

p-3428 Blodsykdommer

Revidert: 28.08.2024
Anders Erik Astrup Dahm, Anne-Sophie von Krogh

Innhold

p-3428.1	Anemier	s.1	p-3428.5.3.	Blødning under behandling med vitamin K-antagonist	s.19
p-3428.1.1	Jernmangelanemi	s.3	1		
p-3428.1.2	Megaloblastisk anemi	s.5	p-3428.5.3.	Malabsorpsjonsutløste koagulasjonsdefekter	s.20
p-3428.1.2.1	Vitamin B-mangel	s.5	2		
p-3428.1.2.2	Folatmangel	s.7	p-3428.5.3.	Koagulasjonsdefekter ved leversykdom	s.20
1			3		
p-3428.1.3	Anemi av andre årsaker.....	s.8	p-3428.5.3.	Vitamin K-profylakse hos nyfødte	s.20
p-3428.1.3.1	Anemi ved kroniske sykdommer	s.8	4		
1			p-3428.5.4	Blødning under heparinbehandling	s.21
p-3428.1.3.2	Talassemi	s.8	p-3428.5.5	Blødning under behandling med direkte virkende perorale antikoagulantia (DOAK)	s.21
2					
p-3428.1.3.3	Aplastisk anemi	s.9	p-3428.5.6	Disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC)	s.22
3			p-3428.6	Tromboemboliske tilstander	s.23
p-3428.1.3.4	Hemolytisk anemi	s.10	p-3428.6.1	Venøs trombose	s.24
4			p-3428.6.1.	Dyp venetrombose (DVT)	s.24
p-3428.1.3.5	Anemi ved maligne sykdommer	s.10	1		
5			p-3428.6.1.	DVT på uvanlige steder.....	s.27
p-3428.1.3.6	Anemi ved kronisk nyresvikt	s.11	1.1		
6			p-3428.6.1.	Sekundærprofylakse mot venøs trombose	s.27
p-3428.2	Agranulocytose	s.11	1.2		
p-3428.3	Myeloproliferative sykdommer	s.12	p-3428.6.1.	Primærprofylakse mot DVT ved kirurgi og sykehusinnleggelse	s.28
p-3428.4	Blødningstilstander	s.13	1.3		
p-3428.4.1	Defekt blodplatefunksjon	s.13	p-3428.6.1.	Lungeembolisme (LE)	s.28
p-3428.4.2	Trombocytopeni	s.14	2		
p-3428.4.2.1	Immunologisk nedbrytning av blodplater	s.14	p-3428.6.1.	Venøs trombose i graviditeten	s.33
1			3		
p-3428.4.2.2	Trombocytopeni pga. nedsatt produksjon	s.16	p-3428.6.1.	Profylakse mot trombose i graviditet/fødsel/ puerperiet.....	s.35
2			3.1		
p-3428.5	Koagulasjonsdefekter	s.16	p-3428.6.2	Overflatisk tromboflebitt	s.37
p-3428.5.1	Hemofili A (faktor VIII mangel) og B (faktor IX mangel)	s.17	p-3428.6.3	Arteriell trombose	s.37
p-3428.5.2	Von Willebrand sykdom	s.18	p-3428.6.4	Trombose hos barn	s.37
p-3428.5.3	Ervervet mangel på vitamin-K avhengige koagulasjonsdefekter	s.19			

Aktuelle nettressurser

Norsk selskap for hematologi. [Handlingsprogram](#).
Generell veileder i pediatri. [9. Hematologi og onkologi](#).

p-3428.1. Anemier

Revidert: 28.08.2024
Sist endret: 04.09.2024

Kort oppsummering

- **Anemi**
 - *Voksne:* Hb < 13 g/dL hos menn og < 12 g/dL hos kvinner, barn og unge.
 - *Barn:* Hb < 11 g/dL etter 6 mnd. alder bør utredes.
 - *Gravide:* ref. verdi 1. trimester: Hb 11–13,5 g/dL, i 2. trimester: Hb 10–13 g/dL og 3. trimester: Hb 11–14 g/dL.
 - *Merk:* Enhet for hemoglobin varierer mellom land, se [Blodsykdommer Anemier \(T4.1\)](#), og definisjon av anemi varierer mellom laboratorier, institusjoner, organisasjoner og land.
 - Hb-fall innenfor normalområdet kan også være uttrykk for patologi. Aktuell Hb må derfor alltid relateres til pasientens tidligere Hb.
- **Diagnostikk:**
 - Anemi er gjerne et tidlig symptom på annen tilgrunnliggende sykdom som neoplasi (f.eks. ca. coli, myoma uteri), parenkymatøs eller endokrin svikt, ev. kronisk inflammasjon/infeksjon.

- Før oppstart behandling av anemi er det påkrevet med utredning for å utelukke til grunnliggende sykdom i andre organsystemer.
- Foruten dilusjonsanemi (hydremi), er anemi en følge av redusert produksjon, økt tap og/eller destruksjon av RBC.
- Anemi inndeles iht. MCV (ref. område 82-98 fL) i mikro-, normo- eller makrocytær anemi.
- **Hematologiske funn med ditto diagnostiske eksempler:**
 - MCV – jernmangelanemi, talassemi.
 - MCV – megaloblastanemier, retikulocytose, myelodysplastisk syndrom.
 - Retikulocytall – mangelsykdom eller beinmargssykdom.
 - Retikulocytall, LD og bilirubin mens haptoglobin – hemolytisk anemi.

Generelt

Referansegrensene for hemoglobinkonsentrasjonen varierer. Det er kjønnsforskjeller og sannsynligvis forskjeller mellom ulike etniske grupper. Generelt kan man anta at det hos voksne foreligger anemi ved en hemoglobin- (Hb-) konsentrasjon under 13 g/100 ml hos menn og under 12 g/100 ml hos kvinner. Blodverdiene hos barn må alltid sees i relasjon til alder. Barn med Hb under 11 g/100 ml etter 1/2 års alder bør utredes videre, og Hb-nivåer under 12 g/100 ml bør regnes som anemi hos barn og unge. Lavest Hb sees ved ca. 3 måneders alder, og voksne verdier oppnås først i puberteten.

Hb-verdien blir opptil 10 % lavere dersom pasienten ligger ved prøvetaking og påvirkes av hydreringsstatus. Det er viktig å være oppmerksom på at Hb for hvert enkelt individ varierer innenfor mye snevrere grenser enn for populasjonen som helhet. Derfor kan man ha anemi selv om Hb ligger innenfor referanseområdet. Et fall i Hb innenfor normalområdet kan også være uttrykk for sykdom. En tommelfingerregel kan være at et fall i Hb på > 2 g/100 mL bør undersøkes nærmere.

Under graviditet øker plasmavolumet med 40–60 %, omtrent dobbelt så mye som økningen av erytrocyttmassen. Resultatet er økt transportkapasitet for oksygen og karbondioksid, men redusert Hb-konsentrasjon.

Referanseverdiene for Hb-konsentrasjon i 1. trimester er 11–13,5 g/100 ml, i 2. trimester 10–13 g/100 ml og i 3. trimester 11–14 g/100 ml. Merk at det ikke finnes god dokumentasjon på at en lett anemi (Hb 9-11 g/100 ml) er til skade for foster eller mor.

Merk: Enhet for angivelse av hemoglobinkonsentrasjon varierer mellom land. F.eks. benytter Sverige, UK, Kanada mfl. gram/liter, mens bla. Danmark benytter SI-enheten millimol/liter (mM). Se Bain BJ. HemaSphere 2018 Tabell 2 doi: [10.1097/HS9.000000000000059](https://doi.org/10.1097/HS9.000000000000059). For konvertering: mM (SI) x 1,61 = g/100 ml.

Etiologi, klassifikasjon

Anemi kan skyldes blødning, hemolyse eller nedsatt/feilaktig produksjon av erytrocytter/hemoglobin. Mangel på jern, vitamin B12, folat eller vekstfaktoren erythropoietin fører til nedsatt hemoglobinsyntese. Ulike former for blod- og beinmargssykdommer kan gi hemolyse. Arvelige defekter kan føre til nedsatt eller feilaktig produksjon av hemoglobinmolekylet, f.eks. talassemier og sigdcelleanemi. Ofte er anemi et tegn på sykdom i andre organsystemer, og behandlingen må i så fall primært rettes mot grunnsykdommen (f.eks. kronisk infeksjon, inflammatorisk sykdom, malign sykdom og nyresvikt).

Symptomer

Anemi er i seg selv et spesifikt funn, og symptomatologien vil ofte være dominert av grunnlidelsen. Anemi gir mer uttalte symptomer hvis den oppstår raskt og hvis det samtidig foreligger hjerte-/lungesykdom. Generelle symptomer er blekhet, tretthet, hodepine, svimmelhet, kuldefølelse, redusert fysisk yteevne og hjertebank.

Diagnostikk

Følgende tre spørsmål må besvares:

- 1) Skyldes anemien blødning? Kvinner med store menstruasjonsblødninger over lengre tid utvikler ofte jernmangel. Hos disse kan korreksjon av anemien ved behandling med jern sikre diagnosen uten ytterligere utredning. Hos menn og eldre kvinner skal en alltid tenke på blødning fra gastrointestinaltraktus (ulcus, kreft) og ta flere prøver til undersøkelse av blod i avføringen samt tidlig tenke på henvisning til endoskopisk undersøkelse. Hvis slike pasienter har normalt kosthold, bør man vanligvis undersøke gastrointestinaltraktus selv om man ikke finner blod i avføringen. Husk at bruk av acetylsalisylsyre og ikke-steroid antiinflammatoriske midler kan være årsak til gastrointestinal blødning og anemi. Det samme gjelder antikoagulasjonsbehandling. Hos barn kan blødning komme fra et Meckels divertikkel.
- 2) Kan anemien skyldes andre sykdommer? Inflammatoriske sykdommer, revmatiske sykdommer, nyresvikt, leversykdommer, gastrointestinale sykdommer (ulcerøs kolitt, Crohns sykdom) og hypotyreose kan føre til anemi. Behandling av grunnsykdommen gir ofte korreksjon av anemien. Anemi ved infeksjon retter seg uten spesiell behandling når infeksjonen er overvunnet. Anemi ved kronisk nyresvikt kan skyldes mangel på erythropoietin foruten blodtap som følge av økt blødningstendens og blodtap i forbindelse med hemodialyse. Anemi hos barn kan også opptre forbigående, såkalt transitory erythropenia in childhood

(TEC) eller transitorisk erytropeni hos barn. Dette forekommer spesielt etter infeksjon med parvo B19 virus, men også etter andre virale infeksjoner.

- 3) Kan årsaken være blod- eller beinmargssykdom? Det må utredes om pasienten har symptomer eller tegn på:
- Jernmangelanemi
 - Megaloblastanemi
 - Hemolytisk anemi
 - Aplastisk anemi
 - Myelodysplastisk syndrom
 - Leukemi, lymfom eller myelomatose

Måling av erytrocyttindekser og retikulocytting foretas nå direkte og er nokså nøyaktig:

- MCV (mean corpuscular volume) (referanseområde: 80–100 fL)
- Retikulocytter (referanseområde: 30–95·10⁹/L)

Lav MCV (mikrocytose) taler for jernmangelanemi. For innvandrere fra middelhavsområdet, Nord-Afrika eller Sentral-Asia er talassemi en viktig differensialdiagnose. Det typiske funnet er lav MCV og normal til høy ferritin/jernstatus. Makrocytose (høy MCV) sees først og fremst ved megaloblastanemier, men også ved retikulocytose og ved alkoholisk leversykdom. Behandling med perorale cytostatika, spesielt hydroksyurea, gir som regel makrocytose. Makrocytær anemi hos eldre uten annen forklaring er ofte myelodysplastisk syndrom. Retikulocytting er lave til normale ved aplastisk anemi, og høye ved hemolytisk anemi og akutt blødning. LD og bilirubin er ofte forhøyet ved hemolytisk anemi, mens haptoglobin er redusert. Ved megaloblastanemi ses høy LD kombinert med et normalt eller lavt retikulocytting som følge av intramedullær hemolyse.

p-3428.1.1. Jernmangelanemi

Revidert: 28.08.2024

Kort oppsummering

- **Diagnostikk:** Viktig å utelukke malign grunnsykdom før behandling f.eks. tykktarmskreft med aktuelle tumormarkører. Lav transferrinmetning (forholdet mellom fastende jern og TIBC), lav ferritin, ev. forhøyet løselig transferrinreseptor.
- **Behandling:** Tilførsel av peroralt jern. Starte med en lav dose for å unngå bivirkninger.
- **Jernmangel hos gravide:** Gravide bør i første trimester få tilbud om måling av ferritin i serum for vurdering av jernstatus. Jern bør gis ved ferritin < 70 µg/L, se nedenfor for detaljer.

Generelt

I utviklingen av jernmangel er det tre stadier:

- 1) Reduserte/tomme jernlagre (ferritin).
- 2) Jernbegrenset erytropoese med biokjemiske tegn (høyt nivå av transferrinreseptor, lav transferrinmetning) til jernmangel i røde blodceller, men Hb fortsatt normal
- 3) Jernmangelanemi med redusert Hb

Jerndepoter utgjør hos friske menn ca. 800–1000 mg og er hovedsakelig lokalisert i leverceller og retikuloendoteliale celler i beinmarg, lever og milt. Jerndepotene er mindre, mer variable og noen ganger fraværende hos barn og menstruerende kvinner. Jerntapet fra mage-tarm-kanal, hud og urinveier utgjør ca. 1 mg/døgn hos en voksen mann på ca. 70 kg. Det regulære jerntap hos en voksen kvinne på ca. 55 kg er ca. 0,8 mg/døgn. I tillegg tapes ca. 0,6 mg/døgn ved menstruasjonen. De interindividuelle variasjonene er store.

Jernopptaket varierer med individets jernstatus og med kostens jerninnhold og sammensetning. Jern i kosten forekommer som hemjern fra animalske næringsmidler (ca. 10 %), og som ikke-hemjern fra vegetabiliske og animalske næringsmidler. Hemjern absorberes mer effektivt enn ikke-hemjern. Absorpsjonen av hemjern påvirkes lite av kostens sammensetning, mens absorpsjonen av ikke-hemjern stimuleres av vitamin C og hemmes av garvesyre i kaffe og fytinsyre i kornprodukter. Etter opptak inn i tarmcellen lagres noe jern som ferritin, mens det meste eksporteres ut i blodbanen for videre transport til andre målceller, særlig til umodne blodceller i beinmargen. Utskillelse av jern fra tarmcellene styres av en rekke ulike proteiner. Leveren lager bl.a. hepcidin som ved å binde seg til ferroportin i tarmcellens cellemembran reduserer utskillelsen av jern til blodbanen. Både syntesen av ferritin samt aktiviteten til de ulike proteinene som deltar i utskilling og transport av jern reguleres på gennivå. Både kostholdskomponenter og sykdom, f.eks. betennelsestilstander, kan påvirke slik regulering.

Anbefalt daglig jerntilførsel i kosten er 5–18 mg avhengig av alder og kjønn. Dette dekkes av vanlig norsk kosthold som inneholder ca. 5 mg per 1000 kcal (4200 kJ), av dette absorberes ca. 10 %. Ved jernmangel øker absorpsjonen 15–20 %, hvilket dekker det daglige jernbehovet for de fleste mennesker. Kostholdsundersøkelser hos fertile norske kvinner har vist mediant jerninntak på 8,0–11,4 mg/døgn. Det gjennomsnittlige jerninntak hos postmenopausale kvinner er 9,4 mg/døgn. Risikogrupper, se nedenfor.

Kjøtt, fisk og fjærkre har høyt innhold av hemjern og virker dessuten fremmede på opptak av ikke-hemjern. De viktigste jernkildene ut fra kostholdsundersøkelser er korn og kornvarer (30–35 %), kjøtt, blod og innmat (ca. 20 %), frukt, bær, poteter og grønnsaker (20–22 %). Askorbinsyre fremmer jernabsorpsjonen, dels ved å omdanne 3-verdig jern til 2-verdig, dels ved å inngå i forbindelser som gjør jern stabilt ved alkalisk pH. Noen organiske syrer som sitronsyre virker fremmede, mens garvesyre i te, fytat i korn og karbonater og fosfater virker hemmende på absorpsjonen av ikke-hemjern. Hos barn kan jernmangelanemi forekomme ved et inntak på mer enn 600 ml melk per dag.

Generell jernberiking av mat brukes ikke i Norge.

Etiologi

Blodtap. Ventrikkelopererte og pasienter med tarmsykdom (obs. cøliaki) og de som har fått utført fedmeoperasjon (bariatrisk kirurgi) kan ha redusert jernopptak. Lavt kaloriinntak (små barn, eldre, personer som slanker seg), ensidig kosthold (vegetarianere, eldre) eller høyt jernbehov (ungdom i vekst, blodgivere, kvinner i fertil alder).

Symptomer

Nedsatt fysisk yteevne ved jernmangelanemi. Muligens er dette også tilfelle ved jernmangel uten anemi. Jernmangel hos gravide er assosiert med lav fødselsvekt, prematuritet og økt perinatal mortalitet. Immunapparatets funksjon kan muligens nedsettes. Et viktig spørsmål, som foreløpig ikke er avklart, er om jernmangel kan virke inn på cerebrale funksjoner som konsentrasjonsevne, læreevne, skoleprestasjoner, humør og velbefinnende, spesielt hos barn.

Diagnostikk

Jernstatus kan avklares ved måling av transferrin (eller TIBC = «total iron binding capacity», som er transferrinets evne til å binde jern), jern (fastende) og ferritin i serum. I praksis bestemmes jernreservene best og enklest ved måling av ferritin. Hos en anemisk pasient er ferritin under 12 µg/L diagnostisk og under 20 µg/L overveiende sannsynlig for jernmangel. Ferritinverdien øker inntil 3–5 ganger ved betennelsestilstander og leversykdom, og enda høyere verdier kan sees ved kreftsykdom. Ferritin øker også med alderen. Normalt ferritin utelukker derfor ikke jernmangel. Nedsatt transferrinmetning (serum-jern under 15 % av TIBC) kan også brukes som kriterium på jernmangel med mindre TIBC er lav, som ved betennelser og maligne sykdommer. Siden både transferrin og ferritin påvirkes av akutt fase og betennelse er det lurt å samtidig vurdere CRP. Økt konsentrasjon av løselig transferrinreseptor i serum er en sensitiv indikator på jernmangel og påvirkes lite av akuttfasereaksjon og betennelse, men er også en generell indikator på økt erytropoese.

Ved jernmangel viser blodutstryk mikrocytose, hypokromasi og anisopoikilocytose. Ved talassemi er erytrocyttene også små og bleke, men det sees vanligvis flere blinkceller (target cells). Jernparameterene er normale/økte ved talassemi, og anemien korrigeres ikke ved jerntilførsel. Det er galt å gi jern til pasienter med talassemi hvis det ikke er sikker jernmangelanemi. Personer med talassemi har lett for å få jernavleiring og det kan være vanskelig å gjennomføre venesection grunnet anemi. Beskrives nærmere under T4.1.3 Anemi av andre årsaker.

