

Blödningstidsbestämning har spelat ut sin roll

Otillförlitlig metod som inte längre bör användas i rutinsjukvården



VLADIMIR RADULOVIC, specialistläkare, koagulationscentrum, sektionen för hematologi och koagulation, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Sahlgrenska vladimir.radulovic@vgregion.se
PETER SVENSSON, docent, överläkare

ANDREAS HILLARP, docent, 1:e sjukhuskemist
ERIK BERTTORP, professor, överläkare; de tre sistnämnda koagulationscentrum UMAS, Region Skåne, Universitetssjukhuset MAS, Malmö

Många kliniskt verksamma läkare står dagligen inför problemet att värdera blödningstendens. Missbedömning i frågan kan få allvarliga konsekvenser i form av såväl morbiditet och mortalitet som ökade kostnader för sjukvårdsapparaten. Det finns inga allmänt accepterade riktlinjer beträffande riskvärdering av en eventuell blödningsrubbning, utan utredningssätt och bedömning styrs ofta av lokala traditioner.

Blödningsrubbningar kan schematiskt indelas i areriditära och förvärvade samt huruvida defekten främst ses i den primära hemostasmekanismen eller i plasmakoagulationen (Tabell I).

Trombocytfunktionsdefekter är vanliga och heterogena och utgör sannolikt de vanligast förekommande medfödda och förvärvade blödningsrubbningarna. Paradoxalt nog är förekomsten (Tabell II) i den generella populationen mindre känd, eftersom de flesta av dessa defekter inte låter sig bestämmas med vanliga laboratoriemetoder. Några väldefinierade, men ytterst sällsynta, ärftliga trombocytdefekter finns dock, nämligen Glanzmanns sjukdom (trombasteni) och Bernard-Souliers syndrom. Dessa defekter beror på brist eller avsaknad av trombocytreceptorerna GP IIb/IIIa respektive GP Ib.

I vissa studier har von Willebrands sjukdom en skattad prevalens på omkring 1 procent hos befolkningen. Emellertid är von Willebrands sjukdom bland patienter som remitteras till speciella utredningsmottagningar för blödningssymtom inte mer frekvent än hemofili [1-3].

Hereditära blödningspredisponerande brister på faktorer i plasmakoagulationen är i regel sällsynta. I vårt land utgör hemofili A den vanligaste rubbningen inom plasmakoagulationen, och trombocytdysfunktion av icke-specifierad natur utgör den vanligaste rubbningen inom primär hemostas, även om von Willebrands sjukdom också är relativt vanlig (Tabell II).

Förvärvade hemostasdefekter är sekundära till en rad olika patologiska tillstånd såsom hematologiska maligniteter, autoimmuna sjukdomar, endokrina rubbningar, förvärvade faktorbris-

TABELL I. Principiella störningar i koagulationsmekanismen och några exempel på dessa. (VWD = von Willebrands sjukdom; ASA = acetylsalicylsyra, NSAID = icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel; SSRI = selektiva serotoninåterupptagshämmare; LMH = lågmolekylära hepariner.)

Rubbad funktion	Kongenitala	Förvärvade
Primär hemostas	VWD	ASA, NSAID
	Trombocytdysfunktion	Uremi
		SSRI
		Klopidogrel
Plasma-koagulation	Hemofili	Trombocytopeni
		Andra läkemedel
	Annan faktorbrist	Warfarin
		Vitamin K-brist
		Leversvikt
		Andra sjukdomstillstånd
		LMH/heparin
		Autoantikroppar mot specifik faktor

ter, lever- och njursjukdomar och läkemedelspåverkan (NSAID [icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel], antibiotika, kardiovaskulära mediciner, antikoagulantia och trombocythämmare, antidepressiva, narkosmedel, cytostatika m m) [4].

Det krävs ett brett medicinskt tänkande och ett strukturerat utredningssätt för att bedöma ett så multifaktoriellt fenomen som blödningsrubbning. Denna artikel har ambitionen att belysa undersökningsgång och metodologiska problem samt ge förslag på hur blödningsutredning kan bedrivas.

