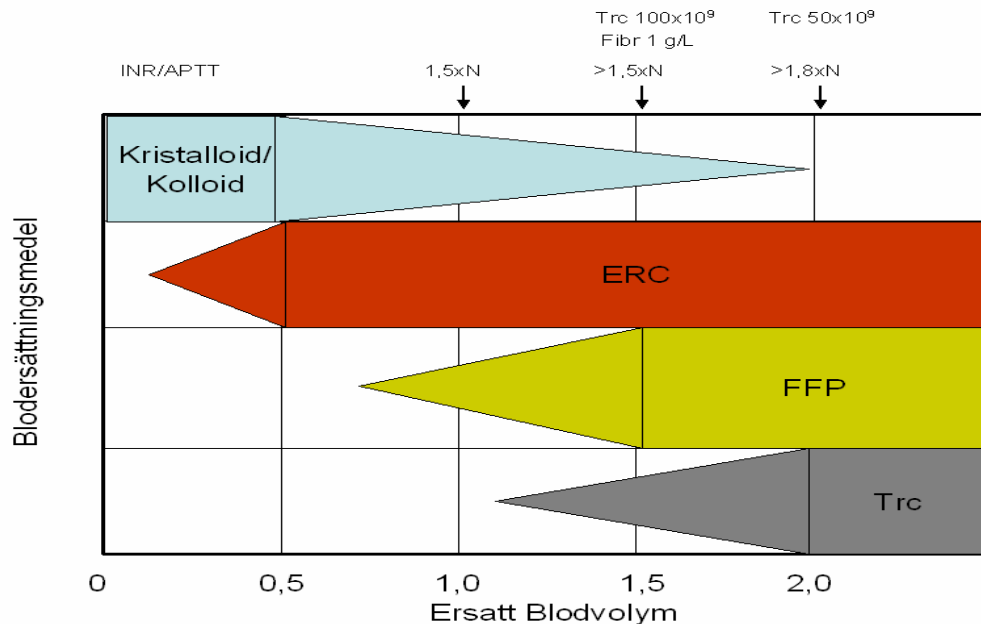
Även om kontrollerade studier saknas talar erfarenheter från flera traumacentra nu för att tidig behandling med plasma och trombocyter i kombination med erythrocyter i syfte att upprätthålla en normal nivå av koagulationsfaktorer och trombocyter minskar mortaliteten. Vid stora traumatiska blödningar bör en nära kontakt med blodcentral för att tillföra erythrocyter, plasma, trombocyter och fibrinogen i ett i förväg bestämt förhållande startas utan att invänta svar på traditionella screeningprov för koagulation (14-30).

Icke traumatisk större blödning

En massiv blödning, under kontrollerade former, utan föregående trauma och utan chock, t ex gastrointestinal blödning eller blödning i samband med större kirurgi leder sällan till en betydande konsumtion av koagulationsfaktorer, trombocyter och aktivering av andra enzymssystem i kroppen. Den är mer beroende av en successiv utspädning, hypotermi, pH,

joniserat kalcium, EVF, blodtryck (31), direkt inverkan på fibrinpolymerisering och trombocytfunktion av kolloider, individuella faktorer, pågående medicinering och den fibrinolysaktivering som kan inträffa vid en långtidsoperation.

Förväntade förändringar under pågående blödning som ersätts med enbart kristalloider och kolloider



Modifierat från Spahn DR Br J Anaest 2005, 95:(2), 130-9.

- Fibrinogenkoncentrationen sjunker successivt ner mot 1,0 g/L redan efter infusion motsvarande 1,5 blodvolym
- EVF sjunker successivt till 20-25%, PK(INR) och APTT stiger successivt till mer än 1,5 gånger utsprungsvärdet och trombocytantalet sjunker till ner mot $80 \times 10^9/L$ efter infusion motsvarande 1,5-2 blodvolym

För att i görligaste mån undvika blödning beroende av bristfällig hemostas rekommenderas att:

- ta tidig kontakt med blodcentral och påbörja transfusion med plasma och erythrocyter i förhållande 1:1 och en trombocyt enhet för var fjärde enhet blod och plasma vid pågående blödning motsvarande mer än 1-1,5 blodvolym
- antingen avvakta laboratoriesvar eller direkt tillföra 2-4 gram fibrinogen vid blödning >1 blodvolym
- överväga tranexamsyra och i vissa fall, med känd trombocythämning, Octostim[®]

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.

Koagulationsfaktor XIII, som behövs för ett stabilt fibrinätverk, har betydelse vid vissa former av allvarlig blödning peroperativt och efter trauma (32-33). Betydelsen av faktor XIII blir än mer märkbar vid låg fibrinogenkoncentration, trombocytfunktionsdefekt och

lågt trombocytantal. Vid låga värden (30-50% av det normala) blir fibrinet mer luckert och instabilt. Ännu saknas tillgängliga snabbtest för bestämning och allmänna rekommendationer. Faktor XIII-brist ger inte utslag i APTT, PK(INR) eller i fibrinogenkoncentration.

Tranexamsyra ger mortalitetsreduktion vid större trauma med allvarlig blödning (34-35).

K 2

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 med ca 20%, vilket resulterar i en fysiologisk anemi. En gravid kvinna kan förlora upp till 1 000 mL blod utan cirkulatorisk påverkan. Hemostasen förändras så att det finns mer substrat för fibrinbildning och en dämpad fibrinolys. De flesta koagulationsfaktorer ökar och endast faktor XI och XIII minskar under graviditet. Trombocytfunktionen är i stort oförändrad. Antitrombin och protein C är vanligtvis oförändrade, men protein S minskar med omkring 50%.

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

I slutet på graviditeten är blodflödet till livmodern och placenta optimerat och motsvarar 600-700 mL/min. Blödningen postpartum är vanligtvis arteriell och blir snabbt stor utan normal uteruskontraktion och hemostas. På 5 minuter kan frånvaro av normal uteruskontraktilitet medföra en blodförlust på cirka 3,5 L. Normal blödning vid vaginal förlossning är 600 mL och vid kejsarsnitt 1 000 mL.

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

Bedömning av blödning och hemostas

Det är av yttersta vikt att tidigt upptäcka en patologisk blödning vid förlossning eftersom den gravida kvinnan tål en större blödning innan patientens blodtryck sjunker och hon befinner sig i chock. Det är ofta svårt att hinna i fatt med transfusioner när kvinnan redan är i prechock-chocktillstånd. Patienten blir då lätt nedkyld och acidotisk, vilket ytterligare försämrar blodkoagulationen (36-39).

Vid stor blödning kontrolleras koagulationsförmågan med bedside-teknik, t ex tromboelastografi om metoden finns tillgänglig och man behärskar den. Fibrinogennivån

bör bestämmas tidigt i förloppet. En studie har visat att fibrinogennivån tidigt kan prediktera risken för stor blödning.

Om inte denna möjlighet finns så gör en visuell bedömning av blödningen; finns någon koagulationsförmåga i blodet? Vid kraftig fibrinolys eller allvarlig brist på koagulationsfaktorer, inklusive fibrinogen, kan blodet vara helt utan koagulationsförmåga. Detta ses inte sällan vid allvarlig blödning vid ex placentaavlossning. Observera dock att kvalitén på koaglet inte kan bedömas genom okular 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 timmars intervall.

Behandling

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

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

Farmakologisk uteruskontraerande behandling vid atonisk blödning

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

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

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

Syntocinon[®] 5 IE långsamt intravenöst (under 60 sekunder).
Kontraindikation: hjärtsjukdom.

Syntocinon[®] infusion 30-40 IE/500 mL isoton koksalt, initialt 120 mL/tim.
Kontraindikation: hjärtsjukdom.