Behandling

Før man starter behandling av jernmangelanemi, må man ha funnet en forklaring på hvordan den har oppstått. Korreksjon av jernmangel ved å øke kostens innhold av jern tar lang tid, rask korreksjon forutsetter ekstra tilførsel av jern. I de aller fleste tilfellene kommer man til målet med peroralt jern. For å unngå bivirkninger kan det være fornuftig å starte med en beskjeden dose. Noen studier tyder på at dosering av jern peroralt annenhver dag er minst like effektivt som hver dag. Se L4.1.1 Jernmedikamenter.

Jerndepotene fylles samtidig med korreksjon av anemien. Når jernmangelen er fjernet, reduseres absorpsjonen av jern, og relativt lite oppnås ved fortsatt behandling. Transfusjonsbehandling er meget sjelden indisert. Jerntabletter bør tas på tom mage, helst om kvelden, gjerne med litt juice/vitamin C.

Profylakse (gravide og jernmangel)

Det har kommet nye nasjonale retningslinjer for jerntilskudd i svangerskapet som anbefaler selektiv jerntilskudd:

Gravide bør i første trimester få tilbud om måling av serumferritin for vurdering av jernstatus.

Ut i fra måleresultatene bør følgende råd gis:

- 1) Serumferritin over 70 µg/L: Tilskudd ikke nødvendig
- 2) Serumferritin 30–70 µg/L: Tilskudd av 40 mg jern per dag fra uke 18–20 og ut svangerskapet
- 3) Serumferritin under 30 µg/L: Tilskudd av 60 mg jern per dag fra uke 18–20 og ut svangerskapet.

Serumferritin måles før utgangen av uke 15. I fravær av serumferritinmåling anbefales alle gravide tilskudd av 40 mg jern per dag fra uke 18–20 og ut svangerskapet.

Forsiktighet bør utvises hos gravide som har eller kan mistenkes å ha ikke-transfusjonskrevende talassemi. Disse pasientene har lett for å få jernavleiring og kan være vanskelige å tappe i ettertid pga lav Hb. Hos disse bør ferritin måles månedlig og jerntilskuddet avsluttes hvis ferritin kommer over 70 µg/L.

Referanse: Nasjonal faglig retningslinje for svangerskapsomsorgen, Helsedirektoratet, Juni 2018. <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/svangerskapsomsorgen> (søkedato: 19. juni 2018)

Profylakse (premature barn)

For tidlig fødte barn (premature) har nedsatte jernreserver, og uten jerntilskudd kan det utvikle seg en alvorlig jernmangelanemi. Med premature menes her barn med fødselsvekt < 2500 gram. Doseringen av jern til premature barn er ikke evidensbasert. Vanlig praksis i Norge er å starte forsiktig 0,25 ml Neo-Fer x 2 daglig, med gradvis økning til 0,5 ml x 2 i løpet av noen dager. Denne dosen skal gis helt til 12 måneders alder. Det er ikke avklart om man bør starte tidligere med jerntilskudd, og man vet heller ikke om de aller minste, f.eks. de ekstremt premature (fødselsvekt < 1000 gram), bør ha en annerledes dosering enn den gitt over.

Legemiddelomtaler og preparater

L4.1.1 Jernmedikamenter

Aktuelle nettressurser

- Generell veileder i pediatri. 9.2.1 [Jernmangelanemi](#).
- Norsk gynekologisk forening. Veileder i fødselshjelp 2020. Anemi og graviditet.

p-3428.1.2. Megaloblastisk anemi

p-3428.1.2.1. Vitamin B12-mangel

Revidert: 28.08.2024

Kort oppsummering

- **Diagnostikk:** Mistenke vitamin B12-mangel ved makrocytære anemier, uklare nevropatier, uklare nevropsykiatriske problemer og demenstilstander, spesielt hos eldre. Pasienter med abdominalsymptomer og vitamin B12-mangel bør få utført endoskopi fordi pernisiøs anemi er forbundet med økt forekomst av polypper, dysplasier og karsinomer. Vitamin B12-mangel kan skyldes andre tilstander som Crohns sykdom og cøliaki. Metformin kan gi lavt vitamin B12. P-piller kan gi falskt lave vitamin B12-verdier.
- **Behandling:**
 - a) Ved ukomplisert vitamin B12-mangel: Behepan tablett 2 mg daglig i en måned, deretter 1 mg daglig.
 - b) Ved alvorlig vitamin B12-mangel: Injeksjon med cyanokobalamin, cyanokobalamin-tanninkompleks eller hydroksokobalamin (1 mg daglig i.m. i 5 dager), deretter Behepan tablett 2 mg daglig i en måned, så 1 mg daglig.

Generelt

Vitamin B12 mangel kan ha flere årsaker. Pasienter med mangel på vitamin B12 (=kobalamin) får megaloblastisk anemi og/eller nevropati. Ubehandlet kan B12 mangel føre til alvorlig beinmargssvikt og/eller nevrologiske og/eller psykiatriske symptomer. Hos voksne er anbefalt inntak av vitamin B12 minimum 1,0–2,5 µg/dag. Vanlig norsk kost inneholder vesentlig større mengder enn dette. Det antas at ca 1% av inntaket av vitamin B12 absorberes uavhengig av intrinsisk faktor. Vitamin B12 depotene er på 1000–6000 µg og dekker behovet i 2–5 år. Vitamin B12 kan ikke syntetiseres i kroppen og må tilføres i kosten (egg, melkeprodukter, kjøtt og fisk er hovedkilder).

Vitamin B12-mangel fører til nedsatt DNA syntese med konsekvenser for hematopoese, slimhinner og spermiogenese. Vitamin B12 er koenzym i syntesen av homocystein og metylmalonat til henholdsvis metionin og suksinyl CoA som er viktige ledd i DNA syntese og myelinlipidstoffskiftet i nervevev.

Etiologi

Vi skiller mellom pernisiøs anemi og andre årsaker til vitamin B12 mangel. Pernisiøs anemi er en autoimmun sykdom med påvisning av parietalcelleantistoff og antistoff mot intrinsisk faktor. De har oftest en atrofisk gastritt og opphør av produksjonen av intrinsisk faktor som er nødvendig for absorpsjon av vitamin B12. Sykdommen sees ofte sammen med andre autoimmune tilstander, og det er en viss genetisk disposisjon. Andre årsaker til vitamin B12-mangel er ventrikkell-operasjoner, andre gastritter, bruk av protonpumpehemmere, metformin, Mb. Crohn, cøliaki, tarmparasitten *Giardia lamblia*, Mb. Whipple og Imerslund-Gräsbeck syndrom. Dietetisk mangel er sjelden, men kan sees hos grupper med spesielle kostvaner (f.eks. vegetarianere), eller hos personer med dårlig kosthold som f.eks. rusmisbrukere eller psykiatriske pasienter.

Epidemiologi

Det er usikkert hvor hyppig vitamin B12-mangel forekommer, og prevalenstill varierer mye. Vi har ikke aktuelle tall fra Norge, men i USA er det antatt at ca 1% av eldre har mangel. Tilstanden er svært sjelden hos barn.

Symptomer og funn

Slimhinneforandringer (glossitt) og hypospermi, endringer i hematopoesen med makrocytose, ev. pancytopeni. Anemisymptomer, nevrologiske og nevropsykiatriske symptomer. Symmetriske parestesier distalt i ekstremitetene eller bakstrengsaffeksjoner av ryggmargen med svekket vibrasjonssans og leddsans forekommer. Nevropsykiatriske symptomer og demens kan være forårsaket av kobalaminmangel uten at det foreligger anemi.

Diagnostikk

De klassiske tegn på pernisiøs anemi er makrocytose (MCV > 100), hypersegmenterte nøytrofile granulocytter (> 5 segmenter), høy LD, megaloblastisk beinmarg, påvisning av antistoffer mot intrinsisk faktor og/eller parietalceller.

Utgangspunktet for diagnostikken er symptomer som kan skyldes vitamin B12-mangel, dvs. makrocytære anemier, uklare nevropatier, uklare nevropsykiatriske problemer og demenstilstander, spesielt hos eldre. Nedsatt konsentrasjon av vitamin B12 i serum er fortsatt vanligvis en forutsetning for å stille diagnosen vitamin B12-mangel. Serumverdien av vitamin B12 i nedre referanseområde kan representere en gråson med hensyn på klinisk signifikant vitaminmangel. Med normale hematologiske parametere for øvrig er det mulighet for at lavt vitamin B12 ikke representerer noen reell mangeltilstand. På den annen side er det ved normal vitamin B12 også mulig å overse en intracellulær mangel som kan manifestere seg ved nevrologiske og nevropsykiatriske symptomer allerede før de hematologiske prøvene blir patologiske.

Vitamin B12-mangel fører til opphopning av metylmalonat og homocystein, som kan måles i serum. Homocystein kan øke ved en rekke tilstander og har i dag ingen entydig rolle i diagnostikken av vitamin B12-mangel. Ved s-vitamin B12 (kobalamin)-nivå i gråsonen (ca. 100–250 pmol/l, laboratorieavhengig) utføres metylmalonatundersøkelse. Metylmalonat er mer spesifikk enn homocystein ved at det bare er nyresvikt i tillegg til vitamin B12-mangel som gir betydelig forhøyede verdier. Metylmalonat innenfor referanseintervallet utelukker med nesten 100 % sikkerhet funksjonell vitamin B12-mangel.

Ved sterkt forhøyet metylmalonatverdi ($> ca. 0,75 \mu\text{mol/l}$) iverksettes vitamin B12-behandling. Ved moderat forhøyede verdier (ca. 0,26–0,75 $\mu\text{mol/l}$) gjentas analysen etter noen måneder. Bare et mindretall av disse pasientene viser seg ved oppfølging å ha en reell vitamin B12-mangel. Reduksjon på 50 % av forhøyet utgangsverdi for metylmalonat som svar på vitamin B12-behandling kan tale for intracellulær vitamin B12-behandling og kan høye den diagnostiske presisjonen.

Grundig klinisk vurdering av pasienten er viktig for å påvise bakenforliggende årsak til mangeltilstanden. Pasienter med abdominalsymptomer bør få utført endoskopi fordi pernisiøs anemi er forbundet med økt forekomst av polypper, dysplasier og karsinomer. Vitamin B12-mangel kan skyldes andre tilstander som Crohns sykdom, og tyntarmsbiopsi kan være aktuelt for å utelukke cøliaki.

Kvinner som bruker p-piller kan ha falskt lave vitamin B12 verdier. I disse tilfellene vil metylmalonatverdien være normal og vitamin B12 nivåene vil normalisere seg ca 1 måned etter seponering av p-pillen.

Behandling

Behandling av vitamin B12-mangel med uttalt megaloblastær anemi eller alvorlig nevrologi:

- **Vitamin B12-injeksjoner**, 1 mg intramuskulært daglig i fem dager, deretter:
 - ?!) Peroral behandling 2 mg x 1 i én måned og deretter vedlikeholdsbehandling med 1 mg daglig.
 - ?!) Nevrologiske symptomer: 1 mg intramuskulært ukentlig til symptombedring.
- **Kontrollér** Hb, retikulocytter og ev. MMA etter ca. 2 uker; revurder diagnosen ved manglende retikulocytose og/eller manglende fall i MMA. Kontroller vitamin B12, Hb, MCV/MCH, folat og ferritin etter 2-3 måneder. Anemi bør være normalisert, men reversering av nevrologiske symptomer kan ta opptil

6 måneder. Hvis behov for livslang terapi: Effekten av vitamin B12-substitusjon bør følges årlig med kontroll av Hb, MCV/MCH og vitamin B12, eventuelt med tillegg av MMA/homocystein.

Behandling av vitamin B12-mangel uten alvorlige symptomer.

- **Vitamin B12-tabletter** 1–2 mg x 1 i én måned og deretter vedlikeholdsbehandling med 1 mg daglig. Hvis mangelen skyldes mangelfullt kosthold alene, kan man gi vitamin B12 i lavere doser, for eksempel TrioBe® 1 tablett x 1 (inneholder 0,5 mg vitamin B12 i tillegg til folat- og vitamin B6), eller kosttilskudd som inneholder 6–9 µg vitamin B12 hvis mangelen er subklinisk.
- **Kontrollér** vitamin B12, Hb, MCV/MCH, folat og ferritin etter 2–3 måneder. Tegn på vitamin B12-mangel bør være normalisert. Hvis behov for livslang terapi: Effekten av vitamin B12-mangel bør følges årlig med kontroll av Hb, MCV/MCH og vitamin B12, eventuelt med tillegg av MMA/homocystein

Aktuelle nettressurser

Norsk selskap for hematologi. [Handlingsprogram](#)

Norsk selskap for hematologi. Handlingsprogram. Utredning og behandling av vitamin B12-mangel hos voksne. 2. utgave februar 2022.

Legemiddelomtaler og preparater

L4.1.2.1 Vitamin B12, Cyanokobalamin, hydroksokobalamin

p-3428.1.2.2. Folatmangel

Revidert: 28.08.2024

Kort oppsummering

- **Diagnostikk:** folatnivå i serum, men nivået kan være normalt ved megaloblastisk anemi forårsaket av folsyremangel. Homocystein er en sensitiv, men ikke spesifikk indikator på tidlig eller lavgradig folsyremangel.
- **Behandling:** Folsyre 1–2 mg × 3 ved folatmangel. Behandling av grunnsykdommen, f.eks. cøliaki. Profylakse til fertile kvinner: 0,4 mg/dag før befruktning og i 1. trimester (4 mg daglig ved økt risiko for nevrerdefekt). Ved visse antiepileptika: 4 mg daglig. Ved sigdcelleanemi: 5 mg daglig. (Folsan, fås på godkjeningsfritak). Ved metotreksatbehandling av revmatiske sykdommer: 1 mg daglig unntatt dagen man tar metotreksat.

Generelt

Folat, alias vitamin B9, er viktig for normal funksjon av metioninsyklus der homocystein omdannes til metionin, og i produksjon av metyldonoren S-adenosylmetionin, som donerer sin metylgruppe til mange substrater, f.eks. DNA, hormoner, proteiner, neurotransmittere og membranfosfolipider. Folsyre er en syntetisk form for folat, og blir brukt i kosttilskudd og i berikning av mat og drikke fordi det er mer stabilt og absorberes bedre enn naturlige folater. I kroppen blir folsyre redusert, metylert og frigjort til sirkulasjonen.

Studier har vist at utilstrekkelig inntak av folsyre hos gravide kvinner kan øke risikoen for medfødte misdannelser (spesielt nevrerdefekter) hos fosteret. Utilstrekkelig inntak kan kanskje også øke risikoen for hjerte- og karsykdommer og muligens enkelte kreftformer. Påvist mangel som resulterer i homocysteinøkning er en markør for øket risiko for CVD, men substitusjon forebygget ikke sekundære hendelser i alle homocysteinstudiene m Vit B12 og folat på begynnelsen av 2000 tallet (NORvit mm).

Voksnes gjennomsnittsbehov av absorbert folsyre er 0,05–0,1 mg/døgn. Biotilgjengeligheten av folsyre fra et blandet kosthold er ca. 50 %. Behovet for folsyre er økt i perioder med økt vekst, under graviditet og amming og ved enkelte sykdommer, f.eks. infeksjoner. Gjeldende norsk ernæringsanbefaling tilrår 0,3 mg folsyre/døgn, men for kvinner i fertil alder som har barneønske, gravide og ammende bør inntaket være 0,4 mg folsyre/døgn. Grønne grønnsaker, rødbeter, rød paprika, nøtter, tørre bønner, lever, blåbær, appelsin, appelsinjuice og banan er relativt rike på folsyre.

Etiologi

Mangel på folat som følge av mangelfullt kosthold er sjelden i Norge unntatt hos alkoholikere og gamle. Malabsorpsjon (cøliaki) er viktigste årsak til folatmangel, og diagnostikken bør i første rekke rettes mot tynntarmen. Økt behov foreligger ved graviditet, amming, ved sykdommer som tyreotoksikose, hemolytisk anemi og sigdcelle-anemi. Langvarig medikasjon med antiepileptika, fentiaziner, trisykliske antidepressiva, metotreksat, trimetoprim og perorale antikonsepsjonsmidler kan gi folatmangel.

Symptomer

Som ved pernisiøs anemi. Nevrologiske/nevropsykiatriske symptomer er sjeldne og ikke så alvorlige som ved vitamin B12-mangel.

Diagnostikk

Påvisning av folatmangel er vanskelig da analysemetodene for folat i blod, serum og erytrocytter ikke er tilstrekkelig standardiserte. Selv om lavt folatnivå i plasma/serum er et av de første målbare tegn på folatmangel, har 20–25 % av pasientene med klart definert megaloblastisk anemi forårsaket av folatmangel kun svakt reduserte eller normale folatnivåer. Det er betydelig overlapp mellom friske personer og personer med klare mangeltilstander. S-folat fluktuerer med variasjoner av inntaket. E-folat er en bedre indikator på vevs nivået, men analysemetodene er ikke tilstrekkelig nøyaktige, slik at s-folat benyttes i praksis. Homocystein er en sensitiv, men ikke spesifikk indikator på tidlig eller lavgradig folatmangel.

Behandling

Behandling av grunnsykdommen, f.eks. cøliaki. Tilførsel av folsyre ved påvist mangel, 5 mg daglig i 4 måneder. Kostholdsrådgivning til kvinner i fertil alder. Folsyretilskudd på 0,4 mg/døgn til kvinner som planlegger graviditet siste måned før befruktning og i svangerskapets første trimester. Randomiserte studier har vist at folsyretilskudd til fertile kvinner reduserer forekomst av nevrerdefekter hos fosteret. Folsyretilskudd kan forsinke diagnosen av vitamin B12-mangel gjennom å maskere anemien med irreversible nevrologiske skader til følge. Siden B12-mangel oftest finnes hos eldre, er problemet mindre aktuelt hos gravide. Det er ikke grunnlag for advarsel mot folsyretilskudd ved mistanke om kreftsykdom.

Legemiddelomtaler og preparater

L4.1.2.2 Folsyre

L4.1.2.3 Folsyre, cyanokobalamin, pyridoksin

p-3428.1.3. Anemi av andre årsaker

p-3428.1.3.1. Anemi ved kroniske sykdommer

Revidert: 28.08.2024

Generelt

Anemi er hyppig forekommende ved kroniske inflammatoriske sykdommer (f.eks. kronisk leddgikt, inflammatoriske tarmsykdommer, nyresvikt, hypothyreose og kreft) og infeksjoner (kalles sekundær anemi). Anemien er oftest normokrom, normocytær, men kan være lett mikrocytær og hypokrom fordi makrofagene ikke frigjør tilstrekkelig jern til erytropoesen. Lave verdier for s-jern og transferrinmetning er karakteristisk. Anemien er oftest i nivå 8–11 g/100 ml. Presisjon i diagnostikk av sekundære anemier kan økes ved måling av løselig transferrinreseptor.

Etiologi

Patogenesis er oftest ukjent. Kanskje spiller en kombinasjon av en noe redusert erytropoese pga. cytokinpåvirkning og en lett forkortet levetid for erytrocyttene en rolle.

Behandling

Det mest effektive er å behandle den underliggende tilstanden, hvis mulig. Erytrocyttransfusjon er sjelden nødvendig. Tilførsel av jern har ikke effekt. Erytropoietin kan ha effekt f.eks. ved kreft dersom den endogene produksjon er utilstrekkelig i forhold til anemien, men behandlingen er kostbar.