Blödningsanamnes

En strukturerad anamnestagning är det viktigaste momentet och avgör val av vidare utredning och provtagning. Frågor om ärftlighet är särskilt viktiga.

De flesta utredningscentra har en standardiserad blankett som stöd för anamnesupptagningen, men det finns ingen konsensus avseende utformningen. The International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH) har inom en av sina expertgrupper utarbetat ett frågeformulär, som är framtaget för diagnostik av främst von Willebrands sjukdom typ I, men det kan vara lämpligt även för andra utredningar av blödningssymtom [5].

Kvinnor har delvis på grund av sin biologi med menstruationscykler och barnafödande mer symtom och blir därför oftare föremål för utredning. Meno-/metrorragi står för 15 procent av alla remitteringar till gynekolog, och det genomfördes över 200 000 hysterektomier per år på denna indikation i USA enligt vissa material i början på 1990-talet [6]. Studier visar att mellan 4 och 51,6 procent kvinnor drabbas av meno-/metrorragi (olika populationer, ålder, sätt att mäta blödnings, skillnader i socioekonomisk status, ras m m) [7]. I olika material

SAMMANFATTAT

Anamnesen är avgörande för bedömning av blödningsbetydelse och fortsatt utredning.

Blödningstidsbestämning är behäftad med många felkällor, den är dessutom resurskrävande och invagar klinisk i falsk trygghet.

Därför ska blödningstidsbestämning inte längre användas inom rutinsjukvård vid exempelvis blödningsutredning eller som preoperativ screening. **Blödningstidsbestämning** har spelat ut sin roll som analysmetod vid många internationella koagulationscentra.

TABELL II. Skattad förekomst av koagulationsrubbningar i befolkningen. Prevalensen för von Willebrands sjukdom (VWD) är svår att uppskatta, eftersom den varierar från 0,002–0,01 procent (patienter registrerade på olika hemofilicentra) till 0,8–1,6 procent i populationsbaserade studier [1].

Faktorbrist	Prevalens
Fibrinogen	1/1 000 000
Protrombin (F II)	1/2 000 000
F V	1/1 000 000
F VII	1/500 000
F VIII	1/10 000
F IX	1/60 000
F X	1/1 000 000
F XI	1/1 000 000
F XIII	1/1 000 000
VWD	1/100 (högst)
Trombocytdysfunktion	>5/100 (?)

har 5–20 procent av dessa visat sig ha von Willebrands sjukdom, 1–47 procent trombocytfunktionsdefekt, <1–4,3 procent faktor XI-brist, <1–3,5 procent är hemofilibärare och <1 procent har andra sällsynta faktorbrister (beroende av studiematerialets urval, diagnoskriterier, tillgänglig diagnosmetodik och dess kvalitet m m) [8].

Anamnesen, som mycket kortfattat anges i Fakta 1, syftar till att ge vägledning om huruvida de symtom patienten presenterar kan hänföras till störningar huvudsakligen inom den primära hemostasen eller inom plasmakoagulationen. Många rapporterar blödningsymtom utan att en störning kan påvisas (Tabell III), och strukturerad anamnes är ett viktigt urvalskriterium och en hjälp i valet av rätt strategi vid den laboratoriemässiga utredningen.

Blödningsutredning

Utredning av patient med blödningsymtom bör följa en algoritm. Figur 1 utgör ett förslag på sådan och omfattar utöver anamnes även hemoglobin, leukocyt- och trombocytantal (för att utesluta anemi, trombocytopeni och/eller hematologiska maligniteter), PK(INR) och APTT. Om det inte framkommer ökad blödningsintensitet anamnestiskt kan utredningen avslutas.

Om proven eller anamnesen indikerar förekomst av koagulationsrubbning bör man fortsätta med mer riktade analyser vid koagulationscentrum.

PK(INR) och APTT

Laboratorietesten aktiverad partiell tromboplastintid (APTT) och protrombinkomplex (PK) är två vanligt förekommande analyser som används för att bedöma integriteten av plasmakoagulationen (Fakta 2) [9].

Den huvudsakliga indikationen för PK är att följa effekten av

TABELL III. Blödningsymtom rapporterade av individer där blödningsutredning utfallit negativt. Översiktlig sammanställning från Friberg och medarbetare [40] och McKay och medarbetare [41].