Methergin[®] 0,2 mg (1 mL) ges intramuskulärt eller långsamt intravenöst under 1 minut och kan ges 4 gånger.
Kontraindikation: preeklampsi, hypertoni, obliterativ kärlsjukdom, allergi mot ergotaminpreparat.

Prostinfenem[®] 0,25 mg ges intramuskulärt, kan upprepas 8 gånger med 15 minuters intervall och kan ges samtidigt som oxytocininfusion pågår.
Kontraindikation: astma.

Cytotec[®] tablett 600 mg (3 tabletter à 200 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 timmar dock max 24 tim.

KAD skall alltid finnas vid ballongtamponad.

- **Kompressionssutur enligt B-Lynch**

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

- **Öppen/endovaskulär kärlkirurgisk behandling**

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

- **Hysterektomi** måste i undantagsfall tillgripas. Viktigt att fatta detta beslut i tid.

Transfusioner och behandling av hemostasrubbningar

Cyklokapron[®] 2 g långsamt i.v.

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 skall Cyklokapron[®] inte upprepas utan fibrinolysen som då föreligger är funktionell för att minska risk för multipel organsvikt.

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

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

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

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

NovoSeven[®] övervägs om ovan nämnda åtgärder inte har resulterat i minskad blödning.

NovoSeven[®] ges **0,1 mg/kg kroppsvikt i.v.** som bolusdos på 2-3 minuter. Om då ingen effekt inte lönt att upprepa.

För att optimera effekten av NovoSeven[®]:

Eftersträva:

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

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.

Octostim[®] ges vid blödning hos en del blödningssjuka patienter såsom von Willebrands sjukdom och trombocytopenier. Dessa har ofta då blödningsrisk kort inför förlossningen. Octostim[®] kan ha effekt på trombocytfunktionen vid uremi (39a), 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.

Trombosprofylax

Då blödningen är under kontroll är det viktigt att **trombosprofylax med lågmolekylärt heparin** insätts så snart som möjligt. Trombosprofylax inleds med låg dos lågmolekylärt heparin, ex dalteparin (Fragmin[®]) 2 500 enheter x 1-2, tinzaparin (Innohep[®]) 2 500 x 1-2 eller enoxaparin (Klexane[®]) 20 mg x 1-2 efter 6-12 h observationstid med stabilt Hb och normalisering av hemostasen (40-41). Full dos efter stabil 1-2-3 dygn.

K 3

BEHANDLINGSRIKTLINJER FÖR BARN

Introduktion

Den främsta orsaken till blödning hos barn är sekundärt till operativa ingrepp. På de flesta större och medel stora 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 tonsillektomeras att drabbas av blödningskomplikationer till tonsillektomi. Hur stor andel av dessa som drabbas av massiv blödning går inte att utläsa ur statistiken (42-43).

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 diagnostiserande 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 koagulationsrubbningar (44-45).

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 blödning är, men pulsen speglar hos barn även syresättningen där bradykardi uppträder tidigt vid nedsatt ventilation.

De normalvärden 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 (46).

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 (46-47). 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 (0,45-1,45)	0,98 (0,62-1,34)	0,90 (0,48-1,32)	0,91 (0,55-1,27)	1,03 (0,79-1,27)	0,90 (0,63-1,16)	0,77 (0,55-0,99)	1,06 (0,62-1,50)
VII (U/mL)	0,66 (0,28-1,04)	0,89 (0,35-1,43)	0,90 (0,42-1,38)	0,91 (0,39-1,43)	0,87 (0,47-1,27)	0,82 (0,55-1,16)	0,85 (0,52-1,20)	0,83 (0,58-1,15)	1,05 (0,67-1,43)
VIII (U/mL)	1,00 (0,50-1,78)	0,88 (0,50-1,54)	0,91 (0,50-1,57)	0,79 (0,50-1,25)	0,73 (0,50-1,09)	0,90 (0,59-1,42)	0,95 (0,58-1,32)	0,92 (0,53-1,31)	0,99 (0,50-1,49)
VWF (U/mL)	1,53 (0,50-2,87)	1,40 (0,50-2,54)	1,28 (0,50-2,46)	1,18 (0,50-2,06)	1,07 (0,50-1,97)	0,82 (0,60-1,20)	0,95 (0,44-1,44)	1,00 (0,46-1,53)	0,92 (0,50-1,58)
IX (U/mL)	0,53 (0,15-0,91)	0,53 (0,15-0,91)	0,51 (0,21-0,81)	0,67 (0,21-1,13)	0,86 (0,36-1,36)	0,73 (0,47-1,04)	0,75 (0,63-0,89)	0,82 (0,59-1,22)	1,09 (0,55-1,63)
X (U/mL)	0,40 (0,12-0,68)	0,49 (0,19-0,79)	0,59 (0,31-0,87)	0,71 (0,35-1,07)	0,78 (0,38-1,18)	0,88 (0,58-1,16)	0,75 (0,55-1,01)	0,79 (0,50-1,17)	1,06 (0,70-1,52)
XI (U/mL)	0,38 (0,10-0,66)	0,55 (0,23-0,87)	0,53 (0,27-0,79)	0,69 (0,41-0,97)	0,86 (0,49-1,34)	0,97 (0,56-1,50)	0,86 (0,52-1,20)	0,74 (0,50-0,97)	0,97 (0,67-1,27)
XII (U/mL)	0,53 (0,13-0,93)	0,47 (0,11-0,83)	0,49 (0,17-0,81)	0,67 (0,25-1,09)	0,77 (0,39-1,15)	0,93 (0,64-1,29)	0,92 (0,60-1,40)	0,81 (0,34-1,37)	1,08 (0,52-1,64)
XIII _A (U/mL)	0,79 (0,27-1,31)	0,94 (0,44-1,44)	0,93 (0,39-1,47)	1,04 (0,36-1,72)	1,04 (0,46-1,62)	1,08 (0,72-1,43)	1,09 (0,65-1,51)	0,99 (0,57-1,40)	1,05 (0,55-1,55)
XIII _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 (0,69-1,30)	1,01 (0,65-1,37)	0,93 (0,55-1,30)
HCH (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)

Normalvärden Tabellen anger normalvärden för fullgångna barn. Värdena är tagna från Andrew M. Development of the Hemostatic System in the Neonate and Young Infant. The American Journal of Pediatric Hematology/Oncology 1990;12(1):95-104; Andrew M. Maturation of the hemostatic system during childhood. Blood 1992;80:1998-2005.

*värden tagna från Monagle P. Developmental haemostasis. Tromb Haemost 2006;95:362-372.

[†] anger endast värden för åldern en månad till ett år och är tagna från P. Monagles artikel (se ovan).

Nyfödda

Koagulationssystemet hos nyfödda skiljer sig markant jämfört med det hos vuxna. Generellt har nyfödda lägre nivåer av koagulationsfaktorer. Detta kan delvis bero på en snabbare omsättning av koagulationsfaktorerna som t ex fibrinogen (48). När det gäller de K-vitaminberoende koagulationsfaktorerna II, VII, IX och X så ligger dessa ca 50% under en vuxen människas nivåer (49). När det gäller kontaktfaktorerna XI och XII så ligger dessa under 70% jämfört med vuxna nivåer. Faktor V, VIII, XIII och von Willebrandfaktorn (VWF) ligger å andra sidan 70% över vuxna nivåer (50). Faktor VIII och VWF sjunker sedan gradvis under de första 6 månaderna. Faktor VII är initialt lågt och ligger ungefär 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 (50-51).

Nivåerna av de antikoagulerande antitrombin, heparinkofaktor-II (HCII) och protein C är alla låga vid födseln. Protein S är totalt lägre hos barn men på 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 (52). Antitrombin normaliserar sig vid 3 månaders ålder medan HCII ligger över vuxna nivåer vid 6 månaders ålder. De övriga två ligger alltjämnt under vuxennivåer vid 6 månaders ålder och normaliseras inte förrän i vuxen ålder (53-54). 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 (55).