Legemiddelomtaler og preparater

L4.1.3 Erytropoietin og derivater

p-3428.1.3.2. Talassemi

Revidert: 28.08.2024

Generelt

Anemi ved talassemi er nå vanlig i Norge pga. økt innvandring og er en hyppig tilstand i middelhavslandene og i et belte som strekker seg østover via Midtøsten og Pakistan til Sørøst-Asia. Videre er alfa-talassemi vanlig i Afrika sør for Sahara. Alle leger i Norge må forvente å møte på asymptomatiske talassemi pasienter som ikke selv er klar over at de er bærere av talassemimutasjoner. Disse pasientene kan ha lett mikrocytær anemi. Serum-

jern er vanligvis normalt eller høyt, transferrin normalt og ferritin normalt eller høyt. Disse pasientene tenderer til å akkumulere jern og skal ikke behandles med jern, med mindre de samtidig har sikker jernmangel. Talassemiene skyldes et stort antall forskjellige mutasjoner som medfører defekt syntese av alfa- eller betakjeden i det humane hemoglobin. Morfologi av røde blodlegemer ved talassemia minor er som ved jernmangel. I forhold til grad av anemi er det imidlertid ofte mer uttalt mikrocytose og mange blinkceller. Beta-talassemi kan bekreftes ved elektroforese av hemoglobin. Alfa-talassemi har normalt mønster ved denne undersøkelsen og må støttes av typiske funn, eksklusjon av andre årsaker, mutasjonsanalyser og familieanamnese. PCR-undersøkelse av de vanligste mutasjonene ved både alfa- og betatalassemi er nå tilgjengelig ved flere laboratorier i Norge.

Aktuelle nettressurser – barn

Pediatriveiledere: Generell veileder Hematologi og onkologi - Anemier [9.2.5 Hemoglobinsykdommer](#)

p-3428.1.3.3. Aplastisk anemi

Revidert: 28.08.2024

Kort oppsummering

- **Diagnostikk:** Normocytær anemi, granulocytopeni, trombocytopeni (i tidlige stadier av aplastisk anemi kan en eller to cellelinjer være spesielt sterkt redusert). Beinmargsbiopsi (cellefattig beinmarg).
- **Behandling:** Vurdere *legemidler som årsak*: for eksempel cytotoksika, NSAID, DMARD, antibakterielle midler, antiepileptika, psykofarmaka, antidiabetika. *Støttebehandling* av anemi, infeksjoner og blødningstendens. *Legemiddelbehandling*: Immunsuppressiv behandling, spesialistoppgave. *Stamcelletransplantasjon* hos utvalgte pasienter. Ev. glukokortikoider i høye doser hos barn.

Generelt

Aplastisk anemi er en sjelden sykdom med en insidens på 2,4/million per år med median alder 60 år og 75% 5 års overlevelse som er høyest hos de unge og avtagende med økende alder. Aplastisk anemi karakteriseres av pancytopeni (normocytær anemi, granulocytopeni, trombocytopeni) og cellefattig beinmarg hvor hematopoetisk vev er erstattet av fettvev. Beinmargsundersøkelsen bør alltid omfatte biopsi. I tidlige stadier av aplastisk anemi kan en eller to cellelinjer være spesielt sterkt redusert med lavt antall av enten erytrocytter, granulocytter eller trombocytter. Cytopenier kan ellers ha en rekke andre årsaker, som megaloblastanemi og myelodysplastisk syndrom. Hvis pasienten har splenomegali, er hårcelleleukemi en aktuell differensialdiagnose. Grad og varighet av nøytropenien er den viktigste prognostiske faktoren.

Etiologi

Etiologien er dårlig kjent, men cirka 60 % regnes som autoimmunt betinget, hovedsakelig fordi anti-immun behandling har god effekt. Legemidler eller kjemikalier bør alltid mistenkes som årsak. De vanligste legemidlene: cytotoksika, NSAID (indometacin), DMARD (gullsalter, penicillamin), antibakterielle midler (sulfonamider, kloramfenikol o.a.), antiepileptika (karbamazepin o.a.), psykofarmaka (klorpromazin o.a.), antidiabetika (glibenklamid), men man bør undersøke alle medikamenter som pasienten bruker. Risikoen ved noen av de nevnte legemidlene er liten sett i forhold til den utstrakte bruken av disse.

Behandling

- 1) **Stamcelletransplantasjon:** Ved alvorlig aplastisk anemi (Hb under 8 g/100 ml, granulocytter under 0,5109/1, trombocytter under 20109/1) hos pasienter under 40 år bør HLA-typing utføres snarest. Stamcelletransplantasjon er god behandling når det foreligger HLA-forlikelig søskendonor. Hos yngre pasienter må risikoen for transplantasjonsrelatert dødelighet og kronisk transplantat-mot-vert-sykdom veies opp mot risiko for tilbakefall og for senere utvikling av klonal beinmargssykdom ved immunsuppressiv behandling.
- 2) **Støttebehandling:** Anemien behandles med transfusjoner, infeksjoner med antibakterielle midler og blødningstendens med trombocyttransfusjoner. De siste blir oftest ineffektive etter en tid pga. alloimmunisering. Denne risikoen reduseres ved å gi filtrerte blodprodukter. I dag er alle cellulære blodprodukter filtrert. Hvis trombocytantistoffer utvikles, må en be om forlikelige blodplater. Det må vises tilbakeholdenhet med transfusjon av blodkomponenter til pasienter som er aktuelle for stamcelletransplantasjon.
- 3) **Legemiddelbehandling**
 - a) Immunsuppressiv behandling med kombinasjon av antitymocyttglobulin (L18.4.2 Antitymocytt immunglobulin (kanin - rATG)) fra hest eller kanin og ciklosporin samt steroider gir respons hos ca. 70 % av pasientene med alvorlig aplastisk anemi. Dette er behandling som bør utføres ved spesialavdeling.
 - b) Anabole steroider kan være aktuelt som et alternativ hvor andre behandlingsformer ikke fører til målet. Disse kan gi effekt spesielt på erytropoesen
 - c) Glukokortikoider i høye doser kan være effektivt hos barn

p-3428.1.3.4. Hemolytisk anemi

Revidert: 28.08.2024

Generelt

Hemolytisk anemi defineres som forkortet levetid av røde blodceller. Hemolyse kan kompenseres ved mangedobling av erytropoesen, men gir anemi når denne kompensasjonen ikke strekker til. Hemolytisk sykdom bør mistenkes ved anemi, ikterus og retikulocytose. Forhøyet LD og bilirubin kombinert med lavt/ikke målbart haptoglobin støtter diagnosen. Autoimmun hemolytisk anemi diagnostiseres ved blant annet direkte antiglobulintest (DAT) som påviser at de røde cellene er dekket av autoantistoffer. Hemolyse pga. kuldeagglutininere kan forekomme.

Etiologi

Praktiske inndelinger som har betydning for utredning og behandling er autoimmun/ikke autoimmun hemolytisk anemi og ekstra- vaskulær/intravaskulær hemolyse. Autoimmun hemolytisk anemi kan være forårsaket av varmeantistoffer eller kuldeantistoffer som behandles forskjellig. Hemolytisk anemi kan være arvelig selv om den først erkjennes i voksen alder (hereditær sfærocytose, hemoglobinopater, enzymdefekter). Arvelig hemolytiske tilstander gir heller ikke alltid anemi. Hemolytisk anemi kan sees ved en rekke sykdommer (kronisk lymfatisk leukemi, lymfomer, SLE), enkelte infeksjoner (malaria), mikroangiopatisk hemolytisk anemi (hemolytisk uremisk syndrom og trombotisk trombocytopenisk purpura) og enkelte legemidler (metyldopa, dapson), samt ved stor milt (hypersplenisme).

Behandling

Utredning og behandling er ofte komplisert og bør skje i barneavdeling eller indremedisinsk/hematologisk avdeling. Behandlingsalternativene avhenger av ev. grunn sykdom og kan innebære bruk av glukokortikoider, immunsuppresjon samt splenektomi. Bruk av spesifikke antistoffer mot overflateantigenet CD20 på lymfocytene er utprøvede behandling.

Aktuelle nettressurser – barn

Pediatriveiledere: Generell veileder Hematologi og onkologi - Anemier [9.2.5 Hemoglobinsykdommer](#)

p-3428.1.3.5. Anemi ved maligne sykdommer

Revidert: 28.08.2024

Generelt

Anemi kan være et viktig diagnostisk holdepunkt for malign sykdom. Ved solide tumores er denne oftest av moderat grad så lenge kreftsykdommen er begrenset, men kan være uttalt ved langtkommen kreft. Anemi er en forventet bivirkning av mange kreftbehandlinger, men kreftpasienter kan også ha mangeltilstander som gir anemi, noe som er lett å overse.

Behandling

Ved kreft er anemi ofte uttalt, og som støttebehandling er det aktuelt å gi:

- Jernpreparat, ved påvist jernmangel
- Vitamin B12, depotpreparat f.eks. 1 mg intramuskulært hver 4. uke, ved påvist B12-mangel
- Transfusjoner av erytrocytter ved behov
- Epoetin (erythropoietin) eller darbepoetin kan vurderes til kreftpasienter med anemi som mottar ikke-kurativ kjemoterapi, men anbefales vanligvis ikke til palliative pasienter som ikke behandles med kjemoterapi. Forutsetning for optimal effekt er påvisning av inadekvat endogen erythropoietinproduksjon i forhold til grad av anemi

Aktuelle nettressurser

Nord-amerikanske retningslinjer for ESA behandling hos kreftpasienter: Bohlius J, Bohlke K, et. al. Management of cancer-associated anemia with erythropoiesis-stimulating agents: ASCO/ASH clinical practice guideline update. Blood Adv. 2019 Apr 23;3(8):1197-1210. doi: 10.1182/bloodadvances.2018030387. PMID: [30971397](#); PMID: [PMC6482353](#).

p-3428.1.3.6. Anemi ved kronisk nyresvikt

Revidert: 28.08.2024

Generelt

Se T13.4.3 Kronisk nyresykdom.

Anemi hos nyresviktspasienter i kronisk dialysebehandling kan bli alvorlig som følge av mangel på erythropoietin (L4.1.3).

p-3428.2. Agranulocytose

Revidert: 28.08.2024

Kort oppsummering

- **Diagnostikk:**
 - ?! *Granulocytopeni* = granulocyttkonsentrasjon < ca. $1,5 \cdot 10^9/l$.
 - ?! *Agranulocytose* = granulocyttkonsentrasjon < $0,5 \cdot 10^9/l$ og påvirket allmenntilstand (ofte feber, infeksjonstegn).
- **Behandling:** Vurdere *legemidler* som årsak: cytostatika, tyreostatika, NSAID, DMARD, psykofarmaka, antibakterielle midler, diuretika, antihistaminer og antimalariamidler (beinmargen restitueres innen en uke etter seponering). Beskyttende isolasjon og bred dekning med antimikrobielle midler ved feber.

Generelt

Granulocytopeni foreligger ved konsentrasjoner under ca. $1,5 \cdot 10^9/l$, mens agranulocytose betegner et syndrom med alvorlig granulocytopeni (under $0,5 \cdot 10^9/l$), påvirket allmenntilstand og ulcerasjoner i munn- og halsslimehinner. Alvorlighetsgrad er relatert til granulocyttkonsentrasjon. Det er stor fare for alvorlige infeksjoner ved granulocyttkonsentrasjon under $0,5 \cdot 10^9/l$. Pasientene bør gis bred dekning med antibakterielle midler ved feber. G-CSF preparater har effekt ved syklisk nøytropeni, men har ellers usikker effekt, men kan prøves, se filgrastim, lipefilgrastim, pegfilgrastim.

Etiologi

Granulocytopeni kan være del av en benmargssvikt, da vil det som regel være *pancytopeni* (trombocytopeni og/eller anemi samtidig). Ved pancytopeni, tenk på årsaker til benmargssvikt (f.eks. medikamenter, vitamin B12 mangel, akutt leukemi). Ved *isolert granulocytopeni* må man finne ut om det er medfødt eller ervervet. Av de medfødte årsakene er syklisk nøytropeni eller familiær benign etnisk nøytropeni vanligst. Av de ervervete er medikamenter vanligst, men også en del virusykdommer (HIV, EBV, HAV, meslinger, røde hunder, vannkopper, parvovirus B19) og noen bakteriell infeksjoner (Shigella, Brucella, Rickettsia) kan gi nøytropeni. Splenomegali, uansett årsak, kan gi både trombocytopeni og granulocytopeni.

Ved enhver akutt oppstått granulocytopeni må man mistenke legemidler eller toksiske stoffer. Dette er den alvorligste hematologiske bivirkning av legemidler, og et meget stort antall legemidler er rapportert å kunne gi granulocytopeni. Hyppigst er: cytostatika, tyreostatika (propyltiouracil, karbimazol), NSAID (indometacin), DMARD (penicillamin, gull), psykofarmaka, antibakterielle midler (betalaktamer, sulfonamider, aminoglykosider, isoniazid, tetrasykliner, metronidazol), diuretika (tiazider), antihistaminer, antiepileptika og antimalariamidler. Granulocytopenier som er forårsaket av legemidler retter seg som regel raskt ved seponering av det aktuelle legemiddelet. Risikoen for de fleste av de nevnte legemidler er liten sett i forhold til den utstrakte bruken av disse. Forventet granulocytopeni/agranulocytose ved kjemoterapi eller annen behandling følger egne rutiner.

Diagnostikk

Granulocytopeni oppdages ofte tilfeldig, men diagnostiseres ved måling av hvite blodceller med differensialtelling eller ved selektiv måling av granulocytter. Granulocytopeni uten åpenbar årsak bør diskuteres med hematolog over telefon for rask avklaring. Aktuelle undersøkelser som blod- og/eller beinmargsutstryk, ev. beinmargsbiopsi, foretas av hematolog.

Forventet granulocytopeni/agranulocytose ved kjemoterapi eller annen behandling følger egne rutiner. Granulocytopenier som er forårsaket av legemidler retter seg som regel raskt ved seponering av det aktuelle legemiddelet. Alvorlig agranulocytose kan være en livstruende tilstand på grunn av infeksjonsfare. Pasientene bør gis bred dekning med antibakterielle midler ved feber. G-CSF-preparater (se filgrastim, lipefilgrastim, pegfilgrastim) har effekt ved syklisk nøytropeni, men har ellers usikker effekt, men kan prøves.

Behandling

Lettere granulocytopenier som er forårsaket av legemidler retter seg som regel raskt ved seponering av det aktuelle legemidlet. Alvorlig agranulocytose kan være en livstruende tilstand. Infeksjon er hyppigste dødsårsak. Pasientene bør behandles i beskyttende isolasjon og gis bred dekning med antibakterielle midler ved feber.

Glukokortikoider synes å stimulere granulocytopenien, men effekten er usikker og brukes derfor sjelden. Bruk av vekstfaktorer som f.eks. G-CSF preparater, er kontroversielt, og nytten er foreløpig ikke dokumentert bortsett fra ved enkelte sjeldne tilstander med kronisk nøytropeni. G-CSF vurderes likevel ved alvorlig nøytropeni og infeksjon, og ved sjeldne tilstander som sykklisk nøytropeni.

Profylakse

Ved legemiddelterapi bør det minst toksiske legemidlet benyttes når alternativer foreligger. Hvis et legemiddel har gitt granulocytopeni hos en pasient, må pasienten aldri utsettes for dette på nytt (unntak er cytostatika). Tidlig påvisning av legemiddelreaksjoner kan oppnås ved å gi pasienten adekvat informasjon om infeksjonssymptomer.

Kontroll av blodbildet

Agranulocytose kan oppstå plutselig ved bruk av legemidler. Ved bruk av enkelte psykofarmaka f.eks. klozapin, samt ved langvarig bruk av antirevmatiske og antityroide midler bør regelmessige blodkontroller gjennomføres. Ved bruk av cytostatika er det rutinemessige kontrollopplegg for dette.

p-3428.3. Myeloproliferative sykdommer

Revidert: 28.08.2024

Generelt

De myeloproliferative sykdommene *polycytemia vera* (PV) *essensiell trombocytose* (ET) og *primær myelofibrose* (PMF) er klonale med utgangspunkt i en pluripotent hematopoietisk stamcelle. Det oppstår uregulert økning i antall røde- og hvite blodceller samt økt blodplattetall, alene eller i kombinasjon. De myeloproliferative sykdommene kan transformere til akutt myelogen leukemi (se T2.2.10.1) og har økt forekomst av tromboemboliske følgetilstander.

- ?!) *Polycytemi* kan være sekundær til hypoksisk hjerte- eller lungesykdom, obstruktivt søvnapné-syndrom, nyrelidelser, hjernelidelser, enkelte tumorsykdommer og Cushings syndrom. I disse tilfellene foreligger det økt antall erytrocytter, mens det ved *polycytemia vera* som regel i tillegg er økt antall granulocytter og/eller trombocytter foruten splenomegali. *Polycytemia vera* er en myeloproliferativ sykdom som oftest er lite aggressiv, men pasientene har økt risiko for overgang til mer maligne neoplasier.
- ?!) Ved *essensiell trombocytose* er det isolert økning av blodplater. Diagnostiske kriterier, se pkt 6.1.1.1 i [IS-3024](#). Blant de klassiske myeloproliferative neoplasmene er *essensiell trombocytose* assosiert med den største risikoen for venøs tromboemboli relatert til COVID-19, se PMID: [33563901](#).
- ?!) *Primær myelofibrose* er en tilstand med økte bindvevsfibre og økt angiogenese i benmarg og milt. I tidlig fase ses ofte økt antall leukocytter og trombocytter, mens med økende grad av fibrose kommer cytopenier, allmennsymptomer og ofte massiv forstørrelse av milten. Fibroseutvikling i benmargen forekommer også av og til sekundært til en forutgående *polycytemia vera* eller *essensiell trombocytose*.

Genmutasjoner: Proteintyrosinkinase JAK1 og JAK2 fra januskinasefamilien medierer signaleringen av en rekke cytokiner og vekstfaktorer som er viktig for hematopoiese og immunfunksjon.

- ?!) *Mutasjon av JAK2* (V617F-mutasjonen) er vanligste mutasjon i myeloproliferative sykdommer. Mutasjonen, som finnes hos 95% av pasientene med PV og 50–60 % av pasienter med ET og PMF, gir ukontrollert cytokin- og vekstfaktorsignalering som sannsynligvis er viktig for patofysiologien til neoplasmene. Omlag 3 % av pasientene med PV har mutasjoner i JAK2 ekson 12. Mutasjoner i JAK2 ekson 12 finnes utelukkende hos pasienter med PV.
- ?!) *JAK2-negative pasienter*: Mutasjoner i ekson 9 av CALR-genet sees hos 25-50 % av JAK2-V617F-negative pasienter med ET og PMF, og mutasjoner i MPL-genet sees hos rundt 10 % av JAK2-V617F-negative pasienter med ET og PMF. Se f.eks. [Utgreiing av myeloproliferative neoplasier \(MPN\)](#), [Haukeland sjukehus](#).