Det mer trubbigare värdet APTT ger utslag mot det mer lättblödande hållet med förlängda tider (51). PK(INR) ligger strax över vuxennivåer men normaliseras vid 1 månads ålder (56). 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 tromboelastografi-mätning använder man sig av helblod medan man vid mätning av APTT använder sig av plasma och därmed inte får med den cellulära delen av koagulationskaskaden (57).

Alfa 2-makroglobulin (α 2-M) har en känd antikoagulerande effekt men den fungerar även som en prokoagulator genom att hämma aktiverat protein C samt protein S när dessa ska komplexbinda sig. α 2-M är förhöjd med ca 50% vid födseln för att stiga till 100% från 3 månaders ålder ända upp till vuxen ålder (50, 54). Därmed är α 2-M det protein som skiljer sig mest i nivåer jämfört med övriga komponenter av koagulationen. Alfa 2-makroglobulins olika effekter i koagulationen har framförts som en del i förklaringen till att barn har ett mer balanserat koagulationssystem jämfört med vuxna (58).

Barn 1 till 16 år

Även efter de första 6 månaderna 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 (54). En senare studie där flera olika reagens användes har dock rapporterat att APTT verkar vara förlängt genom hela barnatiden oberoende av reagens (56). 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 (54, 56).

Plasmakoncentrationerna av fibrinogen, faktor VIII och VWF ligger alla inom normalvärdena som hos vuxna. Ett observandum är dock att normaldistributionen är mer utbredd jämfört med normaldistributionen hos vuxna (54).

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 (54, 56).

Tromboelastografi

Ett fåtal studier har publicerats för att validera tromboelastografi för användandet på barn och endast en studie har använt kaolin som reagens, d v s det reagens som är mest använt i Sverige. Ur den studien kunde man inte hitta någon skillnad hos barn och hos vuxna (59). Sammanfattningsvis är tromboelastografi inte en validerad mätmetod på barn.

Blodprodukter

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 alltför ofta 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 blodprodukter och även om nedanstående komplikationer förekommer ska blodprodukter 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.

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

Hypokalcemi

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

Citrattoxicitet

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

Hyperglykemi

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

Hypo-hyperkalemi

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

Vid transfusion understigande 60 mL/kg/min kommer den däremot att leda till en hypokalemi då erytrocyterna kommer att absorbera kaliumet i plasman. Därtill har man noterat att ca 50% av de patienter som erhållit stora mängder erytrocytkoncentrat 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 timmar för att förhindra en hyperkalemi.

Vävnadssoxygenering

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 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 timmar.

Trombocytopeni

Uppkommer till följd av utspädning och blödning gemensamt.

Hemolytisk transfusions reaktion vid nekrotiserande enterokolit (NEC)

I ett fåtal fall av NEC kan blodtransfusioner 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 timmar efter avslutad transfusion. Lungröntgenbilden visar bilaterala generella infiltrat och patienten lider av hypoxemi och dyspné. Även hypotension och takykardi är vanligt förekommande.

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

Transfusion Associated Circulatory Overload – TACO

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

Barn precis som vuxna kan drabbas men 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

Erythrocytkoncentrat

Ett barns blodvolym är 80 mL/kg (två 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.

Trombocyt koncentrat

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 eller hos patienter under pågående ECC-behandling.

Rekommenderad dos är 5-10 mL/kg.

Kryoprecipitat

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

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 *Översikt tillgängliga koagulationsfaktorkoncentrat*.

Kom ihåg att barn inte är små vuxna och det är starkt rekommenderat att ta kontakt med koagulationsjouren innan administration av faktorkoncentrat.

Fibrinogenkoncentrat (Haemocomplettan[®])

- 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:

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

Vikt i kg	Rekommenderad dos*
3,5 kg	206 mg
7 kg	412 mg
10 kg	588 mg
15 kg	882 mg
20 kg	1176 mg

Tabell 1 *Exempel på doser utifrån ovanstående ekvation. Aktuell fibrinogenkoncentration beräknad på 1,0 g/L och önskad fibrinogenkoncentration 2,0 g/L.

Antitrombin

- 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 barn är 1-2 timmar vilket är kortare än hos vuxna. Därför bör man överväga att upprepa dosen om blödningen inte har upphört efter en timme

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

- Allvarlig blödning 40-50 E/kg

Octostim[®]

- Octostim[®] 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 minuter eller 0,3 µg/kg som subkutan injektion
- Tranexamsyra 10-15 mg/kg i.v. bör ges samtidigt med Octostim[®] för att minska risken för ökad fibrinolys. Vid njurblödning bör dock inte tranexamsyra ges i kombination med Octostim[®] 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 (Ocplex[®], Confidex[®])

- 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 Ocplex[®] och Confidex[®] 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 E heparin. Om mer än en timme har förflutet sedan sista heparindos ger man istället 0,5 mg/100 E 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

K 4

ÖVRIGA ÅTGÄRDER VID ALLVARLIG BLÖDNING

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 lägre 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 korrigerings av acidosen (8, 10, 20, 23, 29).

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 kalciumkloridlösning. QT-tiden på EKG är förlängd vid kliniskt relevant hypokalcemi och kan vara vägledande för tillförsel av Ca^{2+} (8, 10).

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%, men påverkas sedan inte ytterligare vid EVF upp mot 70%.

Röda blodkroppar innehåller ADP som i sin tur är en väsentlig aktivator för trombocyter och i närvaro av röda blodkroppar ökar syntesen av tromboxan B₂ i trombocyter (20, 23, 29).

K 5

SAMTIDIG BEHANDLING MED ANTIKOAGULANTIA OCH TROMBOCYTHÄMMANDE LÄKEMEDEL

Allmänt

Risken med att avbryta pågående antitrombotisk behandling är i så gott som alla fall vida lägre än att fortsätta behandlingen med oförändrad eller lägre intensitet.

Den *årliga* risken för en tromboskomplikation utan warfarin eller annat antikoagulantia, hos en person med mekanisk hjärtklaffprotes, förmaksflimmer eller tidigare (>2 månader) venös trombos är som högst 10-15%.

I övriga fall av sekundär- eller primärprofylaktisk behandling med ASA och eller clopidogrel efter hjärtinfarkt, TIA eller stroke är risken lägre med en begränsad tids uppehåll. Varje fall får emellertid vägas för sig; om indikationen är stark och om behandlingen skall återupptas eller inte efter den akuta blödningen (60-69).

Patienter med stentbehandling

Patienter med nyligen (<3 månader) insatt stent i koronarartär och som i trombosprofylaktiskt syfte behandlas med clopidogrel, ASA och i vissa fall, vid dubbel indikation (samtidigt förmaksflimmer, mekanisk hjärtklaffprotes eller allvarlig venös trombosjukdom), även med warfarin utgör ett speciellt problem.

Risken för koronartrombos, ofta med fatal utgång efter stentning av *större* koronar-, karotis- eller annan artär (ven i vissa fall), är hög om trombocythämmande behandling avbryts. Hos patienter med stent i extrakardiella kärl, ven eller artär, kan risken med uppehåll med trombocythämmande medel vara lägre men fortfarande osäker vid nyligen anlagd stent i hals- och intracerebrala kärl. Samtidigt måste man, vid allvarlig blödning, försöka få en adekvat hemostas så snart som möjligt.

I första hand reverseras effekten av warfarin, i andra hand eller samtidigt motverkas effekten av clopidogrel/ASA *samtidigt* som man försöker få blödningsstopp med endoskopiska och i vissa fall med endovaskulära åtgärder.

Efter att blödningen avstannat och man försäkrat hemostas återtas behandlingen, i första hand med ASA.