Behandling

Utredning og planlegging av behandlingsopplegg bør skje i indremedisinsk ev. hematologisk avdeling. Følgende terapiformer er tilgjengelige: Veneseccio, hydroksyurea, interferon alfa-2 og anagrelid (se [Anagrelid \(L2.2.2.1\)](#)). Hemmere av JAK-2 tyrosinkinase som ruxolitinib (se [Ruxolitinib \(L2.2.1.18\)](#)) og fedratinib (se [Fedratinib \(L2.2.1.42\)](#)) er aktuelt hos pasienter med myelofibrose eller som har en myelofibrotisk komponent eller ved persisterende, symptomgivende splenomegali, samt *polycytemia vera* med svikt eller intoleranse for andre

legemidler. Det gis tromboseforebyggende behandling med acetylsalisylsyre til polycytemia vera og essensiell trombocytose. Allogen stamcelletransplantasjon er eneste kurative behandling. Det henvises til det nasjonale handlingsprogrammet for de maligne blodsykdommene.

Nettressurser

- metodebok.no Myeloproliferative neoplasier (MPN) [Versjon 1.0](#) oppdatert 21.12.2023.
- Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer [IS-3024] Helsedirektoratet 2020

p-3428.4. Blødningstilstander

Revidert: 28.08.2024

Generelt

Den normale hemostasen omfatter interaksjoner mellom karvegg, blodplater, koagulasjonssystemet og det fibrinolytiske system. Blødningstilstander skyldes defekter i en eller flere av disse komponentene. Medfødte defekter skyldes som regel defekter eller mangel på én enkelt hemostasefaktor. Ervervede defekter er ofte multiple (disseminert intravaskulær koagulasjon, vitamin K-mangel), sjeldnere enkle (ervert antistoff mot en koagulasjonsfaktor eller immunologisk trombocytopeni). Generell blødningstendens mistenkes ved samtidig blødning fra flere steder, ved hud-, slimhinneblødninger, ved spontane ledd-, muskelblødninger og ved uventet stor blødning etter kirurgiske inngrep. Ledd- og muskelblødninger er typisk for koagulasjonsdefekter, mens hud- og slimhinneblødninger er typiske for kar-/blodplatedefekter, se tabell nedenfor. Blødning fra stikkåpninger er karakteristisk for økt fibrinolyse.

Tabell Diagnostikk - årsaker

Tabell 1: Blødningstilstander

Diagnostisk holdepunkt	Årsaker
Forlenget blødningstid	Karvegg-/blodplatedefekter, von Willebrand sykdom
Økt INR. Normal APTTa	Faktor VII-mangel
Normal INR. Forlenget APTT	Hemofili A (VIII) og B (IX), von Willebrand sykdom, andre defekter i indre system. Andre faktormangler (V, fibrinogen). Antistoffer mot koagulasjonsfaktorer. Lupus antikoagulant. Heparin-forurensning i prøven. Heparinbehandling av pasienten.
Økt INR. Forlenget APTT	1) Defekt i indre + ytre system (vitamin K mangel, warfarin) 2) Defekt i felles system (II, X) 3) Leversvikt 4) DIC
Forlenget trombintid	Defekt fibrinogen. Fibrinogenmangel. Fibrinogen/fibrin degradesjonsprodukter
INR	Følsom for II, VII og X
a) APTT-aktivert partiell tromboplastintid	

p-3428.4.1. Defekt blodplatefunksjon

Revidert: 28.08.2024

Generelt

Defekt blodplatefunksjon (trombocytopeni) betyr at blodplatene ikke fungerer som de skal på tross av normale nivåer. Årsaken er som regel et medikament.

Medfødte trombocytopenier er en sjelden, heterogen sykdomsgruppe med varierende grad av blødningstendens.

- ?! **Diagnose:** Som regel normalt antall blodplater; ingen annen påvisbar årsak til blødningstendens. Videre utredning ved spesiallaboratorium.
- ?! **Behandling:** Traneksamsyre, transfusjon av blodplatekonsentrat bare i nødsfall.

Ervervede blodplatedefekter sees ved myeloproliferative sykdommer, levercirrhose, uremi og monoklonale gammopatier. En rekke legemidler forårsaker defekt blodplatefunksjon (acetylsalisylsyre og andre platehemmere, i mindre grad andre NSAID, sepsisdoser av penicillin, SSRI).

- ?! **Behandling:** Behandle grunnsykdommen. Seponere medikamenter. Tranexamsyre. Desmopressin (L3.5.3.1) kan forsøkes kortvarig. Transfusjon av blodplatekonsentrat ved alvorlig blødning.

Legemiddelomtaler og preparater

L3.5.3.1 Desmopressin, terlipressin

L4.4.1.1 Traneksamsyre

p-3428.4.2. Trombocytopeni

Revidert: 28.08.2024

Generelt

Petekkier kan ses ved blodplatetall under 50·10⁹/l. Spontane blødninger er vanlig ved blodplatetall under 20·10⁹/l, men det er store individuelle variasjoner i blødningstendensen; enkelte pasienter har liten blødningstendens selv ved blodplatetall rundt 10·10⁹/l. Ved verdier under 5·10⁹/l er risikoen for blødning stor.

Etiologi

Trombocytopeni (< 100·10⁹/l) skyldes nedsatt produksjon, økt destruksjon eller endret distribusjon (bl.a. massiv splenomegali).

p-3428.4.2.1. Immunologisk nedbrytning av blodplater

Revidert: 28.08.2024

Generelt

Det er vanlig å skille mellom immunologisk trombocytopeni (ITP), tidligere kalt idiopatisk trombocytopeni, og alloimmun trombocytopeni som skyldes alloantistoffer.

Diagnostikk

- ITP* er den vanligste årsaken til ervervet trombocytopeni og er en eksklusjonsdiagnose. Konsentrasjon av trombocytter < 100·10⁹/l er forenlig med ITP. Autoantistoff mot trombocytter (mot glykoprotein IIb/IIIa eller Ib) kan påvises hos 50-60 %. ITP forekommer som en kronisk sykdom hos voksne og som en akutt og som regel selvbegrensende og benign postinfeksiøs tilstand hos barn samt etter vaksiner. Eksempelvis er det vist for vaksiner inneholdende meslingeвирус (se Mesling-, kuma-, røde hunder-vaksine (L1.8.6)) av typen Schwarz og Enders' Edmonston økt IRR for ITP på 20,7 og 8,5 hhv., se Kilder. ITP forekommer også sekundært til kroniske lymfoproliferative tilstander, virale infeksjoner (HIV, CMV, HCV) og ved autoimmune sykdommer som SLE.
- Alloimmun trombocytopeni* diagnostiseres ved påvisning av antistoff mot HLA-antigener eller trombocyttspesifikke antistoffer i serum. Alloantistoffer skyldes immunisering ved blodtransfusjon eller i graviditet. Trombocytopeni hos foster eller nyfødt pga. alloantistoffer overført fra moren kan føre til livstruende blødning før eller under fødsel.
- Pseudotrombocytopeni er ikke en sykdom, men skyldes aggregasjon av blodplater in vitro og er forårsaket av EDTA som brukes som antikoagulant i blodprøvetagningsglass. Tilstanden avdekkes ved mikroskopisk undersøkelse av blodutstryk og kontrollmåling av konsentrasjonen av trombocytter utført med citrat eller oksalat i prøvetagningsglasset.
- Posttransfusjonspurpura er en sjelden tilstand som opptrer etter massive transfusjoner pga. alloantistoff mot blodplateantigener.

Behandling

Behandlingsindikasjon avgjøres av konsentrasjon av trombocytter og blødningstendens. Blødning sees sjelden ved konsentrasjoner av trombocytter > 30·10⁹/l.

Hvis man trenger rask økning av trombocyttnivået ved ITP kan man gi intravenøse immunglobuliner 1 gram per kg kroppsvekt. Blodplatene øker da ofte innen et døgn, men effekten varer bare 4-5 dager.

- 1) *Førstevalget* i behandling av ITP er glukokortikoider som gir effekt hos ca. 75 % av pasientene ved å hemme antistoffdannelse og fagocytose av antistoffdekkede trombocytter i milt og lever. Prednisolon er indisert ved blødning eller uttalt trombocytopeni ($10 \cdot 10^9/l$), og vanlig startdose er 1 mg/kg kroppsvekt per dag. Man bør fortsette med denne dosen i minst 2 uker før man avgjør effekten av behandlingen. Etter oppnådd respons avtrappes behandlingen gradvis. Total behandlingsslengde bør ikke overstige 6 uker. Remisjonen er sjelden varig, kanskje bare hos 20 % av pasientene. Alternativt kan man gi deksametason 40 mg daglig i 4 dager i 3-4 ukers intervaller og inntil 4 kurer. Responsen på denne behandlingen er initialt 70 %. Det er uklart hvor lenge den varer, kanskje har opp imot 50 % av pasientene respons mer enn 6 måneder. Høydose intravenøs immunglobulin (0,5–1 g/kg kroppsvekt per døgn i 1–4 døgn) kan gi rask, men kortvarig respons hos både barn og voksne. Effekten oppnås ved blokkering av Fc-reseptorene på makrofager. (Se også T18 Immunsuppresjon). Indikasjon: Alvorlig grad av trombocytopeni hos pasienter med høy risiko for blødning. Intravenøs immunglobulin kan brukes for å øke konsentrasjonen av trombocytter før splenektomi hos steroidrefraktære pasienter.
- 2) *Andrevalget* hvis glukokortikoider ikke har effekt, er splenektomi, en trombopoietinreseptoragonist eller rituximab. Lege og pasient må sammen velge hvilken metode som er best. Beslutningen om å foreta splenektomi hos eldre er ofte vanskelig. Husk pneumokokkvaksine.
 - a) Trombopoietinreseptoragonister: Romiplostim (1-10 µg/kg/uke subkutant) eller eltrombopag (25-75 mg/døgn) eller avatrombopag (fra 20 mg/uke til 40 mg/dag) er trombopoietinreseptoragonister og stimulerer dermed beinmargens produksjon av trombocytter. Romiplostim gis som subkutane injeksjoner, mens eltrombopag og avatrombopag administreres peroralt. Alle medikamenter er godkjent for behandling av ITP dersom annen behandling, f.eks. glukokortikoider, ikke har hjulpet.
 - b) Tyrosinkinasehemmere: Fostamatinib (fra 100 mg/dag til 150 mg 2 ganger/dag). Hemmer antistoffmediert ødeleggelse av blodplatene.
 - c) Rituximab. Ca 40-60% responderer på rituximab, men >50% residiverer i løpet av 1-2 år. Gis som kurer med én ukers intervaller, til sammen 4 kurer, hver på 375 mg/m².
 - d) Splenektomi som gir effekt hos 2/3 av pasientene (fører til opphevet sekvestrering av trombocytter og produksjon av antistoffer i milten). Hos eldre er responsen ofte dårligere, kanskje 50 %. Indikasjon for splenektomi er manglende respons av prednisolon eller residiv etter seponering. Hvis mulig bør splenektomi avventes 1 år for å se om det kommer spontan bedring.

ITP hos barn

Akutt ITP hos barn har god prognose; alvorlige komplikasjoner som hjerneblødning opptrer svært sjelden. Generelt bør man behandle blødningstendensen og ikke konsentrasjonen av trombocytter i seg selv.

ITP hos barn etter vaksine, se T4.4.2.1 Diagnostikk pkt a. Se også oppdatert SPC for aktuelle vaksine mht. trombocytopeni og risiko for trombocytopeni ved gjentatte doser.

Generelle behandlingstiltak

Unngå acetylsalisylsyre/NSAID/antitrombotiske midler og aktiviteter som medfører fare for traumer. Sengeleie eller bruk av hjelm anbefales ikke. Ved konsentrasjoner av trombocytter $< 20-30 \cdot 10^9/l$ bør man unngå rektal temperaturmåling, nasogastrisk sonde, urinveiskateter etc.

Akutt livstruende blødning

Ved alvorlige/livstruende blødninger er transfusjon av trombocytter indisert, men det har liten hensikt å gi det profylaktisk (trombocytterne har kort levetid). Intravenøs immunglobulin (0,5–1 g/kg kroppsvekt per døgn i 1–4 døgn) eller prednisolon (4 mg/kg/d fordelt på 3 doser, maks 200 mg, i 4 dager eller 1–2 mg/kg/d fordelt på 3 doser, maks 80 mg, i 1–2 uker, og dersom effekt nedtrapping over maks 3 uker). Ulcus profylakse.

Kronisk autoimmun trombocytopeni (AITP) hos barn

Spontan bedring/helbredelse kan inntre selv etter mange år. Kun en liten andel av barna (maksimalt 5 barn per år i Norge) har vedvarende veldig lave platetall ($< 20 \times 10^9/L$), og ikke alle av disse har blødningsproblemer. Pulsbehandling med høydose immunglobulin eller prednisolon hver 4.–6. uke kan være indisert. Andrelinjebehandling er trombopoietinreseptoragonister, fostamatinib, rituximab eller splenektomi. Annen immunsuppressiv behandling kan forsøkes. Splenektomi bør ikke foretas før etter minst 12 år fra debut og helst ikke før fylte 15 år. Før ev. splenektomi skal pneumokokk- og meningokokkvaksine gis.

Aktuelle nettressurser – barn

- Akuttveileder i pediatri. [9.2 Akutt trombocytopeni](#) - Helsebiblioteket
Trombocytopeni defineres som trombocyttkonsentrasjon $< 150 \times 10^9/L$ og alvorlig ved trombocytter $< 20 \times 10^9/L$. Isolert trombocytopeni hos et ellers friskt barn er oftest immunmediert trombocytopenisk purpura

(ITP), men blødninger med trombocytopeni kan være ledd i alvorlig underliggende sykdom som akutt leukemi, sepsis eller benmargssvikt.

- Nyfødtveileder [7.3 Trombocytopeni](#) - Helsebiblioteket.
Normale blodplateverdier hos nyfødte: 150 - 450 x 10⁹/l. Alvorlig trombocytopeni: < 50 x 10⁹/l. Obs. Friske premature har fysiologisk noe lavere tr.cyt verdier enn fullbårne. Blodplater har normalt en levetid på ca. 8 dager. Blodplatefunksjon måles ikke rutinemessig, men kan ha betydning for grad av blødningsrisiko. Neonatal trombocytopeni har mange mulige årsaker, de viktigste er listet under. Klassifisering i.h.t. debuttidspunkt kan være nyttig for videre utredning.
- Generell veileder i pediatri. [9.4 Utredning og behandling av kronisk ITP \(trombocytopeni\)](#) - Helsebiblioteket
ITP (Immunmediert trombocytopeni) er en selvhelbredende tilstand med trombocytopeni som vanligvis er kortvarig. Rundt 2/3 (67%) har normaliserte platetall etter 1 måned, rundt 80% etter 12 måneder. Forkortelsen ITP sto opprinnelig for «idiopatisk trombocytopenisk purpura», men patofysiologien er i stor grad kartlagt og purpura er ikke nødvendigvis tilstede.

Kilder

Perez-Vilar S, Weibel D, Sturkenboom M, et al. Enhancing global vaccine pharmacovigilance: Proof-of-concept study on aseptic meningitis and immune thrombocytopenic purpura following measles-mumps containing vaccination. *Vaccine*. May 2017;S0264-410X(17)30620-5. doi:10.1016/j.vaccine.2017.05.012.

Black C, Kaye JA, Jick H. MMR vaccine and idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Clin Pharmacol*. 2003 Jan; 55(1): 107–111. doi: 10.1046/j.1365-2125.2003.01790.x PMID: 12534647

Legemiddelomtaler og preparater

[Danazol \(L14.5.1\)](#)

[Rituximab \(L2.3.3.3\)](#)

[Syklofosfamid \(L2.1.1.2\)](#)

[Vinkristin \(L2.1.3.3\)](#)

p-3428.4.2.2. Trombocytopeni pga. nedsatt produksjon

Revidert: 28.08.2024

Generelt

Langvarig, uttalt trombocytopeni er vanlig ved aplastisk anemi og akutt leukemi. Medikamenter, uttalt alkoholisme og enkelte virus kan også gi produksjonssvikt.

Behandling

Transfusjon av blodplater (platekonsentrat) kan være aktuelt profylaktisk og ved pågående blødning. Gjentatt transfusjon kan føre til alloimmunisering og manglende respons. Leukocytfattige blodprodukter gir betydelig mindre tendens til alloimmunisering og brukes konsekvent. Blodplater fra HLA-forlikelige givere kan ha god effekt hos alloimmuniserte pasienter med HLA-antistoff. Hos ca. 5 % av alloimmuniserte foreligger et trombocyttspesifikt antistoff. Til disse pasientene kan det være vanskelig å finne forlikelige givere.

p-3428.5. Koagulasjonsdefekter

Revidert: 28.08.2024

Generelt

Vi skiller mellom medfødte og ervervete koagulasjonsdefekter. I Norge kjenner vi til mellom 400 og 500 pasienter med hemofili (75 % har hemofili A, 25 % hemofili B). Von Willebrand sykdom er vesentlig hyppigere, men forblir ofte udiagnostisert pga. mindre blødningstendens. Andre medfødte faktordefekter er sjeldne. De viktigste ervervete koagulasjonsdefektene skyldes medikamentell antikoagulasjon.

p-3428.5.1. Hemofili A (faktor VIII mangel) og B (faktor IX mangel)

Revidert: 28.08.2024

Kort oppsummering

- **Diagnostikk:** Anamnese (tidligere blødningsproblemer). Familieanamnese (mangler hos ca. 30 %). Forlenget APTT. Måling av faktor VIII- og IX-koagulasjonsaktivitet. Alvorlig grad av hemofili = faktornivå < 1 %.
- **Behandling:** *Profylaktisk behandling* ved alvorlig blødersykdom og ved stadig transfusjonsbehov. *Akutte blødninger:* tilførsel av faktorkonsentrat, også ved akutte ledd-/muskelsmerter uten objektive funn. Ved blødninger fra munnhule eller nese: karkontraherende nesedråper på bomullsdott, ev. spongostan. Traneksamsyre etter tanntrekninger, ved GI-blødning og kirurgiske inngrep. *Hemofili A i moderat/lett grad:* ved mindre/moderate blødninger desmopressin i.v./s.c. samt traneksamsyre, i samråd med hematolog. Moderat grad av hemofili B behandles med faktor IX-konsentrat.

Etiologi

Kjønnsbunden, recessiv arv. Det er 50% sannsynlighet for at kvinnelige bærere overfører defekt gen til sine avkom, dvs. at det er 50% sannsynlighet for sønnene får sykdommen og 50% sannsynlighet for at døtrene blir bærere. Alle døtre av far med hemofili blir obligate bærere. Graden av blødersykdom er relatert til plasmakonsentrasjonen av den manglende faktoren. Kvinner med defekt gen kan ha betydelige forskjeller i plasmanivåene, fra svært lave verdier til nesten normale verdier. Dette skyldes at det ene X-kromosomet inaktiveres tidlig i fosterlivet.

Symptomer

Kliniske symptomer er de samme for hemofili A og B. Ved alvorlig grad av hemofili (faktornivå < 1 %) oppstår det spontane ledd og muskelblødninger, og ved moderat grad (faktornivå = 1–4 %) kan ledd, muskelblødninger oppstå spontant eller etter mindre traumer. Ved lett grad av hemofili (faktornivå = 5–30 %) oppstår det sjelden spontane blødninger, men det er stor risiko for blødning etter skader eller kirurgiske inngrep. Bærere kan ha økt blødningsrisiko ved kirurgiske inngrep, relatert til plasmanivå av faktor.

Diagnostikk

Anamnese mht. blødninger etter f.eks. skader, operasjoner og tanntrekking. Familieanamnese mangler hos ca. 30 % (nyoppstått mutasjon hos pasienten eller dennes mor). Forlenget partiell tromboplastintid (APTT). Måling av henholdsvis faktor VIII- og IX-koagulasjonsaktivitet.