K 6

ERSÄTTNING MED VÄTSKA

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

Att undvika väsketillförsel 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 (11-12, 70-74).

Erfarenheter från traumacentra talar för att tidigt substituera med blod och blodprodukter 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, det vill säga över 2-2,5 g/L. Flera centra substituerar därför tidigt med fibrinogenkoncentrat redan innan man har fått laboratorieresultat (som då är mer än en timme gamla) (20, 75-79).

K 7

BLODPRODUKTER

Allmänt om blodkomponenter

Flera rekommendationer och författningar avseende blodverksamhet finns utgivna (80-82).

Leukocytbefriad/reducerad blodkomponent innebär att blodkomponenten är filtrerad genom speciella leukocytfilter och innehåller $<1 \times 10^6$ leukocyter (i realiteten oftast mindre än 100 000 leukocyter). 2008 är cirka 85% av blodkomponenterna leukocytreducerade i Sverige. Majoriteten av regioner har infört universell leukocytreduktion på alla blodkomponenter, medan i några regioner måste det beställas specifikt när det är indicerat. Alla blodkomponenter är testade för HBsAg, anti-HIV, anti-HCV och lues.

”Male-only” plasma innebär att enbart plasma från manliga blodgivare används till transfusion. Anledningen är att TRALI kan orsakas av leukocytantikroppar i plasmarika blodkomponenter och kvinnliga blodgivare som varit gravida har i en relativt hög andel HLA-antikroppar eller andra leukocytantikroppar. 2008 var ca 40% av den plasma som lämnades ut till transfusion från manliga blodgivare. SD (Solvent Detergent)-plasma anses inte orsaka TRALI, sannolikt p g a av att den är poolad och därmed är varje specifik antikropp utspädd.

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

Tvättade blodkomponenter innebär att plasmaproteiner tvättats bort och den cellulära produkten (erythrocyter, trombocyter) suspenderats i koksalt. Indikation är allvarliga eller upprepade allergiska reaktioner.

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

Erythrocytkoncentrat

Innehåll: Erythrocyter suspenderade i näringslösning. Innehåller små mängder citrat.

Volym: 210-300 mL, varav erythrocyter 150-200 mL, plasma 10-20 mL, näringslösning 100 mL.

Hb >40 g/enhet i leukocytreducerade enheter, Hb >43 g/enhet i enheter som ej är leukocytreducerade, EVF 0,5-0,7. I leukocytreducerade/filtrerade enheter finns $<1 \times 10^6$ leukocyter/enhet.

Förvaras i blodkyl 2-6°C upp till 42 dygn.

Plasma

Innehåll: Plasma med tillsats av 63 mL citratlösning.

Volym: 210-280 mL. I leukocytreducerade/filtrerade/dubbelcentrifugerade enheter finns $<1 \times 10^6$ leukocyter/enhet.

Finns tillgängligt som färsk plasma, förvarad i blodkyl 2-6°C upp till 14 dagar. Innehåller reducerad nivå av labila koagulationsfaktorer, FVIII och faktor V, väsentligen stabila nivåer av övriga koagulationsfaktorer och hämmare. Kan lämnas ut direkt vid akut beställning. Färskfrost plasma (FFP) är infrost inom 8 timmar 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. Tar 30-45 min att tina och kan således inte tillhandahållas akut. Förvaras fryst upp till 3 år.

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

SD plasma (Octaplas[®])

SD-behandlad plasma innebär att produkten är patogen inaktiverad. Lipidklädda virus inaktiveras, produkten är dessutom NAT-testad (nucleic acid) 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 1 000 blodgivare och innehåller standardiserad och deklarerad koncentration av koagulationsfaktorer och hämmare. En viss förlust av koagulationsfaktorer sker i tillverkningen.

Riktlinjer för behandling

Se plasma.

Kryoprecipitat

Internationellt har kryoprecipitat en ökad användning i samband med massiva blödningar men finns normalt inte tillgängligt i Sverige (83).

Kryoprecipitat framställs genom att sakta tina färskfrusen plasma (FFP) vid 4-6°C. Precipitatet förvaras sedan nedfrost vid -30°C i en volym på ca 40 mL. Kryoprecipitat innehåller, jämfört med FFP, 2-3 gånger ökad koncentration av faktor XIII, 2-3 gånger så mycket faktor VIII, 4-6 gånger så mycket fibrinogen och von Willebrandfaktor.

Trombocytkoncentrat

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

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

Transfusionskomplikationer

Alla transfusionskomplikationer skall anmälas till blodcentralen. För utredning hänvisas till blodcentralen. Allvarliga komplikationer skall dessutom anmälas till Socialstyrelsen.

TRALI: akut andningspåverkan, hypoxi och röntgenologiska lungförändringar inom ett par timmar efter transfusion med blodkomponent som innehåller plasma. Incidensen är osäker, men storleksordningen 1/5 000 plasmatransfusioner anges. Reaktionen beror på att leukocytantikroppar i plasma reagerar med patientens granulocyter, granulocyterna aktiveras och fastnar i lungkapillärerna. Det är minskad risk för TRALI om plasma från manliga blodgivare eller SD-plasma används. TRALI kan orsakas även av cellulära produkter, men då via andra ej klarlagda mekanismer (84).

Symtom på TRALI

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

Symtomen inträder inom ett par timmar efter behandlingen med blodkomponentinnehållande plasma.

Tillståndet kan likna

- Anafylaktisk transfusionsrelated 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 timmar. Enstaka svåra fall har behandlats med ECMO, medan steroider och diuretika inte har haft någon säkerställd effekt.

För att 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 plasmakomponenten skickas med till blodcentralen.

Hemolytiska transfusionsreaktioner: Akut hemolytisk transfusionsreaktion är ovanlig men i de fall som sker är oftast orsakad av att ABO-oförenliga erythrocyter givits av misstag. Fördröjd hemolytisk transfusionsreaktion beror på immunantikroppar som inte påvisats i förenlighetsprövningen. I biverkningsregister är det visat att den vanligaste orsaken till biverkningar eller skador av blodprodukter är orsakad av mänskliga faktorer d v s att sjukvårdspersonal ger inkompatibelt blod.

Allergiska reaktioner: Den vanligaste transfusionskomplikationen är lindriga allergiska reaktioner, oftast orsakad av plasma eller plasmaproteiner i en cellulär blodkomponent. Anafylaktiska reaktioner är ovanliga (<1/100 000 transfusioner), men när det sker är de oftast orsakade av plasma.

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

Transfusionsöverförd bakteriell infektion: Högst risk vid transfusion av trombocyter som förvaras i rumstemperatur och därmed kan ev. bakterier växa till i komponenten.

TACO: volymsöverlastning, differentialdiagnos till TRALI.

AKUTA TRANSFUSIONER

Ett blodprov för blodgruppsbestämning och ett för förenlighetsprovning (BAS-test eller MG-test, tidigare kallat kors-test) ska tas från blodmottagaren. Proverna ska tas vid två separata tillfällen. I akuta fall får de tas vid samma tillfälle.

Om förenlighetsprovningen inte har godkänts får erythrocyter undantagsvis transfunderas efter beslut av den läkare som har ansvaret för hälso- och sjukvården av blodmottagaren. Beslutet ska dokumenteras (SOSFS 2009:29).

Vid akut blödning gäller följande val av blodgrupper:

Ingen blodgruppering finns. Blod lämnas ut enligt följande

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

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

	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- och RhD-identiskt blod lämnas ut.

Akuta transfusioner till barn <4 månader

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

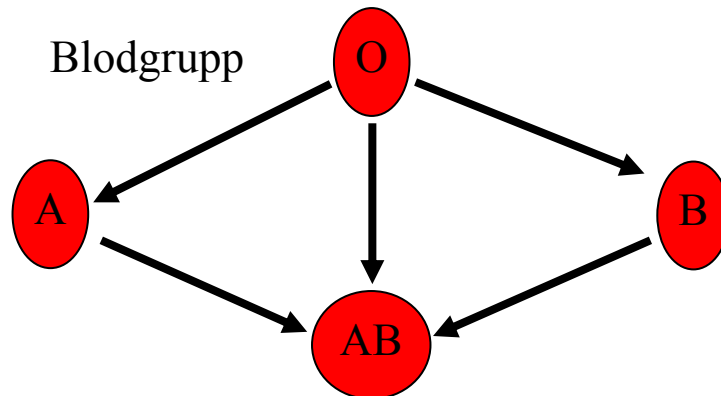
erythrocytenhet <7 dygn och plasma. Vid mindre transfusionsvolymer anses inte näringslösningen vara toxisk

Bra att känna till

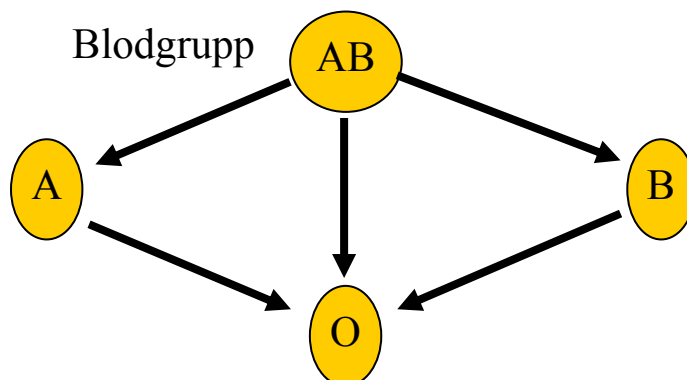
- En akut blodgruppering tar 10-15 minuter att utföra och registrera
- En fullständig blodgruppering tar ca 25 minuter att utföra
- Ett BAS-test tar ca 40 minuter att utföra
- Om patienten har erythrocytantikroppar ska MG (mottagar-/givartest) utföras. Det tar minst en timme. Kontakta blodcentralens läkare om det krävs akut blodtransfusion
- Vid alla blodcentraler skall det finnas en rutin för akut blodutlämning, som är förankrad hos klinikerna
- Vid utlämning av plasma och trombocyter krävs en blodgruppering men inte förenlighetsprovning

ABO-förenlig blodtransfusion

Vid transfusion av erythrocyter



Vid transfusion av plasma



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 OCH ÖVRIG PROVTAGNING

Traditionella screeningprov för koagulation och hemostas; APTT, PK(INR), TPK och fibrinogen kompletteras och ersätts nu i allt större omfattning i samband med massiv blödning av standardiserade behandlingsalgoritmer och bedside-metoder för PK(INR) och metodik att uppskatta global hemostas med viskoelastiska metoder som tromboelastograf (ROTEM/TEG).

Trombocyter (TPK-analys)

Allmänt

- Trombocyterna bildas från megakaryocyter i benmärgen
- Medellivslängd 5-7 dygn, d v s ca 20% ($20-30 \times 10^9/L$) nyproduceras dagligen
- Trombocyterna är nödvändiga för normal hemostas
- Referensvärde: $125-400 \times 10^9/L$
- Provtagning: EDTA rör

Rubbningar i trombocytfunktion

Trombocytopeni

- Sänkt trombocytantal
- Blödningsbenägenheten från speciellt slemhinnor och stick ökar successivt när trombocytantalet sjunker under $80 \times 10^9/L$
- Vid trombocytantal $<20 \times 10^9/L$ ökar risken för spontana blödningar och hjärnblödning
- Överväg möjligheten av immunologiskt utlöst trombocytopeni. För behandlingsrekommendationer vid allvarlig blödning se under avsnittet Reversering av antikoagulantia och trombocythämmande läkemedel.

Trombocyt dysfunktion

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

Trombocytdysfunktion i samband med läkemedel

- Trombocytttransfusion kan förbättra hemostasen om en patient är lättblödande vid operation till följd av medicineringsmedel med ASA, NSAID, SSRI och specifika trombocytreceptorhämmare som Plavix[®] (clopidogrel), Efiect[®] (prasugrel), Reopro[®] (abciximab) m fl. Effekt och dosering av trombocytkoncentrat beror på halveringstid för läkemedlen (se avsnittet om Reversering av antikoagulantia och trombocythämmande läkemedel)
- Trombocytttransfusion 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
- Reaktiv trombocytos behandlas vanligen inte men vid höga värden kan lågdos ASA övervägas till patienter som bedöms ha förhöjd arteriell trombosrisk. Evidensgrad för detta är dock låg
- 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 trombocytfunktionsdefekt, trots normalt/högt trombocytantal samtidigt som de är trombosbenägna

APTT

Allmänt

- Känsligheten för koagulationsfaktorer och antikoagulantia varierar med vilket reagens som användes vid det lokala laboratoriet (5 olika används i Sverige). Referensintervall för normalvärde (vanligen mellan 30 och 40 sekunder) och riktvärden för heparinbehandling etableras lokalt
- Koagulationstidsmätning i plasma med reagens som innehåller en utspädd fosfolipid (utan vävnadsfaktor - därav benämningen partiell) och koagulationsaktivator t ex kiselpartiklar
- APTT mäter den samlade aktiviteten av faktor II, V, VIII, IX, X, XI, XII och fibrinogen
- Provtagning: citratrör

Rubbnings

APTT förlängt

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

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

Kort APTT

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

Anti-faktor Xa aktivitet

Används för att mäta koncentrationen av framförallt lågmolekylärt heparin. Metoden är även användbar för att bestämma halten av fondaparinux (Arixtra[®]) om laboratoriet använder fondaparinux i sin standardkurva.

PK(INR)

Allmänt

- Provtagning: citratrör
- Referensvärde <1,2
- Koagulationstidsmätning med reagens som innehåller aktivator (tromboplastin) och bovin bristplasma som innehåller faktor V och fibrinogen, vilket gör att koagulationstiden enbart blir beroende av den samlade aktiviteten av de K-vitaminberoende koagulationsfaktorerna II, VII och X
- Sänkt aktivitet/brist på en eller flera av dessa höjer PK(INR)
- Närvaro av antikoagulantia som hämmar någon eller några av ovanstående faktorer

Rubbningar

Höga PK(INR)

- Hereditär brist: Faktor II, VII eller X. FVII-brist är vanligast. PK(INR) då ofta 1,3-1,5
- PK(INR) stiger vid nedsatt leverfunktion då produktionen av faktor II, VII och X sjunker

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.

Antitrombinnivån kan vara sänkt vid leverskada vilket inte är fallet vid K-vitaminbrist.

- PK(INR) stiger tidigt vid sepsis bl a p g a konsumtion av koagulationsfaktor VII
- PK(INR) stiger tidigt vid multitrauma och vid massiv blödning p g a

koagulationsaktivering med sänkt halt av koagulationsfaktorer (speciellt faktor VII) och utspädning

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

Låga PK(INR)

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

Fibrinogen

Allmänt

- Referensintervall 2-4 g/L (4-6 g/L vid graviditet)
- Provtagning rekommenderas vid allvarliga blödningstillstånd
- Observera att APTT undantagsvis kan vara normalt eller vid övre normalgräns trots fibrinogen <1 g/L
- Känslighet för dysfunktionellt fibrinogen kan variera med bestämningsmetod
- Vissa antikoagulantia framför allt av typ trombinhämmare kan påverka testmetoden och ge falskt lågt värde
- Provtagning: citratrör

Höga fibrinogennivåer >5 g/L

- Postoperativt, vid infektioner/inflammatoriska tillstånd och i samband med graviditet är det normalt med höga fibrinogennivåer. Initialt i samband med större trauma är ofta fibrinogenkoncentrationen hög. Behandlas ej, även om fibrinogen är >8 g/L

Antitrombin

Allmänt

- Referensintervall 0,8-1,2 kIE/L (80-120% enligt tidigare svarsrutin). Barn har samma referensvärde som vuxna från ca 6 månaders ålder
- Provtagning: citratrör

Rubbningar

Sänkt antitrombinnivå ger inte ökad blödningsbenägenhet.