Innleggelse

Er oftest unødvendig ved ukompliserte ledd og muskelblødninger (90 % av alle blødningsepisoder). Ved iliopsoasblødning, subfasciell blødning i underarm eller legg samt ved blødninger i CNS, retroperitonealt, gastrointestinalt, munnhule/svelg/hals og blødning etter ytre/indre skader eller blødninger som responderer dårlig på initial behandling skal pasienten innlegges. Infusjon av faktorkonsentrat før ev. transport til spesialavdeling. Ring Avdeling for blodsykdommer, OUS Rikshospitalet (tlf. 23 07 00 00) for råd eller overflytting.

Behandling

Hensikten med behandlingen er å forhindre blødning, stoppe pågående blødning og om mulig forhindre at gjentatte blødninger fører til kronisk invaliditet. Behandlingsstrategien vil være forskjellig for alvorlig grad versus moderat grad av hemofili.

- 1) **Alvorlig grad av hemofili** (faktornivå < 1 %). **NB!** Cave intramuskulære injeksjoner!
 - a) *Profylaktisk behandling.* Blødere med alvorlig blødersykdom og andre med stadig transfusjonsbehov skal tilbys opplæring i hjemmetransfusjon. Dette innebærer foreldreadministrert transfusjonsbehandling fra ca. 5-årsalder (eller når det er praktisk gjennomførbart) og egenadministrert behandling fra ca. 12-årsalder. Opplæring og oppfølging i hjemmetransfusjon skjer ved [Senter for sjeldne diagnoser ved Oslo Universitetssykehus – Rikshospitalet](#). Doseringen er 25–40 E/kg faktorkonsentrat infundert tre ganger i uken for hemofili A, og to ganger i uken for hemofili B, eventuelt på individuell basis.
 - b) *Behandling av akutte blødninger.*
 - ?) Tilførsel av konsentrat. Den manglende faktoren tilføres for å gi et faktornivå i plasma over 20 %, som erfaringsmessig får blødningen til å stoppe. Behandlingens intensitet og varighet avhenger av blødningens alvorlighetsgrad og lokalisasjon. Det er viktig at behandlingen startes snarest mulig etter symptomdebut. Start derfor behandling ved akutt oppstått smerte i ledd eller

muskel, også når objektive kliniske funn ikke foreligger. Ved alle alvorlige blødninger og kirurgi er det absolutt nødvendig å kontrollere effekten av behandlingen ved måling av faktornivået i pasientens plasma etter tilførsel av konsentrat. Få leger har erfaring med å behandle hemofili. Avdeling for blodsykdommer, OUS, Rikshospitalet (telefon 23 07 00 00) gir råd om behandling av alvorlige blødninger og har landsfunksjon for kirurgiske inngrep hos blødere.

- ?!) Valg av konsentrat. Kun virusinaktiverte blodprodukter eller rekombinante faktorkonsentrater skal brukes. Plasmaderiverte konsentrater skal være dobbelt virusinaktivert (gir effektiv inaktivering av kapselkledde virus som HIV, hepatitt B- og hepatitt C-virus).
 - ?!) Lokalbehandling. Ved blødning i ledd: immobilisering og ispakninger. Rask mobilisering når blødningen har stoppet. Ved blødninger fra munnhule eller nese: karkontraherende nesedråper på bomullsdott. Spongostan kan være nyttig. Kompresjon.
 - ?!) Fibrinolysehemmere. Traneksamsyre reduserer blødninger fra slimhinner og brukes rutinemessig etter tanntrekninger. Brukes også ved andre blødninger og i forbindelse med kirurgiske inngrep.
 - ?!) Analgetika. Legemidler som hemmer blodplatefunksjonen er kontraindisert (acetylsalisylsyre og andre COX-1 hemmere (NSAIDs)). Paracetamol og kodein kan brukes, COX-2 hemmere kan også være et alternativ. Butylskopolamin ved kolikksmerter. Man bør være tilbakeholden med analgetika som kan gi tilvenning (opioider).
- 2) **Hemofili i moderat eller lett grad.** Ved hemofili A i moderat eller lett grad vil tilførsel av desmopressin intravenøst eller subkutant gi god hemostase ved mindre/moderate blødninger, ved chirurgia minor og ved tanntrekninger. Intravenøs infusjon av desmopressin fører til frigjøring av von Willebrand faktor som er et bærerprotein for faktor VIII. Dette fører til en 2–6-dobling av faktor VIII-konsentrasjonen i blodet hos pasienter med moderat og lett grad av hemofili A. Vanlig dosering av desmopressin er 0,3 µg/kg kroppsvekt intravenøst i 2–4 døgn. Kontrollér for mulig utvikling av hyponatremi, maksimalt væskeinntak bør være ca 1500 ml/døgn. Effekten avtar raskt ved mer langvarig behandling fordi depotene tømmes. Behandlingen bør gis i samråd med spesialist i blodsykdommer. Desmopressin frigjør også karvegsaktivator som aktiverer fibrinolysen. Behandlingen bør derfor kombineres med traneksamsyre (1 g × 3–4 intravenøst eller peroralt). Moderat grad av hemofili B behandles med faktor IX-konsentrat.
- 3) **Utvikling av antistoff mot faktor VIII eller IX.** Ca. 25–30 % av pasienter med hemofili A som har fått faktor VIII konsentrat utvikler antistoff mot faktor VIII. Antistoff skal alltid mistenkes ved manglende klinisk effekt av faktor VIII konsentrat. Mistanken om antistoff bekreftes ved manglende eller langt under forventet faktorstigning etter tilførsel av konsentrat og ved måling av antistoffkonsentrasjonen i plasma. En del pasienter har lavt tittel antistoff og svak anamnestic respons på tilført faktor VIII. Faktor VIII konsentrat har da god hemostatisk effekt forutsatt høyere dosering (ca. det dobbelte av vanlig dose). Hos pasienter med høytittel antistoff mot faktor VIII kan effekten av faktor VIII konsentrat være dårlig. Ved alvorlig blødning hos slik pasient: Gi høy dose rekombinant aktivert faktor VII (90 µg/kg) eller virusinaktivert protrombinkompleksskonsentrat (FEIBA) og kontakt Avdeling for blodsykdommer, OUS Rikshospitalet (telefon 23 07 00 00) for råd om videre behandling, ev. overflytting. Se også Emicizumab (L4.4.6).

Aktuelle nettressurser

DnLF Norsk selskap for hematologi. Handlingsprogram. [Hemofili A og B](#). Se Nordic Hemophilia Council Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Hemophilia.

p-3428.5.2. Von Willebrand sykdom

Revidert: 28.08.2024

Generelt

Heterogen sykdomsgruppe, varierende grad av blødningstendens. Manifesteres hyppigere hos kvinner (menoragi). Personer med von Willebrand faktor på 30–50% uten klinisk blødningstendens trenger ikke utredes videre.

Etiologi

Skyldes nedsatt mengde eller fravær av normal von Willebrand faktor (henholdsvis type I og III) eller funksjonelt defekt molekyl (type II). Von Willebrand faktor er nødvendig for adhesjon av blodplater til subendotel og for plateaggregasjon og fungerer som bæremolekyl og stabilisator av faktor VIII i plasma. Derfor kan alvorlig mangel på von Willebrand faktor også gi faktor VIII mangel.

Symptomer

Slimhinneblødninger er det typiske symptomet. Spontane ledd- og muskelblødninger forekommer bare ved type III (betydelig nedsatt mengde faktor VIII i plasma pga. manglende von Willebrand faktor).

Diagnostikk

Blødningstiden er forlenget eller normal. APTT er forlenget ved faktor VIII-aktivitet < 30–40 % (avhengig av APTT-reagens), men er oftest normal. Diagnosen stilles ved påvisning av nedsatt mengde eller funksjon av von Willebrand faktor. Faktor VIII kan være normal eller nedsatt (betydelig nedsatt ved type III).

Behandling

Blødninger behandles med tilførsel av høyrenset, dobbelt virusinaktivert faktor VIII-konsentrat som inneholder både funksjonell von Willebrand faktor og faktor VIII (Haemate, Wilate, Willfact, i mindre grad Octanate). Willfact inneholder hovedsakelig von Willebrand faktor. Ved den alvorlige formen (type III) gir man tilsvarende doser som ved hemofili A, se T4.5.1 T4.5.1 Hemofili A (faktor VIII mangel) og B (faktor IX mangel) over. Ved den milde formen (type I, omfatter 80 % av alle) kan de fleste blødningene kontrolleres med desmopressin intravenøst eller subkutan to ganger i døgnet i 2–4 døgn. Tanntrekking og mindre kirurgiske inngrep kan foretas etter behandling med desmopressin neseppray. Noen pasienter med kraftig menoragi kan ha nytte av desmopressin neseppray. Derimot er desmopressin uten effekt ved type II og III. Alvorlige blødninger ved type I og alle behandlingsskrevende blødninger ved type II og III behandles med tilførsel av von Willebrand faktor.

Ved alle former har traneksamsyre god effekt ved slimhinneblødninger (menoragi, neseblødning) og p-pille ved økte menstruasjonsblødninger.

Aktuelle nettressurser

- [Nordic Hemophilia Council guidelines for diagnosis and management of von Willebrand disease \(VWD\) 2024.](#)
- [ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease](#)

Legemiddelomtaler og preparater

L3.5.3.1 Desmopressin, terlipressin

L4.4.1.1 Traneksamsyre

L4.3.4 von Willebrand faktor (VWF)

p-3428.5.3. Ervervet mangel på vitamin-K avhengige koagulasjonsdefekter

Revidert: 28.08.2024

Generelt

Mangel på vitamin K avhengige koagulasjonsfaktorer (II, VII, IX og X) gir høy INR. Årsaken kan være underernæring, manglende absorpsjon, leversykdom eller overdosering med vitamin K antagonist.

p-3428.5.3.1. Blødning under behandling med vitamin K-antagonist

Revidert: 28.08.2024

Generelt

Blødning pga. behandling med vitamin K-antagonist er hyppig og kan være livstruende. Risikoen for blødning øker med økende INR og er betydelig ved INR > 5,0. Andre risikofaktorer for blødning relatert til bruk av vitamin K-antagonist er oppstart av behandling, høy alder, annen alvorlig sykdom, interkurrent sykdom og kronisk alkoholisme.

Behandling

Hemostasedefekten kan reverseres ved seponering av vitamin K-antagonist, tilførsel av vitamin K og ved intravenøs infusjon av ferskfrosset plasma eller ikke-aktivert protrombinkomplekskonsentrat (Octaplex).

- a) Ved alle *alvorlige* blødninger er det viktig at hemostasefunksjonen raskt normaliseres. Dette oppnås ved intravenøs infusjon av protrombinkomplekskonsentrat. Vanlig initial dosering er 20–30 E/kg kroppsvekt, avhengig av INR. Effekten er umiddelbar og kontrolleres ved måling av INR. Dersom protrombinkomplekskonsentrat ikke er tilgjengelig, gis i stedet ferskfrosset plasma (15–20 ml/kg).

Samtidig gis 3–5 mg vitamin K1 (fytomenadion) i.v. (over minst 10 minutter), ved intracerebral blødning 10 mg vitamin K1 i.v.

- b) Ved *mindre alvorlige* blødninger bør en ikke gi mer enn 1 mg vitamin K1 peroralt eller intravenøst, samtidig som vitamin K-antagonist seponeres. INR vil falle i løpet av 4–6 timer. 1–2 enheter ferskfrosset plasma kan ev. gis i tillegg. Dersom en gir høyere doser vitamin K, er det erfaringsmessig vanskelig å få pasienten inn i terapiområdet etter blødningsepisoden, med fare for tromboembolisk komplikasjon.

Legemiddelomtaler og preparater

Fytomenadion

L4.3.7.2 Protrombinkomplekskonsentrat

p-3428.5.3.2. Malabsorpsjonsutløste koagulasjonsdefekter

Revidert: 28.08.2024

Generelt

K-vitaminer er fettløselige og absorberes ikke ved manglende utskillelse av galle til tarmen (intra- og ekstrahepatisk kolestase, gallefistel). Årsaken kan også være andre former for malabsorpsjon (cøliaki, tarmfistler, ekstensiv tarmreseksjon, tarmsterilisering).

Behandling

Koagulasjonsdefekten normaliseres ved parenteral tilførsel av vitamin K1 (fytomenadion) 5 mg daglig.

Legemiddelomtaler

Fytomenadion

p-3428.5.3.3. Koagulasjonsdefekter ved leversykdom

Revidert: 28.08.2024

Generelt

Ved uttalt grad av parenkymatøs leversykdom (infeksiøs eller toksisk hepatitt, levercirrhose) svikter syntesen av vitamin K-avhengige koagulasjonsfaktorer og fibrinogen. Pasienter med levercirrhose har ofte samtidig trombocytopeni (portal hypertensjon – splenomegali – sekvestrering av blodplater) og økt fibrinolyse.

Behandling

Vitamin K1 (fytomenadion) har liten eller ingen effekt (unntak ved intrahepatisk kolestase). Blødning behandles med erytrocyttkonsentrat og fersktfrosset, virusinaktivert plasma. Konsentrasjonen av de K-vitaminavhengige koagulasjonsfaktorene kan heves til normalt nivå med tilførsel av ikke-aktivert protrombinkomplekskonsentrat. Protrombinkomplekskonsentrat kan føre til disseminert intravaskulær koagulasjon hos pasienter med leversykdom, og må derfor bare gis ved alvorlige blødninger med økt INR. Blodplatekonsentrat er indisert ved blødning og uttalt trombocytopeni. Fibrinolysehemmer (traneksamsyre) bør gis ved behandlingstrengende slimhinneblødninger (gastrointestinal blødning, menoragi).

NB! Se også T12.3.3.3 Øsofagusvaricer.

Legemiddelomtaler og preparater

Fytomenadion

L4.3.7.2 Protrombinkomplekskonsentrat

p-3428.5.3.4. Vitamin K-profylakse hos nyfødte

Revidert: 28.08.2024

Generelt

Nyfødte har lav konsentrasjon av vitamin K avhengige koagulasjonsfaktorer (20–40 % av normal konsentrasjon hos voksne). Konsentrasjonen faller ytterligere de første 2–3 levedøgnene.

Behandling

Blødningstendens forebygges ved intramuskulær injeksjon av 0,5–1 mg vitamin K1 (fytomenadion) til barnet eller 10 mg til moren 2–48 timer før fødsel. Premature får 2 injeksjoner 0,5 mg vitamin K1 med 3 dagers

mellomrom. Det er vanlig å gi vitamin K profylakse til småbarn som får bredspektrede antibakterielle midler ved alvorlige infeksjoner samt ved parenteral ernæring.

Legemiddelomtaler og preparater

Fytomenadion

p-3428.5.4. Blødning under heparinbehandling

Revidert: 28.08.2024

Generelt

Ufraksjonert og fraksjonert (lavmolekylært) heparin potenserer effekten av antitrombin og øker antitrombinets hemming av aktive koagulasjonsenzymmer, spesielt trombin (faktor IIa) og faktor Xa.

Behandling

Protamin i.v. nøytraliserer fullstendig og umiddelbart den antikoagulante effekten av ufraksjonert heparin; men bare vel 50% av den antikoagulante effekten av lavmolekylært heparin. 1 mg protamin nøytraliserer 100 E heparin.

p-3428.5.5. Blødning under behandling med direkte virkende perorale antikoagulantia (DOAK)

Revidert: 28.08.2024

Generelt

Store randomiserte kliniske studier og klinisk erfaring har vist at behandling med DOAK generelt medfører lavere risiko for blødning sammenliknet med warfarinbehandling. Spesielt gjelder dette risiko for intrakraniell blødning der risikoen er redusert med 60-70%. Halveringstiden er angitt fra 5-14 timer, men forlenges ved redusert nyrefunksjon og hos eldre. Rivaroksaban har kortest halveringstid. Dabigatran er mest avhengig av nyrefunksjonen.

Merk: For å unngå blødninger relatert til DOAK-behandling bør pasienten før oppstart og ved kontroller vurderes med hensyn til: Behandling av høyt blodtrykk, risikable interaksjoner, etterlevelsesevne (compliance) og legemiddelgjennomgang med revurderinger med ev. justering av dose i henhold til alder og nyrefunksjon.

Diagnostikk

Det viktigste er å finne ut når pasienten tok siste tablett og hvilken dose, samt vurdere nyrefunksjonen. INR og APTT gir vanligvis ingen informasjon unntatt ved veldig høye konsentrasjoner av DOAK i blodet. Enkelte laboratorier har assay som måler konsentrasjonen av DOAK, men dette er ennå ikke rutine på norske sykehus.

Behandling

- DOAK seponeres. Vurdere om viktige blødningskilder kan stoppes ved intervensjon, f.eks. kompresjon, endoskopi eller kirurgi.
- Hvis man har tid til å vente til DOAK konsentrasjonen har sunket, f.eks. en halveringstid, er det det beste. Husk at redusert nyrefunksjon forlenger halveringstiden. Eventuelt blodtransfusjon og transfusjon av L4.3.7.1 ferskfrosset plasma.
- Må blødningen stoppes raskere er trolig ikke-aktivert protrombinkomplekskonsentrat 25-50 enheter/kg kroppsvekt det beste. Infusjon av ferskfrosset plasma er et alternativ.
- Må blødningen stoppes umiddelbart er antagelig aktivert protrombinkompleks-konsentrat (FEIBA®) 50-80 enheter/kg kroppsvekt best. Et alternativ er rekombinant aktivert faktor VII (NovoSeven®) 90 µg/kg iv.
- Dersom dabigatran er den sannsynlige årsaken til blødningen kan man bruke antidoten idarusizumab (Praxbind®).

For de andre DOAK'ene finnes det foreløpig ingen antidot tilgjengelig i Norge, se RELIS database 2021; spm.nr. 14657, RELIS Vest.: Tilgjengelighet av antidot for faktor Xa-hemmerne andexanet, se Nye metoder ID2017_018.

Aktuelle nettressurser

For mer informasjon se Informasjon om de perorale antikoagulasjonsmidlene dabigatran, rivaroksaban og apixaban utarbeidet av Helsedirektoratet og Retningslinjer for antitrombotisk behandling og profylakse utarbeidet av Norsk Selskap for Trombose og Hemostase:

- [IS-2050](#) Informasjon om warfarin og de direkte virkende perorale antikoagulasjonsmidlene dabigatran, rivaroksaban og apixaban Nasjonal rådgivende spesialistgruppe innen antikoagulasjon

- **Warfarinbehandling i praksis (2010).** Tryggere antikoagulasjon. Reikvam Å, Sandset M. DnLF 2. utgave.
- www.blodfortynnende.no
- UpToDate: **Management of bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants.** Oppdateres fortløpende.
- Midlertidig opphør av behandling med antitrombotiske midler før kirurgi, se OUS eHåndbok #146269.

p-3428.5.6. Disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC)

Revidert: 28.08.2024

Kort oppsummering

- **DIC *Synonym betegnelse:*** patologisk plasmaproteolyse, forbrukskoagulopati
- **Symptomer:** Generell blødningstendens, organsvikt, trombosering av store kar.
- **Diagnostikk:** Kliniske tegn og lab. Minimumsprøver: blodplater, D- dimer, INR (pga protrombintid), og APTT. fibrinogen ses ved alvorlig DIC, men kan være normal eller høy ved lavgradig DIC. DIC bør monitoreres ved hjelp av ISTH DIC-skår som tar utgangspunkt i blodplater, D-dimer, INR og fibrinogen, se [ISTH DIC-skår](#).
- **Behandling:** Behandle grunnsykdommen. Korrigere ev. hypovolemi, sjokk, hypoksi, acidose, hypotermi. Klinikken avgjør om det er indikasjon for spesifikk behandling (heparin, tilførsel av koagulasjonsfaktorer, inhibitorer eller blodplater, fibrinolysehemmer). Pasienter uten kliniske symptomer på DIC skal ikke ha spesifikk behandling selv om hemostaseprøver viser DIC.