PATIENTNÄRA METODER (BEDSIDE ELLER POINT OF CARE METODIK)

Activated Clotting Time (ACT)

Point of care (bedside), icke standardiserad metod för att i helblod bestämma höga koncentrationer av heparin, som överstiger känsligheten för APTT och bivaluridin (Angiox[®], trombinhämmare) i samband med hjärtkirurgi och PCI (percutan coronar intervention). Beroende på apparatur och testreagens varierar normalvärden mellan 70 och 180 sekunder. I samband med hjärtkirurgi kan önskvärda värden överstiga 400-500 sekunder medan värden mellan 200 och 300 sekunder eftersträvas vid PCI om heparin används.

PK(INR) och APTT

Olika instrument för patientnära mätning finns.

Trombelastografi (viskoelastiska mätmetoder)

Olika instrument för patientnära mätning finns, t ex ROTEM, TEG.

Trombocytfunktionsanalyser

Det finns ett fåtal patientnära analysinstrument för undersökning av läkemedelseffekter på trombocytfunktionen som är under klinisk utvärdering. Det finns i nuläget inget bästa patientnära instrument som utvärderats gällande trombocytfunktionsstörningar som medför ökad blödningsrisk- blödningsbenägenhet inför eller i samband med kirurgi.

LOKALHEMOSTATIKA

Inledning

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

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

1. Koagulationsaktiverande LH
 - a. Gelatin (protrombin, trombocyter) exempelvis Spongostan[®], Fibrillar[®] m fl.
Dessa preparat är vanligtvis derivat från djurriket
 - b. Oxiderad cellulosa (protrombin, trombocyter) exempelvis Surgicel[®]
2. Koagulationsfaktorbaserade preparat
 - a. Humant plasmaderiverat trombin, fibrinogen (Haemocomplettan[®]), FXIII (Fibrogammin[®]) och albumin; Tisseel[®]
 - b. Autologa koagulationsfaktorer; Vivostat[®]
3. Kombination av koagulationsfaktor och koagulationsaktiverande
 - a. Humant plasmaderiverat trombin, fibrinogen med equint gelatin; Tachosil[®].
 - b. Bovint 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. De kräver ingen preparation och kan lämnas kvar i sårhålan efter uppnådd hemostas. Dock är den kliniska effekten av dessa preparat tveksam vid större blödningar, dess plats är sannolikt bäst vid moderat sivande blödningar från raa sårtytor.

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

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

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

1. Produkter av animaliskt ursprung har en principiell risk för spridande av zoonoser. LH av humant ursprung medför en risk för spridning av kända (eller hittills okända) humanpatogener, då exempelvis fullständig virusinaktiveringen inte till fullo kan garanteras
2. Vid användandet av lokalhemostatika som innehåller någon koagulationsfaktor finns risk för immunologiska komplikationer med klinisk relevant antikroppsproduktion 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 medlet kan även tänkas förekomma

Diskussion

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

Lokalhemostatika skall alltid användas som adjuvant terapi.

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

Konklusion

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

ÖVERSIKT TILLGÄNGLIGA KOAGULATIONSFAKTOR- KONCENTRAT

Koagulationsfaktorkoncentrat

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

I Sverige finns koncentrat av koagulationsfaktorer:

- Faktor I; Fibrinogen
- Aktiverad FVIIa (rekombinant, ej plasmaderivat)
- Faktor VIII
- Von Willebrandfaktor
- Faktor IX
- Faktor XIII
- Faktor X
- Protrombinkomplex
- Aktiverat protrombinkomplexkoncentrat
- Antitrombinkoncentrat

Hereditär koagulationsfaktorbrist

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

Förvärvad koagulationsfaktorbrist

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

Fibrinogen

Allmänt

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

Orsaker till lågt fibrinogen

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

Preparat

- Haemocomplettan[®] CSL Behring (LICENS). Förpackning om 1 g

Bristtillstånd

Hereditär brist

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

Förvärvad brist (konsumtion/neysatt syntes)

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

Behandling

Indikation

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

Dosering

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

- Fibrinogen nivå >2,5 g/L eftersträvas vid akuta blödningar

Kontraindikation

- Känd överkänslighet mot fibrinogenkoncentrat

rFVIIa (NovoSeven[®])

Allmänt

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

Preparat

- NovoSeven[®] (Förpackningsstorlekar: 1,0 mg; 2,0 mg och 5,0 mg)

Behandling

- Hemofili A eller B med antikroppar som inte behandlas med Feiba[®]
- Hereditär FVII-brist
- Glanzmanns trombasteni med antikroppar mot trombocyter
- Massiv blödning (≥ 1 enhet erytrocytkoncentrat/10 kg kroppsvikt/timme) trots adekvat kirurgisk behandling, transfusion med övriga blodprodukter (plasma, trombocyter och fibrinogen), korrigerande av kroppstemperatur och pH samt tillförsel av adekvata mängder kalcium

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

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

Kontraindikationer

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

Von Willebrandfaktor + faktor VIII

Allmänt

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

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

Preparat

- Haemate[®] (CSL Behring), Wilate[®] (Octapharma). Plasmakoncentrat (von Willebrandfaktor + Faktor VIII)

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

Bristtillstånd

Hereditär brist

Von Willebrands sjukdom (mild-svår form).

Patienter som är utredda har blödningsriskkort – kontakta koagulationsjour.

Förvärvad brist

- Massivt transfunderade patienter med pågående blödning

Behandling

Indikationer

Hereditär brist

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

Förvärvad brist

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

Dosering

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

Kontraindikationer

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

Faktor VIII-koncentrat

Allmänt

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

Preparat

- Plasmabaserade
Immunate Baxter[®] (Baxter), Octanate[®] (Octapharma)
- Rekombinanta
Kogenate[®] Bayer (Bayer), Advate[®] (Baxter), Helixate[®] NexGen (CSL Behring), ReFacto AF[®] (Wyeth)

Bristtillstånd

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

Behandling

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

Dosering

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

Kontraindikationer

- Överkänslighetsreaktion mot valt preparat
- Antikroppar mot faktor VIII

Faktor IX-koncentrat

Allmänt

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

Preparat

- Plasmabaserade
Immunine[®] (Baxter), Nanotiv[®] (Octapharma), Mononine[®] (CSL Behring)
- Rekombinant
BeneFIX[®] (Baxter)

Bristtillstånd

Hereditär brist = hemofili B

Förvärvad brist = förvärvad hemofili B p g a antikropps bildning

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

Behandling

- Sker i samråd med koagulationsspecialist

Dosering

- Vid allvarlig blödning ges 60 E/kg och vid led/muskelblödningar ca 40 E/kg. Vid användning av BeneFIX[®] skall doserna ökas med 15%

Kontraindikationer

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

Faktor XIII-koncentrat

Allmänt

- Faktor XIII stabiliserar blodkoaglet och brist medför blödningsbenägenhet. Endast ett fåtal patienter med svår FXIII-brist finns i Sverige. De har substitutionsbehandling med faktor XIII-koncentrat. De skall 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 färskfrusen 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

- Fibrogammin® (CSL Behring LICENS)
- Rekombinant faktor XIII är under prövning

Bristtillstånd

Hereditär brist

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

Förvärvad brist

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

Behandling

- Sker i samråd med koagulationsspecialist

Indikationer

Hereditär brist

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

Förvärvad brist

- Om inte substitution med plasma räcker

Dosering

- Vid hereditär brist 500-1 000 E varannan vecka
- Vid förvärvad brist som inte orsakas av antikroppar mot FXIII. Optimal dosering osäker men 15-30 E/kg kroppsvikt har föreslagits

Kontraindikationer

- Känd överkänslighet eller antikroppar mot faktor XIII-koncentrat

Protrombinkomplexkoncentrat (PCC)

Allmänt

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

Preparat

- Oplex[®] 500 E (Octapharma)
- Confidex[®] 500 E (CSL Behring)

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-koncentratet Oplex[®] och Confidex[®] innehåller en liten mängd heparin vilket utgör en kontraindikation vid samtidig förekomst av HIT (heparininducerad trombocytopeni)

Dosering

Doseringsförslag vid reversering av warfarin (se avsnittet 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 skall ske i samråd med koagulationsspecialist

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

NovoSeven® har samma indikation – patienternas svar på respektive läkemedel varierar och undantagsvis kan en kombination vara mest effektiv.