Generelt

Generell eller lokal aktivering av koagulasjonssystemet fører til økt forbruk av blodplater, koagulasjonsfaktorer og inhibitorer. Er forbruket større enn produksjonen, faller konsentrasjonen av blodplater og koagulasjonsfaktorer og -inhibitorer (ukompensert DIC) og resulterer i defekt hemostase med blødningsfare. Aktiveringen fører til fibrindannelse med trombosefare.

Ved mindre grad av aktivering holder produksjonen tritt med et økt forbruk (kompensert DIC). Aktiveringen fører til dannelse av trombin som omdanner fibrinogen til fibrin, aktiverer koagulasjonsfaktorene V og VIII, aktiverer blodplater, men aktiverer også koagulasjonshemmeren protein C. Økt trombindannelse fører til økt forbruk og lav plasmakonsentrasjon av koagulasjonshemmerne antitrombin og protein C. Intravasal fibrinavleiring aktiverer fibrinolysen lokalt. Det dannes plasmin som spalter fibrin til fibrindegraderingsprodukter (bl.a. D-dimer). Tilstander som fører til DIC aktiverer ofte samtidig det fibrinolytiske system (generell fibrinolyse), kininogen-kininsystemet og komplementsystemet (patologisk plasmaproteolyse).

Etiologi

- Akutte tilstander:** Sepsis/alvorlige infeksjoner, traumer/kirurgiske inngrep, organdestruksjon (f.eks. pankreatitt), cancer, obstetriske komplikasjoner (abruptio placentae, amnionvæskeembolisme), aneurysmer, alvorlig leversvikt, alvorlig toksiske og immunologiske reaksjoner (slangebitt, transfusjonsreaksjoner, transplantatavstøtning).
Septisk sjokk ledsages nesten alltid av økt aktivering av koagulasjonssystemet og nedsatt mengde koagulasjonsfaktorer og blodplater pga. økt forbruk. Aktiveringen skyldes vesentlig endotoksinene og fører til trombosering i mikrosirkulasjonen. Ved septisk sjokk forbrukes de naturlige koagulasjonshemmerne antitrombin og protein C. Ekstremt lave verdier av protein C er vanlig og forbundet med en dårlig prognose. Samtidig er fibrinolysen hemmet pga. økt konsentrasjon av PAI1 (plasminogen aktivator inhibitor-1).
- Tilstander som kan utløse subakutt/kronisk DIC:** karsinomatose (prostata, pankreas, lunger, o.a.), akutt myelogen leukemi (spesielt promyelocytteleukemi), preeklampsi, HELLP-syndromet (hemolyse, forhøyede leverenzymmer og lave blodplattell i forbindelse med preeklampsi), intrauterin fosterdød, store hemangiomer og aortaaneurisme.

Symptomer/kliniske tegn

- Trombosering av små og middels store kar (arteriell og venøs trombose)
- Generell blødningstendens (defekt hemostase)
- Svikt av vitale organer (hjerne, nyrer, lunger og hjerne) som følge av kompromittert mikrosirkulasjon

Diagnostikk

I noen tilfeller er DIC en ren laboratoriediagnose, men ved alvorlige infeksjoner foreligger ofte symptomer/ kliniske tegn.

- Ukompensert DIC* diagnostiseres på typiske utfall i hemostaseprøvene:

- ?!) Minimumsprøver: Blodplater nedsatt. Fibrinogen nedsatt. Plasma fibrindegredningsprodukter (D-dimer) økt. INR økt. APTT forlenget.
 - ?!) Andre prøver: Trombintid forlenget. Faktor V og faktor VIII nedsatt. Antitrombin og protein C nedsatt.
- b) *Kompensert DIC* er vanskeligere å diagnostisere. Baseres på plasma fibrindegredningsprodukter (D-dimer), fallende blodplattetall, lav til forhøyet fibrinogen, nedsatt antitrombin.

DIC bør monitoreres ved hjelp av **ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) DIC-skår** som tar utgangspunkt i blodplattetall, D-dimer, INR og fibrinogen.

Behandling

Det viktigste er å behandle grunnsykdommen. Hvis den raskt kan bringes under kontroll, er behandling av DIC unødvendig. Det er også viktig å korrigere patofysiologiske tilstander som kan initiere eller vedlikeholde DIC (hypovolemi, sjokk, hypoksi og acidose). Se [BMJ Best Practice - DIC](#).

Klinikken sammenholdt med laboratoriefunn avgjør om det er indikasjon for spesifikk behandling. Pasienter uten kliniske symptomer på DIC skal ikke ha spesifikk behandling selv om hemostaseprøver viser at det foreligger.

- a) *Heparin*: Kan være indisert ved nedsatt organfunksjon sekundært til utbredt mikrotrombosering. Det samme gjelder ved makrotrombosering (dyp venetrombose (DVT), lungeembolisme (LE), aseptisk trombotisk endokarditt) hvor man tilstreber fullheparinisering. Ved alvorlige blødninger pga. trombocytopeni, fibrinogenmangel eller annen faktormangel er bruk av heparin omdiskutert. Avgjørelsen om å bruke heparin eller ikke beror på en rekke faktorer; grunnsykdommen, graden av hemostasedefekt og risiko for lokal, ikke kontrollerbar blødning (betydelige ytre eller indre skader, abruptio placentae, penetrerende hjerneskade). Ved blødninger sekundære til kronisk DIC pga. disseminert kreft vil heparin ofte reversere hemostasedefekten. Heparin er ikke vist å redusere dødeligheten ved septisk sjokk eller HELLP syndromet.
Dosering: Det er uenighet om optimal heparindosering. Et vanlig regime er intravenøs initial bolusdose på 50 E/kg kroppsvekt etterfulgt av kontinuerlig intravenøs tilførsel av (100–)200 E/kg i døgnet. Ved positiv respons stopper eller avtar blødningen, og hemostaseprøvene normaliseres (fibrinogen i løpet av 24–48 timer, blodplater senere). Ved manglende klinisk respons blør pasienten like meget eller mer, og hemostaseprofilen kan være uforandret eller delvis normalisert. Heparin seponeres. Alternativt kan en forsøksvis bruke fraksjonert lavmolekylært heparin, f.eks. dalteparin 5000 E × 1 subkutant eller enoksaparin 40 mg × 1 subkutant.
- b) *Protein C-plasmakonsentrat*: Tilførsel av protein C-konsentrat har dokumentert effekt ved purpura fulminans eller annen alvorlig trombose hos nyfødte med alvorlig grad av arvelig protein C-mangel (homozygot eller dobbelt heterozygot form). Se L4.5.4.2.1 Protein C plasmakonsentrat.
- c) *Antitrombinkonsentrat*: Infusjon av antitrombinkonsentrat kan være gunstig for enkelte kritisk syke pasienter med lavt antitrombin i plasma og kurabel grunnsykdom, men er omdiskutert. Effekten er ikke dokumentert i prospektive kliniske studier. Antitrombin doseres individuelt. En passende initialdose er 50 E/kg kroppsvekt.
- d) *Substitusjonsbehandling*: Blodtap erstattes med erytrocyttkonsentrat. Blodplatekonsentrat ved trombocytopeni <50 og samtidig blødning. Ved forbrukskoagulopati med defibrinering erstattes manglende koagulasjonsfaktorer med ferskfrosset, virusinaktivert plasma dersom INR >1,5 og samtidig blødning. Ved blødning og fibrinogen <1,5 g/L bør en vurdere fibrinogenkonsentrat, se L4.3.1.1 Humant fibrinogen.
- e) *Fibrinolysehemmere*: Ved blødninger hos pasienter med mikro- eller makrotrombosering tilrådes tilbakeholdenhet med fibrinolysehemmere (risiko for økende trombosering). Traneksamsyre (se L4.4.1.1) bør da bare gis sammen med heparin under kontroll av hemostaseprøver. Økt fibrinolyse kan ved enkelte tilstander (akutt promyelocytteleukemi) være dominerende årsak til blødning. Traneksamsyre gis da uten heparin.

p-3428.6. Tromboemboliske tilstander

Revidert: 28.08.2024

Generelt

Plasmakoagulasjonen og blodplatene er nødvendige for både arteriell og venøs trombose. Plasmakoagulasjonen spiller imidlertid en viktigere rolle for utvikling av venøs trombose, mens blodplatene dominerer ved arterielle tromboser. Konsekvensen er at legemidler som hemmer plasmakoagulasjonen (antikoagulantia), har bedre effekt ved venøse enn ved arterielle tromboser, mens det motsatte er tilfelle for legemidler som hemmer blodplatefunksjonen (platehemmere).

- *Antikoagulantia* (hepariner, vitamin K antagonister, trombinhemmere, faktor Xa hemmere) hemmer fibrindannelsen og derved den videre vekst av tromben og er effektive ved både venøs og arteriell

trombose. Trombolytiske midler (alteplase) fører til nedbryting av fibrin og løser opp tromben (trombolyse).

- *Platehemmere* (acetylsalisylsyre, dipyridamol, tiklopidin, klopidogrel, prasugrel, tikagrelor, GP IIb/IIIa-antagonister) hemmer blodplatefunksjoner som adhesjon, frisettingsreaksjon og aggregasjon. Alle midlene gir økt blødningstendens. De bør derfor ikke anvendes hos pasienter med hemostasedefekter.

p-3428.6.1. Venøs trombose

Revidert: 28.08.2024

Generelt

Årlig insidens av venøs trombose (DVT og LE) er ca. 1 per 1000 personer, insidensen øker i betydelig grad med økende alder fra ca. 1 per 10 000 ved 20-årsalder til 1 per 200 ved 70-årsalder, dvs. om lag 50-dobling av risikoen. Ca. 2/3 av venøse tromboser er dype venetromboser (DVT) og ca. 1/3 lungeembolier (LE) med eller uten erkjent DVT.

Etiologi

Kompleks etiologi hvor forstyrrelser i blodets egenskaper, karvegg og/eller blodstrøm kan utløse venøs trombose. En rekke risikofaktorer disponerer: Immobilisering, traumer (operasjoner), malignitet, fedme, hjertesvikt, hjerneslag, polycytemi, graviditet/post partum, p-piller, postmenopausal hormonsubstitusjon, mangel på koagulasjonshemmere (antitrombin, protein C eller protein S), faktor V Leidenmutasjon (fenotype er aktivert protein C-resistens) og protrombin genmutasjon (fenotype er forhøyet nivå av faktor II – protrombin – i plasma), antifosfolipidantistoff (lupus antikoagulant, anti-kardiolipin- eller anti-beta-2-glykoprotein 1 antistoffer), m.m. Ofte er det samspill mellom en eller flere genetiske faktorer og ytre risikofaktorer. Omlag halvparten av alle venøse tromboser ansees pt. idiopatiske.

Merknader

- ?! *Sammenheng tromboembolisme, NSAID og hormonell prevensjon*: NSAID-bruk er positivt assosiert med utvikling av venøs tromboembolisme hos kvinner i reproduktiv alder. Antallet ekstra venøse tromboemboliske hendelser ved bruk av NSAID sammenlignet med ikke-bruk er signifikant større ved samtidig bruk av høy/middels risiko hormonell prevensjon sammenlignet med samtidig bruk av lav/ingen risiko hormonell prevensjon. Kvinner som trenger både hormonell prevensjon og regelmessig bruk av NSAIDs bør informeres om dette. [BMJ 2023;382:e074450](#).
- ?! Idrettsutøvere kan være utsatt for treningsrelatert potensiell fatal trombose, se [DOI: 10.1055/s-0038-1673625](#).
- ?! Covid-19 er en uavhengig risikofaktor for dyp venetrombose, lungeemboli og blødning. Risikoen er økt i henholdsvis 3, 6 og 2 måneder etter infeksjonen, se [BMJ 2022;377:e069590 \(pdf\)](#).
- ?! Behandling med direktevirkende perorale antikoagulantia (DOAK) (apiksaban, rivaroksaban, edoksaban eller dabigatran eteksilat) påvirker resultatet til lupusantikoagulant. Prøve til utredning av lupusantikoagulant bør derfor tas før initiering av behandling med DOAK, ev. 2-4 dager etter avsluttet behandling.

p-3428.6.1.1. Dyp venetrombose (DVT)

Revidert: 28.08.2024

Kort oppsummering

Legemiddelbehandling

- ?!) Behandling med *DOAK er førstevalget* for pasienter med venøs tromboembolisme som tåler DOAK (dvs. ikke alvorlig nyresvikt eller bruk av interagerende medikamenter). Alternativet er lavmolekylært heparin/warfarin. Gravide bør få monoterapi med lavmolekylært heparin. Behandlingstid er minimum 3-6 måneder evt. på ubestemt tid ved høy risiko for ny DVT.
- ?!) *Lavmolekylært heparin* (i minst 5 døgn) med overgang til warfarin. Lavmolekylært heparin kan seponeres når INR har vært > 2,0 i minst ett døgn. Styringsmålet for warfarinbehandling er INR 2,5 (2,0–3,0). Dosering av lavmolekylært heparin: dalteparin 200 E/kg x 1 og enoksaparin 1,5 mg/kg x 1 (ev. dosering x 2 ved stor blødningsfare).
- ?!) Alternativ behandling er rivaroksaban 15 mg x 2 p.o. i 3 uker, deretter 20 mg x 1, eller apiksaban 10 mg x 2 p.o. i en uke, deretter 5 mg x 2, eller edoksaban 60 mg daglig etter innledende bruk av lavmolekylært heparin i full dose i minst 5 dager; eller dabigatran 150 mg x 2 p.o. etter innledende bruk av lavmolekylært heparin i full dose i minst 5 dager.
- ?!) Pasienter med *underliggende kreftsykdom* kan få lavmolekylært heparin i full dose (se over) i 4 uker. Alternativt FXa hemmer (rivaroksaban, apixaban, edoksaban) i vanlig dose så lenge de har aktiv kreft, minimum 6 måneders behandling. Behandlingen må tilpasses blødningsrisikoen.

- ?!) Pasienter med *trombose i øvre del av vena femoralis og/eller bekkenvene* kan være aktuelle med tanke på *kateterbasert trombolyse* etter nøye informasjon til pasienten om fordeler og ulemper. Nyttene er usikre.

Generelt

Se Venøs trombose (VTE) T4.6.1.

Etiologi

Se Venøs trombose (VTE) T4.6.1.

Symptomer

Vanlig er smerte, ødem, venestuvning, økt hudtemperatur, ømhet ved palpasjon langs dype vener i tykklegg og på låret, gjerne også positiv **Homans' tegn**. Mistanke om akutt DVT indiserer øhj. henvisning til sykehus.

Diagnostikk

Klinisk diagnose er usikker. D-dimertest har meget høy sensitivitet og høy negativ prediktiv verdi og brukes i utredningsalgoritmer sammen med klinisk sannsynlighetsvurdering (Wells skår for DVT: norsk utgave, se [medeasy Klinisk verktøy](#)) til å utelukke DVT. Diagnosen stilles ved ultralyd-dopplerundersøkelse, ev. venografi, eller mer sjeldent CT eller MR.

Komplikasjoner

Akutt lungeembolisme (T4.6.1.2). Venøst gangren (sjelden). Posttrombotisk syndrom (smerte, ødem, varicer, kronisk leggeksem, ulcus cruris) etter proksimale tromboser (lår- og bekkenvene). Pasient som har gjennomgått DVT i underekstremitetene må ved senere legekonsultasjoner/innleggelse påse å opplyse om dette mtp. ev. grafthøsting.

Behandling

Hensikten med behandlingen er å forhindre LE og utvikling av posttrombotisk syndrom.

A) Antikoagulasjonsbehandling

- ?!) Behandling med lavmolekylært heparin med overgang til warfarin eller DOAK anses å være likeverdig, men siden DOAK er enklere å dosere er DOAK førstevalget til alle som tåler det.
- ?!) Lavmolekylært heparin subkutant x 1 (ev. x 2 ved stor blødningsfare eller ved store proksimale tromboser) med overgang til warfarin. Anbefalt dosering av dalteparin er 200 E/kg x 1 (alternativt 100 E/kg x 2) eller enoksaparin 1,5 mg/kg x 1 (alternativt 1 mg/kg x 2).

Tabell: Dosering av lavmolekylære hepariner i forhold til kroppsvekt

Legemiddeldose	Profylaksedose	Høy profylaksedose	Behandlingsdose
Daltecparin	5000 E x 1 < 90 kg 7500 E x 1 > 90 kg	5000 E x 2	110 E/kg x 2, ev. 200 E/kg x 1
Enoksaparin	40 mg x 1 < 90 kg 60 mg x 1 > 90 kg	40 mg x 2	1 - 1,5 mg/kg x 2 (avhengig av hvilken tilstand/indikasjon)

L e g e m i d d e l	Profylaksedo se	Høy prof ylak sedo se	Behandlingsdose
r i n			

- ?!) Behandling med lavmolekylært heparin kan gjennomføres uten monitorering, forutsatt at behandlingen doseres etter vekt. Ved terapivikt og ved blødning bør en vurdere måling av anti-Xa-aktivitet i plasma som mål for heparinkonsentrasjonen. Lavmolekylært heparin gis i minst 5 døgn og kan seponeres når INR har vært > 2,0 i minst ett døgn. Styringsmålet for warfarinbehandling er INR 2,5 (2,0–3,0).
- ?!) Alternativ behandling er peroralt rivaroksaban 15 mg x 2 i 3 uker, deretter 20 mg x 1, eller apiksaban 10 mg x 2 i 7 dager, deretter 5 mg x 2. Et alternativ til rivaroksaban eller apiksaban er dabigatran 150 mg x 2, men denne behandlingen krever initial behandling med lavmolekylært heparin i 5-10 dager. Behandlingen med DOAK trenger ingen monitorering og bør vare i 3 måneder eller lengre. DOAK bør ikke gis eller gis i redusert dose ved alvorlig nyresvikt med GFR < 30 mL/min, se SPC for den enkelte DOAK. DOAK interagerer også med en del medikamenter og det anbefales å sjekke for interaksjoner.
- ?!) Kontinuerlig intravenøs behandling med ufraksjonert heparin dosert etter APTT monitorering er et alternativ hos pasienter med stor blødningsfare, f.eks. i forbindelse med kirurgi eller tidlig postoperativt. Pasienter med underliggende kreftsykdom kan få FXa hemmer (rivaroksaban, apiksaban, edoksaban) i vanlig dose, se nedenfor.
- ?!) Alternativt lavmolekylært heparin i full dose i 4 uker, deretter 60-80% av full dose. Behandlingslengden er så lenge de har aktiv kreft, men minimum 6 måneder. Behandlingen må tilpasses blødningsrisikoen.
- ?!) Behandling av DVT i svangerskap, se T4.6.1.3 Venøs trombose i graviditeten.