Dosering

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

Kontraindikationer

- Överkänslighetsreaktion mot 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 månaders ålder.

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

Preparat

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

Bristtillstånd

Hereditär brist

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

Förvärvad brist

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

Behandling

Indikationer

Hereditär brist

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

Förvärvad brist

Allmänt avrådes 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/LMWH
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 skall ges för att uppnå 1,0 kIE/L?*
1,0 kIE – 0,3 kIE = 0,7 kIE x vikt i kg x 100 = dos som skall tillföras (d v s 4 900 IE vid 70 kg vikt). Dosen rundas av uppåt till närmaste tillgängliga förpackningsstorlek

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

ÖVRIGA HEMOSTATISKA LÄKEMEDEL

Octostim[®] (Desmopressin; DDAVP)

Allmänt

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

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

Preparat

- Octostim[®], inj. vätska 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 timmar)
- 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 timmar

Dosering

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

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
- Octostim[®] bör ej ges under graviditet
- Hjärt-kärlsjukdom, angina, hjärtinfarkt, nylig ischemisk stroke etc
- Patienter som har mycket problem med migrän (anfall kan utlösas)

Vitamin K (Fytomenadion (Konakion[®] Novum))

Allmänt

- Daglig tillförsel av 100-200 µg vitamin K behövs för att de K-vitaminberoende koagulationsfaktorerna II, VII, IX, X samt protein C och S skall 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

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 Konakion[®] Novum i.v.
(Protrombinkomplexpreparat behövs samtidigt)
Effekten börjar komma efter 4-6 timmar
- Vid warfarinbehandling för att elektivt sänka PK(INR)
Ges 2-3 mg (0,2-0,3 mL) Konakion[®] Novum av den i.v. lösningen i första hand peroralt

Fibrinolyshämmare

Tranexamsyra (Cyklokapron[®])

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

Allmänt

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

Preparat

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

Indikation

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

Dosering

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

Kontraindikation

- Blödningar i urinvägarna p g a risk för obstruerande koagelbildning

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

Aprotinin (Trasylol[®])

Hämmare av fibrinolytiska och andra proteaser. Tillgängligt på licens.

Protamin (Protaminsulfat-LEO Pharma[®])

För behandling av heparin/LMH överdosering/blödning

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

Indikation

- Överdoserings 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 timmar 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 = activate clotting time, 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
- $T_{1/2}$ för LMH är 4-5 timmar vid normal njurfunktion. Ev. ges enstaka protamindos vid allvarlig blödning inom tidsspannet 1-4 timmar efter fulldos s.c. LMH inj. Undvik protamin om >8 timmar 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 timmar ev flera gånger. Mät om möjligt APTT (ACT) före och efter. APTT- (ACT-) kontrollen görs för att undvika överdosering av protamin

Varning

Anafylaktiska reaktion: 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. Hess JR, Brohi K, Dutton RP, et al. The coagulopathy of trauma: a review of mechanisms. *J Trauma* 2008;65(4):748-54.
2. Shaz BH, Dente CJ, Harris RS, et al. Transfusion management of trauma patients. *Anesth Analg* 2009;108(6):1760-8.
3. Boffard KD, Choong PI, Kluger Y, et al. The treatment of bleeding is to stop the bleeding! Treatment of trauma-related hemorrhage. *Transfusion* 2009;49 Suppl 5:240S-7S.
4. Maegele M. Frequency, risk stratification and therapeutic management of acute post-traumatic coagulopathy. *Vox Sang* 2009;97(1):39-49.
5. 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.
6. Spinella PC, Holcomb JB. Resuscitation and transfusion principles for traumatic hemorrhagic shock. *Blood Rev* 2009;23(6):231-40.
7. Fries D, Innerhofer P, Schobersberger W. Time for changing coagulation management in trauma-related massive bleeding. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009;22(2):267-74.
8. 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.
9. Davenport R, Brohi K. Coagulopathy in trauma patients: importance of thrombocyte function? *Curr Opin Anaesthesiol* 2009;22(2):261-6.
10. 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.
11. Fenger-Eriksen C, Toennesen E, Ingerslev J, et al. Mechanisms of hydroxyethyl starch- induced dilutional coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2009; 7(7):1099-105.
12. Hiippala ST. Dextran and hydroxyethyl starch interfere with fibrinogen assays. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1995;6(8):743-6.
13. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, et al. Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline. *Critical Care* 2010;14:R52.
14. 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.
15. 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.
16. Liembruno G, Bennardello F, Lattanzio A, et al. Recommendations for the transfusion of plasma and platelets. *Blood Transfuse* 2009;7:132-50.
17. 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.
18. 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.
19. Reverberi R. Plasma, guidelines and evidence-based medicine. *Blood Transfus* 2008;6(1):3-5.
20. Gaarder C, Naess PA, Frischknecht Christensen E, et al. Scandinavian Guidelines - "The massively bleeding patient". *Scand J Surg* 2008;97(1):15-36.
21. 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.
22. Gerlach R, Krause M, Seifert V, et al. Hemostatic and hemorrhagic problems in neurosurgical patients. *Acta Neurochir* 2009;151(8):873-900.
23. Fraga GP, Bansal V, Coimbra R. Transfusion of blood products in trauma: an update *J Emerg Med* 2010;39(2):253-60.
24. 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.
25. 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.
26. Nunez TC, Cotton BA. Transfusion therapy in hemorrhagic shock. *Curr Opin Crit Care* 2009;15(6):536-41.
27. 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.

28. 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.
29. Sihler KC, Napolitano LM. Massive transfusion: new insights. *Chest* 2009;136(6):1654-67.
30. 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.
31. Spahn DR, Rossaint R. Coagulopathy and blood component transfusion in trauma. *Br J Anaesth* 2005;95(2):130-9.
32. Spahn DR, Asmis LM. Excessive perioperative bleeding: are fibrin monomers and factor XIII the missing link? *Anesthesiology* 2009;110(2):212-13.
33. Hsieh L, Nugent D. Factor XIII deficiency. *Haemophilia* 2008;14(6):1190-200.
34. 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.
35. Levy JH, Dutton RP, Hemphill JC 3rd, et al. Multidisciplinary approach to the challenge of hemostasis. *Anesth Analg* 2010;110(2):354-64.
36. Gallos G, Redai I, Smiley RM. The role of the anesthesiologist in management of obstetric hemorrhage. *Semin Perinatol* 2009;33(2):116-23.
37. Burtelow M, Riley E, Druzin M, et al. How we treat: management of life-threatening primary postpartum hemorrhage with a standardized massive transfusion protocol. *Transfusion* 2007;47(9):1564-72.
38. 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.
39. Shah M, Wright JD. Surgical intervention in the management of postpartum hemorrhage. *Semin Perinatol* 2009;33(2):109-15.
- 39a. Hedges SJ, Dehoney SB, Hooper JS, et al. Evidence-based treatment recommendations for uremic bleeding. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007;3(3):138-53.
40. 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.
41. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:381S-453S.
42. Socialstyrelsen. Patientregister. Socialstyrelsen, 2007.
43. Windfuhr JP, Schloendorff G, Baburi D, et al. Lethal outcome of post-tonsillectomy hemorrhage. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008;265(12):1527-34.
44. Rosling H. Gapminder foundation. [Online] www.gapminder.org.
45. Socialstyrelsen. Dödsorsaksstatistik. Socialstyrelsen, 2010.
46. Monagle P, Ignjatovic V, Savoia H. Hemostasis in neonates and children: Pitfalls and dilemmas. *Blood Rev* 2010;24(2):63-8.
47. 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.
48. Karitzky D. Fibrinogen turnover in the premature infant with and without idiopathic respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1971; 60:465-70.
49. Lane PA, Hathaway WE. Vitamin K in infancy. *J Pediatr* 1985;106:351-9.
50. 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.
51. Andrew M, Paes B, Milner R, et al. Development of the human coagulation system in the healthy premature infant 1988;72(5):1651-7.
52. Catrine A, Nilsson T. Antithrombin in infancy and childhood. *Acta Paediatr Scand* 1975;64(4):624-8.
53. 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.
54. Andrew M, Vegh P, Johnston M, et al. Maturation of the hemostatic system during childhood. *Blood* 1992; 80(8):1998-2005.
55. 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.
56. Monagle P, Barnes C, Ignjatovic V, et al. Developmental haemostasis. Impact for clinical haemostasis laboratories. *Tromb Haemost* 2006; 95(2):362-72.
57. Edwards RM. Parameters of thromboelastography in healthy newborns. *Am J Clin Pathol* 2008;130(1):99-102.
58. 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.
59. Chan KL, Summerhayes RG, Ignjatovic V, et al. Reference values for kaolin-activated thromboelastography in healthy children. *Anesth Analg* 2007;105(6):1610-3.

60. Profylax mot och reversering av blödning orsakad av antivitamin-K (AVK)-läkemedel – Behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket 2006:(17)1.
61. Eriksson B, Quinlan DJ, Weitz JI. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor Xa inhibitors in development. *Clin Pharmacokinet* 2009;48(1):1-22.
62. Crowther MA, Warkentin TE. Bleeding risk and the management of bleeding complications in patients undergoing anticoagulant therapy: focus on new anticoagulant agents. *Blood* 2008;111(10):4871-9.
63. Thachil J, Gatt A, Martlew V. Management of surgical patients receiving anticoagulation and antiplatelet agents. *Br J Surg* 2008;95(12):1437-48.
64. Siddique A, Butt M, Shantsila E, Lip H. New antiplatelet drugs: beyond aspirin and clopidogrel. *Int J Clin Pract* 2009;63(5):776-89.
65. Albaladejo P, Samama CM. Patients under anti-platelet therapy. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2010;24(1):41-50.
66. van Ryn J, Stangier J Haertter S, et al. Dabigatran etexilate-a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010;103(6):1116-27.
67. Garcia D, Libby E, Crowther MA. The new oral anticoagulants. *Blood* 2010;115(1):15-20.
68. Crowther MA, Warkentin TE. Managing bleeding in anticoagulated patients with a focus on novel therapeutic agents. *J Thromb Haemost* 2009;7 suppl 1:107-10.
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, Sörensen 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. Sörensen B, Bevan D. A critical evaluation of cryoprecipitate for replacement of fibrinogen. *Br J Haematol* 2010;149(6):834-43.
75. Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, et al. Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care* 2010;14(2):R52.
76. Ragaller M. What's new in Emergencies, Trauma and Shock? Coagulation is in the focus! *J Emerg Trauma Shock* 2010;3(1):1-3.
77. Innerhofer P, Kienast J. Principles of perioperative coagulopathy. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2010;24(1):1-14.
78. White NJ, Martin EJ, Brophy DF, et al. Coagulopathy and traumatic shock: characterizing hemostatic function during the critical period prior to fluid resuscitation. *Resuscitation* 2010;81(1):111-6.
79. Schöchl H, Forster L, Woidke R, et al. Use of rotation thromboelastometry (ROTEM) to achieve successful treatment of polytrauma with fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate. *Anaesthesia* 2010;65(2):199-203.
80. Behandling med plasma och Solvent/Detergent-behandlad plasma – ny rekommendation. Information från Läkemedelsverket 3:2010 (11-15).
81. Handbok för blodcentraler. Svensk förening för transfusionsmedicin. <http://www3.svls.se/sektioner/tr/>.
82. Blodverksamheten i Sverige 2009: omfattning, kvalitet och säkerhet. Svensk förening för transfusionsmedicin. <http://www3.svls.se/sektioner/tr/>.
83. 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.
84. Silliman CC, Ambruso DR, Boshkov LK. Transfusion-related acute lung injury. *Blood* 2005;105(6):2266-73.

MEDVERKANDE

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

Gruppen har bestått av:

Johanna Albert¹, Jan Astermark², Fariba Baghaei³, Erik Berntorp (ordförande)², Maria Bruzelius⁴, Lars Falk⁵, Margareta Hellgren⁶, Bengt-Åke Henriksson⁷, Andreas Hillarp², Jan Holst⁸, Nicholas Holthuis⁹, Anders Jeppsson¹⁰, Hans Johnsson¹¹, Vladimir Radulovic³, Ulf Schött¹², Lennart Stigendal³, Karin Strandberg², Peter Svensson², Lilian Tengborn², Agneta Taune Wikman¹³, Anna Ågren⁴, Jonas Åkeson¹⁴, Anders Östlund¹⁵.

1) Anestesi- och intensivvård, Danderyds sjukhus, Stockholm; 2) Koagulationscentrum, SUS, Malmö; 3) Koagulationscentrum, Sahlgrenska, Göteborg; 4) Koagulationscentrum, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm; 5) ECMO centrum, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm; 6) Obstetrikheten, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra, Göteborg; 7) CIVA, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg; 8) Kärkliniken, SUS, Malmö; 9) Transfusionsmedicin, Unilabs AB, Laboratoriemedicin, S:t Görans Sjukhus, Stockholm; 10) v/o Thoraxkirurgi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg; 11) Akutkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm; 12) Anestesi och intensivvård, SUS, Lund; 13) Transfusionsmedicin, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm; 14) Anestesi, SUS, Malmö; 15) Traumaenheten, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm.

APPENDIX

Blödning A B C D E

Fickformat litet

BLÖDNING

Tänk på **A B C D E** enligt ATLS-konceptet!

Vårdprogram finns på www.ssth.se

OMEDELBART

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

2010-11-01

PROVTAGNING

- Blodgruppering och förenlighetsprovning (BAS-test)

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

Upprepa provtagningen var 2-4 timme vid fortsatt blödning.

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

TRANSFUSIONSORDINATION

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

Fibrinogenkoncentrat: 2-4 g

Glöm ej kalcium. Cyklokapron: 2 g i.v.

KONTAKTA TIDIGT

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

Det är viktigt att vara med från början!

Fickformat stort

BLÖDNING

Tänk på **A B C D E** enligt ATLS-konceptet!

Vårdprogram finns på www.ssth.se

OMEDELBART

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

2010-11-01

PROVTAGNING

- Blodgruppering och förenlighetsprövning (BAS-test)

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

Upprepa provtagningen var 2-4 timme vid fortsatt blödning.

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

TRANSFUSIONSORDINATION

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

Fibrinogenkoncentrat: 2-4 g

Glöm ej kalcium. Cyklokapron: 2 g i.v.

KONTAKTA TIDIGT

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

Det är viktigt att vara med från början!

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