B) Trombolytisk behandling

Systemisk trombolytisk behandling brukes ikke ved akutt DVT pga. høy risiko for alvorlig blødningskomplikasjon.

Kateterbasert trombolytisk behandling bør vurderes ved DVT som affiserer øvre halvdel av lårvenen og/eller bekkenvenen enten med eller uten mekanisk fjerning av trombosen. Dette gjøres ved hjelp et infusjonskateter som føres inn i v. poplitea. Metoden forutsetter nært samarbeid mellom kliniker og radiolog og nøye oppfølging ved sengepost.

Behandlingen reduserer hevelse nesten umiddelbart og reduserer kanskje posttrombotisk syndrom, men medfører en litt økt risiko for blødning, inkludert hjerneblødning. Pasienten må derfor informeres nøye om fordeler og ulemper ved behandlingen før man starter.

C) Ikke-medikamentell behandling

- ?!) *Høyt leie* av det affiserte benet.
- ?!) Tidlig *mobilisering*.
- ?!) *Knehøy kompresjonsstrømpe* klasse II ved symptomgivende ødemer kan gis i 6 måneder, ev lenger hvis strømpen lindrer symptomene.
- ?!) *Vena cava-filter* kan være aktuelt ved residiverende LE til tross for adekvat antikoagulasjon eller sterke kontraindikasjoner mot antikoagulasjonsbehandling.
- ?!) *Unngå dehydrering*.

Aktuelle nettressurser

- <https://helsedirektoratet.no/publikasjoner/informasjon-om-warfarin-og-de-perorale-antikoagulasjonsmidlene-dabigatran-rivaroksaban-og-apixaban>
- Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing NICE guideline [NG158] Published: 26 March 2020, sist oppdatert 02.08.2023
- Norske retningslinjer antikoagulasjon: <https://app.magicapp.org/#/guideline/4246>

Aktuelle nettressurser – barn

- Generell veileder i pediatri 9. Hematologi og onkologi 9.11 Venøs tromboembolisme [Sist faglig oppdatert: 01.01.2017](#)

- Generell veileder i pediatri 9. Hematologi og onkologi 9.12 Trombolytisk behandling hos store barn (>3 mnd) Sist faglig oppdatert: 01.01.2017

p-3428.6.1.1.1. DVT på uvanlige steder

Revidert: 28.08.2024

Generelt

For trombose av vena cava inferior, vena cava superior, portvene, nyrevene, mesenterialvener eller cerebrale sinusoider, se spesiallitteratur. Klinisk mistanke henvises som øhj til spesialavdeling etter konferering bakvakt. Diagnostikk, oppstart behandling, videre utredning og ev. oppfølging av disse tilstandene er spesialistoppgaver.

DVT i overekstremitetene, cerebrale vener og abdominale vener er i liten grad undersøkt gjennom randomiserte studier, men det finnes en del observasjonelle studier. I hovedtrekk virker det trygt å behandle dem med DOAK der det ikke foreligger kontraindikasjoner. Men hvis pasienten har for eksempel samtidig alvorlig leversykdom eller betydelig redusert nyrefunksjon må man ta hensyn til dette når man velger dose og type antikoagulantia.

p-3428.6.1.1.2. Sekundærprofylakse mot venøs trombose

Revidert: 28.08.2024

Kort oppsummering

Behandlingsvarighet:

- ?!) *Førstegangs venøs trombose:*
 - a) med *temporær årsak*: 3-6 måneder.
 - b) *Idiopatisk trombose*: Vurdering etter 3 måneder der en veier individuell risiko for residiv mot risiko for blødning. De fleste bør få langvarig behandling, men med årlig vurdering av indikasjon.
- ?!) *Annengangs eller residiverende venøs trombose uten kjent årsak*: Langvarig behandling (årlig vurdering av indikasjon).

Behandling

Etter akutt venøs trombose er residivfrekvensen høy uten sekundær profylakse, størst etter idiopatisk trombose og lavest hos pasienter med en klar utløsende faktor (f.eks. operasjon, traume, bruk av kombinasjons-p-piller). Behandling med vitamin K-antagonister (dvs. warfarin i Norge) eller DOAK (apiksaban, dabigatran, edoksaban eller rivaroksaban) er likeverdige.

Retningslinjer for varighet og intensitet av antikoagulasjonsbehandling med vitamin K-antagonister:

- a) Førstegangs venøs trombose med temporær årsak: 3-6 måneder.
- b) Førstegangs venøs trombose uten påvisbar årsak (idiopatisk trombose): Minst 3 måneder, deretter vurdering av risiko for residiv mot risiko for blødning. Slike pasienter har høy risiko for residiv, i størrelsesorden 5–15 % i løpet av ett år etter seponering av antikoagulasjonsbehandling.
- c) Annengangs eller residiverende venøs trombose uten kjent årsak: Langvarig behandling.

Kontroll og oppfølging

Mangel på antitrombin, protein C eller S, faktor V Leiden-mutasjon, protrombingenmutasjon bør rutinemessig ikke undersøkes. Påvisning av disse trombofiliene får nesten aldri betydning for behandlingens lengde. Ved venøs trombose med uvanlig lokalisasjon uten forklaring kan man teste for lupus antikoagulant/fosfolipidantistoffer, JAK2-mutasjon eller paroxysmal nattlig hemoglobinuri (PNH).

Alle pasienter som har hatt en venøs trombose, også de med åpenbare utløsende årsaker som kan unngås i fremtiden, vil ha økt risiko for å få venøs trombose igjen. De bør derfor få veiledning om hvordan de kan unngå venøs trombose, f.eks. unngå langvarig immobilisering. For kvinner er det særlig viktig hvordan de skal forholde seg til graviditet, kombinasjons p-piller og postmenopausal hormonbehandling.

Residiv under adekvat peroral antikoagulasjon gir mistanke om malign grunnsykdom eller dårlig compliance.

Aktuelle nettressurser

- <https://helsedirektoratet.no/publikasjoner/informasjon-om-warfarin-og-de-perorale-antikoagulasjonsmidlene-dabigatran-rivaroksaban-og-apixaban>

p-3428.6.1.1.3. Primærprofylakse mot DVT ved kirurgi og sykehusinnleggelse

Revidert: 28.08.2024

Kort oppsummering

- **Legemiddelprofylakse:** Om, og eventuelt hvor lenge, medikamentell tromboseprofylakse skal gis hos kirurgiske pasienter varierer med type inngrep, pasientens risiko for venøs trombose, graden av immobilisering, og blødningsrisiko. Forskjellige typer kirurgi har forskjellige retningslinjer. Både for kirurgiske og indremedisinske pasienter innlagt på sykehus anbefales det å gjøre risikovurdering med et skåringsverktøy, for eksempel Caprini skår for ikke-ortopedisk kirurgi, Charlson komorbiditetsindeks for ortopedisk kirurgi eller Padua risikoskår for indremedisinske pasienter.

Generelt

Tidlig postoperativ mobilisering er viktig, men ofte utilstrekkelig for å forebygge trombose hos trombosedisponerte individer. Mekaniske hjelpemidler som intermitterende pneumatisk kompresjon av tykkleggen eller bruk av gradert elastisk kompresjonsstrømpe (TED-strømpe) reduserer insidensen av postoperativ venetrombose, men har mindre effekt enn legemiddelprofylakse. Kan være et godt alternativ hos pasienter med uttalt blødningsfare.

Legemiddelprofylakse

Det foreligger omfattende dokumentasjon for nytten av tromboseprofylakse ved kirurgi. Temaet berøres her bare summarisk, og det henvises til spesiallitteratur. Alle kirurgiske og indremedisinske avdelinger bør ha skriftlige retningslinjer for tromboseprofylakse.

Aktuelle legemidler for tromboseprofylakse er de lavmolekylære heparinene dalteparin og enoksaparin, faktor Xa-hemmeren fondaparinux, og DOAKene dabigatran, rivaroksaban, apiksaban. I Norge er det bare ortopedisk kirurgi som er godkjent indikasjon for alle disse medikamentene. For ikke-ortopedisk kirurgi og indremedisinske pasienter er det kun de lavmolekylære heparinene som har godkjent indikasjon. Ved liten risiko for trombose er medikamentell tromboseprofylakse ikke nødvendig. Ved stor kirurgi er trolig medikamentell tromboseprofylakse i 19-42 dager bedre enn kortvarig tromboseprofylakse (4-14 dager). Innlagte indremedisinske pasienter med høy tromboserisiko kan få tromboseprofylakse så lenge de er innlagt. Kreftpasienter som gjennomgår kirurgi eller legges inn med akutt indremedisinsk sykdom bør alltid vurderes for medikamentell tromboseprofylakse.

Aktuelle nettressurser

- DMP Råd til helsepersonell, [Antikoagulasjonsmidler](#) Oppdatert 05.05.2023.
- <https://app.magicapp.org/#/guideline/4246>

Kilder

David R. Anderson et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention of venous thromboembolism in surgical hospitalized patients. Blood Adv. 2019 Dec 10;3(23):3898-3944. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000975.

Norske retningslinjer på <https://app.magicapp.org/#/guideline/578>, sist oppdatert 2013 pt. under revisjon.

p-3428.6.1.2. Lungeembolisme (LE)

Revidert: 28.08.2024
Sist endret: 28.04.2025

Kort oppsummering

- **Diagnostikk:** D-dimertest i utredningsalgoritmer sammen med vurdering av klinisk sannsynlighet (Wells forenklet skår for LE eller [Geneva skår](#)), arterielle blodgassanalyser og EKG. CT pulmonalangiografi (iv kontrast). Ekkokardiografi/TØE ved større LE bla. for å utelukke PFO.
- **Legemiddelbehandling:** Sirkulatorisk stabile pasienter: Lavmolekylært heparin hvis pasienten trenger innleggelse. Overgang til DOAK når pasienten skrives ut, samme doser som ved DVT. Alternativt, lavmolekylært heparin i minst 5 dager, warfarin startes dag 2, og heparin seponeres først når INR har vært 2,0 i minst ett døgn. Massiv LE som forårsaker vedvarende hypotensjon og/eller hypoksemi: trombolytisk behandling.
- Kan ha betydelige **langtidskonsekvenser**.

Generelt

Den kliniske diagnosen kan være vanskelig. Det er viktig å overveie diagnosen også hos unge mennesker, kvinner som bruker p-piller og gravide. Ved mistanke om LE bør pasienten alltid utredes i sykehus. Venøse tromber i underekstremiteter og bekken er den vanligste årsaken til LE, men bare 1/3 av pasientene har samtidig kliniske tegn på DVT. Merk at LE er hyppigste dødsårsak hos gravide. Se også Venøs trombose (VTE) T4.6.1.

Pasienter hospitalisert for synkope har ofte lungeemboli, se DOI: [10.1056/NEJMoa1602172](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602172).

Lungeemboli som årsak til *hjertestans*: Se f.eks. *Pulmonary Embolism as Cause of Cardiac Arrest* Arch Intern Med 2000 doi: [10.1001/archinte.160.10.1529](https://doi.org/10.1001/archinte.160.10.1529), *Pulmonary Embolism Cardiac Arrest* Editorial Chest 2019 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.08.1922> ev. *Oversett lungeemboli i allmennpraksis Tidsskr Nor Lægeforen 2005 125 : 317-9*.

Post-lungeemboli-syndrom (PPES): Omlag 50 % av de som har hatt lungeemboli plages med tungpusthet, redusert fysisk yteevne og redusert livskvalitet lang tid etter lungeembolien er påvist. Se «[Post lungeemboli syndrom](#)» – en ny sykdomsbetegnelse? Indremedisineren 24.01.2019 Ø. Jervan og W. Ghanima, Sykehuset Østfold og oversiktsartikkel DOI: [10.1055/s-0042-1749659](https://doi.org/10.1055/s-0042-1749659) for supplerende informasjon.

Se eget avsnitt Langtidskonsekvenser nedenfor.

Symptomer

Vanlig er akutt oppstått dyspné, takykardi, hoste, hemoptyse, sentrale brystmerter (ved store sentrale lungeembolier), respirasjonsavhengige brystmerter (ved mindre pleuranære lungeembolier), holdsmerter, blodtrykksfall, synkope, ev. sirkulatorisk kollaps.

For utdypende, se UpToDate *Clinical presentation, evaluation, and diagnosis of the nonpregnant adult with suspected acute pulmonary embolism*, sist oppdatert [17.10.2022](https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-evaluation-and-diagnosis-of-the-nonpregnant-adult-with-suspected-acute-pulmonary-embolism).

Diagnostikk

Klinisk diagnose er usikker. *D-dimer* har meget høy sensitivitet og høy negativ prediktiv verdi, og brukes i utredningsalgoritmer sammen med vurdering av klinisk sannsynlighet for å utelukke DVT/LE. Den mest brukte algoritmen for klinisk sannsynlighet er en forenklet Wells skår for lungeembolisme, se tabell nedenfor. Ved liten klinisk sannsynlighet for LE og negativ D-dimertest er LE nærmest utelukket, men ved positiv D-dimertest må en gå videre med radiologisk utredning. Pasienter med klinisk sannsynlig LE må undersøkes radiologisk uavhengig av D-dimertest.

Tabell: Wells forenklet skår for klinisk sannsynlighet for LE

Tegn	Skår
Kliniske symptomer og tegn på DVT (minimum hevelse og smerter ved palpasjon av dype vener)	3
En alternativ diagnose er mindre sannsynlig enn LE	3
Hjertefrekvens > 100 slag/minutt	1,5
Immobilisering mer enn 3 dager eller kirurgi i løpet av de siste 4 ukene	1,5
Tidligere DVT/LE	1,5
Hemoptyse	1
Kreftsykdom (på behandling, behandling siste 6 måneder eller palliativ fase)	1
<i>Total forenklet Wells skår (sum)</i>	

Tegn	Skår
Klinisk sannsynlighet ved forenklet Wells LE skår:	
LE sannsynlig	> 4 poeng
LE ikke sannsynlig	4 poeng

Supplerende undersøkelser omfatter arterielle blodgassanalyser (lav arteriell pO₂, subnormal arteriell pCO₂ er typisk) og EKG (f.eks. nyoppstått atrieflimmer eller tegn på belastning av høyre atrium). Diagnosen stilles ved *CT pulmonalangiografi* (dvs. med iv. kontrast). Alternativt kan diagnosen stilles ved pulmonal perfusjons- og ventilasjonsscintigrafi eller pulmonal angiografi. Dersom disse undersøkelsene ikke er tilgjengelige eller ikke konklusive, kan ultralyd av vener i underekstremitetene med funn av DVT støtte diagnosen.

Ved positiv CT på større LE ev. klinisk mistanke bør *transtoracal (TTE) ev. transøsofageal ekkokardiografi* (TØE alias TEE) gjøres tidlig i utredningen. Funnt av akutt pulmonal hypertensjon vil støtte diagnosen og være tilstrekkelig grunnlag for å starte trombolytisk behandling. Stigning av troponiner kan også være uttrykk for store embolier med stor belastning på høyre hjertehalvdel. Se UpToDate: Treatment, prognosis, and follow-up of acute pulmonary embolism in adults. Thrombolytic therapy, oppdatert 06.09.2023 og OUS metodebok Akutt lungeembolisme [Behandling Trombolytisk behandling](#) for detaljer.

Lungeemboli hos pasient med patent foramen ovale (PFO) vil kunne gi atrial høyre til venstre shunting og med det risiko for cerebrale embolier - paradoks embolisering, se doi: [10.7326/M18-3485](https://doi.org/10.7326/M18-3485) og kalkulator for Risk of Paradoxical Embolism (RoPE)-skår. PFO foreligger hos omlag 25% av voksne, og hos 40-50% av pasienter med *kryptogent hjerneinfarkt*, se også [UpToDate](#). Hos pasienter med større lungeemboli, vil ekkokardiografisk påvisning av PFO innebære en spesielt høy risiko for død (33%) og arterielle/cerebrale tromboemboliske komplikasjoner, se doi: [10.1161/01.cir.97.19.1946](https://doi.org/10.1161/01.cir.97.19.1946).

Perkutan kateterbasert lukking av PFO er i dag rutine ved universitetssykehusene, se f.eks. Leirgul, [Hjerteforum 2020](#), Hdir Behandling av PFO, sist oppdatert 09.08.2022 og SCAI Guidelines for the Management of Patent Foramen Ovale May 19, 2022 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jscai.2022.100039>.

Klassifisering av LE

Det er utviklet en egen skår, «simplified pulmonary embolism severity index - sPESI» som kan klassifisere pasientene klinisk i lav og høy risiko, jfr tabell nedenfor. Pasienter med lav risiko eller sPESI skår 0 kan behandles ambulant, mens andre pasienter bør innlegges.

Tabell : Forenklet 'Pulmonary Embolism Severity Index' - PESI

Parameter	Orginalversjon (poeng)	Forenklet versjon (poeng)
Alder	Alder i år	1 dersom > 80 år
Hannkjønn	10	-
Kreft	30	1
Kronisk hjertesykdom	10	1
Kronisk lungesykdom	10	
Puls 110 slag/min	20	1
Systolisk blodtrykk < 100 mm Hg	30	1

Parameter	Orginalversjon (poeng)	Forenklet versjon (poeng)
Respirasjonsfrekvens > 30 /min	20	-
Temperatur < 36 °C	20	-
Påvirket mental status	60	-
SaO2 < 90%	20	1
Risiko strata		
	Klasse I: 65 poeng svært lav 30-dagers mortalitetsrisiko (0-1,6%)	0 poeng = 30-dagers mortalitetsrisiko 1,0% (CI95% [0,0% - 2,1%])
	Klasse II: 66-85 poeng lav mortalitetsrisiko (1,7-3,5%)	
	Klasse III: 86-105 poeng moderat mortalitetsrisiko (3,2-7,1%)	1 poeng = 30-dagers mortalitetsrisiko 10,9% (CI95% [8,5% - 13,2%])
	Klasse IV: 106-125 poeng høy mortalitetsrisiko (4,0-11,4%)	
	Klasse V: > 125 poeng svært høy mortalitetsrisiko (10,0-24,5%)	

Behandling

- Ved ev transport til sykehus gis ved behov oksygen 10 l/minutt og ved smerte/angst morfin 5–10 mg intravenøst.
- Ved mistanke om LE vurderes først om det er en potensielt livstruende lungeemboli og om pasienten er kandidat for systemisk trombolyse. Grunnen er at lavmolekylært heparin forsinker oppstart med eventuelt trombolyse i 6-8 timer. Hvis pasienten ikke er aktuell for systemisk trombolyse, bør behandling med intravenøs standard heparin eller subkutant lavmolekylært heparin (gitt 2 ganger daglig) starte så snart som mulig, før pasienten går til CT thoraks.
- Ved symptomer som passer med livstruende lungeemboli, men tvil om diagnosen eller om det skal gis trombolyse kan man gi ufraksjonert heparin 5000 E i påvente av ytterligere diagnostikk. Det har kort halveringstid og forsinker ikke ev. trombolytisk behandling.

1) Legemiddelbehandling:

a) *Massiv LE* - forårsaker vedvarende hypotensjon og/eller hypoksemi har høy mortalitet og bør få trombolytisk behandling:

?!) Høydose alteplase infundert i.v. over 2 timer (se Trombolytiske midler L4.5.6). Før behandling kontrolleres hemoglobin, blodplater, D-dimer og INR. Dosering: 100 mg alteplase infunderes i.v. i løpet av 2 timer, 10 % av dosen gis som bolusdose. Forsiktighetsregel: infusjon av alteplase bør helst ikke starte før 6–8 timer etter injeksjon av lavmolekylært heparin pga. maksimal plasmakonsentrasjon etter 3–4 timer, øker risiko for blødning. Husk å spørre pasienten om det har vært tilstander eller symptomer på blødning (særlig hjerneblødning) siste måned. Systemisk trombolyse vil gjøre at alle nylig oppståtte sår begynner å blø igjen.

?!) Ved avsluttet trombolysebehandling må pasienten antikoaguleres med heparin for å unngå retrombosering. Heparininfusjon i.v. (24 000 E/døgn) startes umiddelbart etter seponering av alteplase uten forutgående bolusinjeksjon. Etter 6–8 timer justeres heparindosen i henhold til APTT på vanlig måte. Alternativt kan en starte med lavmolekylært heparin subkutant (første dose 50 % av vanlig døgndose) umiddelbart etter avsluttet alteplase. Heparinbehandling bør gis 24 9.4 Tm(a) Tj

?Sirkuobiorned.15i201ling m.6). F10(oagstarte med la)20(vmolek) 15(ylært heparini samme0 % ar03 unng.0000

124 9.4 Tm(a) Tj 1 0 .0786 5(v)985059 134.Kronned. Systeestemi(k pulmonalon og/eldete h) 5((CTEPH24 9 unng/F3

Tiltaksforslag

- Pro-BNP / NT-proBNP
- Spirometri
- Evt. ekkokardiografi
- Henvis (lav terskel) ved: Vedvarende dyspné >3–6 mnd, mistanke om CTEPH, synkope ved anstrengelse eller tegn på høyresidig hjertesvikt.

Kontroll og oppfølging

Se T4.6.1.1.2. Sekundærprofylakse mot venøs trombose.

Legemiddelomtaler og preparater

L10.2.1 Adrenerge beta-2-reseptoragonister

L4.5.5 Vitamin K-antagonister

L4.5.6.1 Alteplase

L4.5.3 Direkte faktor Xa-hemmere

L4.5.2 Direkte trombinhemmere

L4.5.5.1 Warfarin

L20.1.2.3 Sterke opioidagonister

L20.1.2.3.6 Morfin

Aktuelle nettressurser

- DMP Råd til helsepersonell. Antikoagulasjonsmidler. [Oppdatert: 05.05.2023](#).
- Venous thromboembolic diseases: diagnosis, management and thrombophilia testing NICE guideline [NG158]Published: 26 March 2020, sist oppdatert 02.08.2023.
- Retningslinjer for antitrombotisk behandling og profylakse - 2020 [v2.0 publisert 27.05.2020](#).

Aktuelle nettressurser – barn

- Generell veileder i pediatri 9. Hematologi og onkologi 9.11 Venøs tromboembolisme [Sist faglig oppdatert: 01.01.2017](#)
- Generell veileder i pediatri 9. Hematologi og onkologi 9.12 Trombolytisk behandling hos store barn (>3 mnd) [Sist faglig oppdatert: 01.01.2017](#)

Kilder

Langtidskonsekvenser

Konstantinides SV, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J. 2020 Jan 21;41(4):543-603. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405. PMID: 31504429. Pkt 10 s 583

BMJ Best Practice – Pulmonary embolism.

Humbert M, et al. ESC/ERS Scientific Document Group , 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG)., European Heart Journal, Volume 43, Issue 38, 7 October 2022, Pages 3618–3731, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>

p-3428.6.1.3. Venøs trombose i graviditeten

Revidert: 28.08.2024

Kort oppsummering

- **Diagnostikk:** Ved mistanke om DVT: ultralyddopplerundersøkelse, ev. venografi. Ved mistanke om LE: CT, ev. perfusjons-/ventilasjonsctigrafi. Andre aktuelle undersøkelser ved indikasjon: ultralyddoppler, pulmonal angiografi, ekkokardiografi.

- **Legemiddelbehandling:** Dalteparin 100–120 E/kg x 2 eller enoksaparin 1 mg/kg x 2 s.c. gjennom hele svangerskapet. Behandlingen kan monitoreres ved måling av anti-Xa aktivitet (anbefalt målområde er 0,5–1,2 E/ml i prøve tatt 3–4 timer etter siste injeksjon), f.eks. i forbindelse med oppstart av behandlingen, men rutinemessig monitorering er ikke indisert. Trombocytter måles før behandling og 2 uker etter oppstart. Heparin seponeres ved aktiv fødsel og startes umiddelbart etter at barnet er født, ev. kvinnen innstilles på warfarin. Post partum skal antikoagulasjonsbehandlingen gis 6–12 uker avhengig av tidspunkt for trombose. DOAK kan ikke brukes til gravide eller ammende.

Generelt

Venøs trombose forekommer i ca. 1/1000 svangerskap og er en av de viktigste årsakene til maternell sykkelighet og letalitet. Risikoen er størst ved fødsel og post partum. Ved tidligere gjennomgått trombose er risikoen for residiv i senere graviditet vesentlig større. Optimal profylakse og behandling er derfor viktig. Ca. 80 % av alle dype venetromboser i svangerskapet oppstår på venstre side.

Diagnostikk

Objektiv diagnose er spesielt viktig fordi langvarig antikoagulasjonsbehandling er aktuelt (resten av graviditeten og puerperiet) og residivfrekvensen høy uten adekvat behandling.

1) Dyp venetrombose (DVT)

Kan være uspesifikk og utypisk, mistolkes ofte som bekkenløsningssmerter.

- A) Ultralyd-doppler av underekstremitetene er gullstandard. Hvis undersøkelsen ikke er konklusiv, men klinisk mistanke er sterk, kan man behandle pasienten en uke og gjenta undersøkelsen
- B) Alternativt MR eller CT bekken

2) Lungeembolisme (LE)

Klinikken kan være uspesifikk og utypisk. Mange gravide har lett dyspné og takykardi som følge av svangerskapet. Man bør være obs på akutt endring av symptomer.

A) Sterk klinisk mistanke om LE

?!) + *DVT-mistanke*: UL begge u ex

- a) UL positiv: stopp utredning, behandle pasienten
- b) UL negativ: CT LE protokoll

?!) ÷ *DVT-mistanke*: CT LE protokoll, eller perfusjonsscintigrafi

B) Svak klinisk mistanke om LE

?!) .+ *mistanke om DVT*: Ultralyd begge underekstremiteter

- a) UL positiv: stopp utredning, behandle pasient
- b) UL negativ: avvente klinikk, evt. gjenta UL etter en uke

?!) . ÷ *mistanke om DVT*: Avvente klinikk. Alternativt perfusjonsscintigrafi eller CT LE protokoll

Behandling

De aller fleste bør behandles med terapeutisk dose lavmolekylært heparin subkutant. Gravide trenger generelt litt høyere dose (5–10 %) sammenlignet med ikke-gravide, se [OUS eHåndbok Trombose og graviditet](#), sist oppdatert januar 2024. Vi anbefaler vektjustert dalteparin 100–120 E/kg x 2 eller enoksaparin 1 mg/kg x 2 subkutant gjennom hele svangerskapet. Rutinemessig monitorering av behandlingseffekt er ikke indisert, men behandlingen kan monitoreres ved måling av anti-Xa aktivitet (=heparineffekt) og behandlingsmålet er, forutsatt at behandlingen monitoreres ved måling av anti-Xa aktivitet (= heparineffekt) som bør være 0,5–1,2 E/ml i blodprøve tatt 3–4 timer etter siste injeksjon (ved dosering hver 12. time). Aktuelt kun hos selekterte pasienter (f.eks. svært over- eller undervektige, kvinner med nyresvikt, mekanisk hjerteventil eller andre alvorlige indremedisinske sykdommer). Anti-Xa aktivitet bør måles i løpet av den første uken, deretter hver 4. uke, ev. hyppigere dersom dosejustering er nødvendig.

Trombolytisk behandling er ikke anbefalt hos gravide, men kan være aktuelt på vital indikasjon ved alvorlig LE og ved ventiltrombose ved mekanisk hjerteklaff.

Heparin seponeres ved aktiv fødsel. Hvis det går mer enn 18 timer før pasienten føder og hun ikke forventes å føde innen 3 timer, gis en enkelt profylaksedose lavmolekylvektheparin subkutant (5000 E dalteparin eller 40 mg enoksaparin). Heparinbehandling startes umiddelbart etter at barnet er født og ev. innstilles pasienten på warfarin.

Post partum skal antikoagulasjonsbehandlingen gis 6 – 12 uker avhengig av tidspunkt for trombose (minimum 3 måneders behandling totalt, vanligvis 6 måneder totalt). De fleste bør innstilles på warfarin med INR-mål 2,5 (2,0–3,0). Alternativt kan en gi lavmolekylært heparin subkutant. Anbefalt dose er 60–80 % av terapeutisk dose. Hos kvinner som ikke ammer er direkte virkende perorale antikoagulantia (DOAK) et godt alternativ båd til

warfarin og til heparin. DOAK passerer over i morsmelk og det er foreløpig uavklart om disse kan brukes hos ammende kvinner.

Under heparinbehandling i svangerskapet bør trombocyttkonsentrasjonene måles før behandling og 2 uker etter oppstart for å fange opp den meget sjeldne, men alvorlige komplikasjonen heparinindusert trombocytopeni (HIT).

Warfarin og andre vitamin K-antagonister passerer placent og kan forårsake misdannelser i første trimester (teratogent i uke 6–12) samt intrauterin fosterdød og hjerneskade senere i svangerskapet. De bør derfor ikke gis til gravide. Kan gis til ammende uten risiko for barnet.

Aktuelle netressurser

- <https://helsedirektoratet.no/publikasjoner/informasjon-om-warfarin-og-de-perorale-antikoagulasjonsmidlene-dabigatran-rivaroksaban-og-apixaban>
- DnLF Trombose, antikoagulasjon og svangerskap 17. februar 2020.

p-3428.6.1.3.1. Profylakse mot trombose i graviditet/fødsel/puerperiet

Revidert: 28.08.2024
Sist endret: 28.01.2026

Kort oppsummering

- **Profylakse hele svangerskapet og 6–12 uker post partum:** Tidligere trombose i svangerskapet/ved bruk av p-pille. Tidligere idiopatisk trombose/trombose med kjent trombofili, eller familieanamnese. Tidligere 2 tromboser. Antitrombindefekt og livslang antikoagulasjon (høydose). Protein C- eller S-defekt med tilleggsrisiko. Homozygot Leiden-mutasjon eller heterozygot Leiden-mutasjon med tilleggsrisiko. Homozygot Protrombingen-mutasjon.
- **Profylakse 6–12 uker post partum:** Tidligere én trombose med kjent utløsende årsak. Protein C- eller S-defekt uten tilleggsrisiko med familieanamnese. Heterozygot Leiden-mutasjon eller protrombinmutasjon med familieanamnese uten tilleggsrisiko. Ev. heterozygot protrombingen-mutasjon.
- **Profylakse etter akutt sectio** (gjelder også elektiv sectio ved høyere risiko): dalteparin 5000 E eller enoksaparin 40 mg 1–2 timer etter inngrep, deretter samme dose x 1 i 3–5 dager eller til mobilisering.

Generelt

Detaljerte norske anbefalinger finnes i DnLF Norsk gynekologisk forening Veileder i fødselshjelp Trombose, antikoagulasjon og svangerskap 17. februar 2020.

Tabell 1 Profylakse hos gravide *med* tidligere gjennomgått VT

Årsak til tidligere trombose	Antepartum profylakse hele svangerskapet	Postpartum profylakse 6 uker	Dokumentasjon**
P-piller eller i relasjon til svangerskapet, idiopatisk eller kjent trombofili	+	+	III-IV
Kjent utløsende årsak (kirurgi eller traume) og ingen trombofili	-	+	III-IV
Antitrombinmangel og livslang antikoagulasjon	+	+	III-IV
	Høy profylaksedose, evt. 75% av behandlingsdose LMVH	Behandlingsdosen LMVH, oftest reinnstilling på warfarin, DOAK er ikke anbefalt	

Tabell 2 Profylakse hos gravide *uten* tidligere gjennomgått VT, men med trombofili

Trombofili	Antepartum	Postpartum	Dokumentasjon/ anbefaling**
Faktor V Leiden (FVL), homozygot	+	+	III-IV (svak)
FVL, heterozygot, med familieanamnese*	-	+	III (svak) vurderer tilleggsrisiko
FVL, het uten fam anamnese*	-	-	IV (svak) vurderer tilleggsrisiko
Protrombin genmutasjon, homozygot	+	+	IV (svak)
Protrombin genmutasjon, heterozygot, med fam anamnese*	-	+	III (svak) vurderer tilleggsrisiko
Protrombin genmutasjon, heterozygot, uten fam anamnese*	-	-	IV (svak) vurderer tilleggsrisiko
FVL, heterozygot + Protrombin genmutasjon, heterozygot	+	+	III-IV
Antitrombinmangel	+	+	III-IV (svak) (ASH deler inn i m/u familieanamnese)
Protein S og C mangel uten familie anamnese*	-	-	III-IV (svak) vurderer tilleggsrisiko
Protein S og C mangel med familie anamnese*	-	+	III-IV (svak) vurderer tilleggsrisiko

* Familie anamnese, førstegrads slektning med venøs trombose før fylte 50 år

** Se [FHI Metodeboka - "Slik oppsummerer vi forskning"](#) tabell GRADE ev. Schunemann HJ, Brozek J, Guyatt G, Oxman AD, (editors). GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations: The GRADE Working Group; [oppdatert Oktober 2013]. [Avsnitt 6.5 Definitions for ratings of the certainty of the evidence.](#)

Monitorering av profylakse: Ved enkel forebyggende behandling er monitorering av heparineffekt med anti-Xa-måling ikke nødvendig. Det er heller ikke indisert å følge disse pasientene med ekstra kontroller på fødepoliklinikker, med mindre de har tilleggsfaktorer som kompliserer svangerskapet.

Profylakse etter sectio: Elektivt keisersnitt hos lavrisiko pasienter < 1 % risiko for VT anbefales ikke medikamentell profylakse, bare tidlig mobilisering (II).

Keisersnitt med moderat til høy risiko > 1 % foreslås medikamentell profylakse til fullt mobilisert pasient. Hvis stor blødningsrisiko foreslås kompresjonsstrømper vurdert de første dagene i stedet.

Keisersnitt med svært høy risiko (flere tilleggsfaktorer) anbefales forlenget profylakse i inntil seks uker.

Preparat: Dalteparin 5000 E eller enoksaparin 40 mg settes 1–2 timer etter avsluttet inngrep.

Profylakse generelt ved langvarig sengeleie: Vurder profylakse hvis mer enn 4–5 dagers strengt sengeleie. Her kan man gjerne bruke kompresjonsstrømper som alternativ til legemiddelprofylakse, men nytten er ikke dokumentert i kliniske studier.

Profylakse hos pasienter med antifosfolipid antistoffsyndrom og mekaniske hjerteventiler, se spesiallitteratur eller Veileder i fødselshjelp (se lenke nederst i kapitlet).

Aktuelle nettressurser

- <https://helsedirektoratet.no/publikasjoner/informasjon-om-warfarin-og-de-perorale-antikoagulasjonsmidlene-dabigatran-rivaroksaban-og-apixaban>
- Den norske legeförening. Norsk gynekologisk forening Veileder i fødselshjelp Trombose, antikoagulasjon og svangerskap 17. februar 2020.

p-3428.6.2. Overflatisk tromboflebitt

Revidert: 28.08.2024

Symptomer

Rubor, ømhet, palpabel streng i underhuden.

Behandling

Antikoagulasjonsbehandling er indisert hos voksne når det foreligger isolert, spontan, overfladisk venetrombose, som er minst 5 cm lang eller hvis den er mindre enn 3 cm fra innløpet av vena saphena i vena femoralis. Behandling kan gis med fondaparinuks 2,5 mg subkutan en gang daglig, lavmolekylært heparin i halv dose av det man bruker ved dype venøse tromboser eller embolier. Man kan også vurdere rivaroksaban 10 mg daglig. Behandlingsvarigheten er ca 6 uker.

Ved mindre overfladiske tromboflebitter kan man gi symptomatisk behandling med ikke-steroid antiinflammatoriske midler i 1–3 uker, alt etter symptomene, eller lokalbehandling med organo-heparinoid salve som har lokal antiinflammatorisk virkning.

Legemiddelomtaler og preparater

L4.5.1.4 Organo-heparinoid

L4.5.1.3 Fondaparinuks

L4.5.3.2 Rivaroksaban

L17.1.1 Ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAID)

Aktuelle nettressurser

- <https://helsedirektoratet.no/publikasjoner/informasjon-om-warfarin-og-de-perorale-antikoagulasjonsmidlene-dabigatran-rivaroksaban-og-apixaban>

p-3428.6.3. Arteriell trombose

Generelt

Se kapittel T8:

p-3428.6.4. Trombose hos barn

Revidert: 28.08.2024

Generelt

De viktigste årsakene til trombose hos barn er intravenøse katetre (25–80 %), medfødt eller ervervet trombofili (25–80 %) og infeksjoner (25 %). Symptomer vil variere med lokalisasjon, og diagnostikken er avhengig av den kliniske situasjonen.

Behandling

Lavmolekylært heparin subkutan foretrekkes fremfor standard heparin intravenøst hvor blodprøvetaking og/eller intravenøs tilgang er vanskelig. Overgang til warfarin etter minst 5 dager som doseres etter INR. Dabigatran (SPC granulat) og rivaroxaban (SPC side 145, Granulat til mikstur) kan også gis til barn, men ikke de andre DOAK'ene. Trombolytisk behandling kan overveies de første dager etter symptomdebut, spesielt ved manglende effekt av heparin. I egnede tilfeller foretrekkes lokal trombolytisk behandling gjennom kateter. Behandlingen må ofte individualiseres.

Dosering av antitrombotiske legemidler

For mange legemidler er doser for barn ikke oppgitt, og ved behandling må barn overvåkes og kontrolleres nøye. Retningslinjer for dosering: Se tabell nedenfor.

Tabell: Dosering av antitrombotiske legemidler til barn

Type legemiddelbehandling	Legemiddel	Alder	Bolus	Vedlikeholdsdose
<i>Standard heparin intravenøst</i>	heparin	Premature < 28 ukers gestasjonsalder	25 (E/kg)	15 (E/kg/time)
		Premature 28–36 ukers gestasjonsalder	50 (E/kg)	20 (E/kg/time)
		Fullbårne nyfødte – 1 år	75 (E/kg)	30 (E/kg/time)
		Over 1 år	75 (E/kg)	20 (E/kg/time)
<i>Fraksjonert (lavmolekylært) heparin subkutant</i>	dalteparin	Nyfødte		150 E/kg hver 12. time
		Barn > 2 måneder		100 E/kg hver 12. time
	enoksa- parin	Nyfødte		1,7 mg/kg hver 12. time
		Barn > 2 måneder		1,0 mg/kg hver 12. time
<i>Systemisk trombolytisk behandling</i>	alteplase	Nyfødte		0,25 mg/kg/time uten forutgående bolus i 4 timer
		Barn > 3 måneder		0,5 mg/kg/time i 1 time etterfulgt av 0,25 mg/kg/time de neste 3 timene