Symtom	Friska, procent
Blåmärken/hematom	10–30
Näsblödning	5–50
Tandextraktion	2–35
Kirurgi	<5
Riktig menstruation	50–65
Muskel- och ledblödning	<1

FAKTA 1. Blödningsanamnes

- Hereditet
- Ålder vid första blödning
- Blödningslokaler
- Frekvens och svårighetsgrad (anemi, transfusioner)
- Spontan blödning eller efter trauma
- Blödnings efter operationer och/eller invasiva ingrepp
- Detaljer kring menstruation, graviditet och förlossningar
- Medicinering
- Andra sjukdomar
- Störningar i den primära hemostasen: rikliga menstruationer, slemhinneblödnings i näsan, munnen, gastrointestinala kanalen och urinvägarna samt blåmärken
- Störningar i plasmakoagulationen: hemartroser, muskelhematom, blödnings retroperitonealt och i centrala nervsystemet samt sena postoperativa blödnings
- Kärlanomalier och bindvävsdefekter: petekier, ekkymoser och purpura

FAKTA 2. PK(INR) och APTT

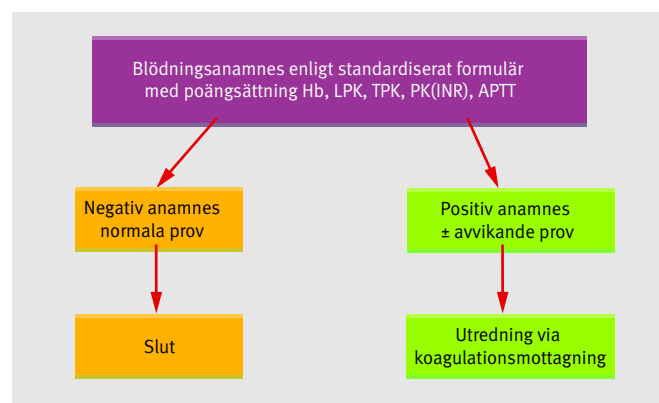
PK(INR)-stegring

- Preanalytiska fel
- Brist på protrombin (II), VII, X
- Antikoagulantibehandling
- Vitamin K-brist
- Malabsorption
- Leverdysfunktion
- Disseminerad intravasal koagulation
- Trombinhämning, heparin

APTT-förlängning

- Preanalytiska fel
- Brist på fibrinogen, protrombin (II), V, VIII, IX, X, XI, XII
- Lupusantikoagulans
- Antikoagulantia
- Disseminerad intravasal koagulation
- Fibrinolytiska produkter
- Specifika inhibitorer

pågående antikoagulantibehandling med warfarin, vars mål är att reducera aktiviteten av de vitamin K-beroende koagulationsfaktorerna. Metoden är känslig för defekter (ärftlig eller förvärvad) av protrombin (faktor II), faktor VII och faktor X. Eftersom dessa är beroende av vitamin K och syntetiseras i levern, erhålls en effekt på PK vid leverpåverkan och vitamin K-brist. Ökad konsumtion, t ex vid disseminerad intravasal koagulation (DIC), och i sällsynta fall närvaro av specifika autoantikroppar och lupusantikoagulans kan också påverka resultatet. Metoden är standardiserad enligt nationella riktlinjer, och svaret ges med INR (international normalized ratio), varför den oftast benämns PK(INR).



Figur 1. Förslag till algoritm vid utredning av patient med blödningsymtom.

TABELL IV. Sensitivitet och specificitet av blödningsstidsbestämning för diagnostik av von Willebrands sjukdom (VWD) och trombocytfunktionsdefekt (PFD) i några studier.

	n	Metod	Sensitivitet VWD, procent	Specificitet VWD, procent	Sensitivitet PFD, procent	Specificitet PFD, procent
Cattaneo et al 1999 [16]	17	Simplate II			47	52
Wuillemin et al 2002 [17]	31	Simplate II	75	65	35	52
Posan et al 2003 [18]	61	Surgicutt	21	98	88	98
Quiroga et al 2004 [19]	148	Simplate	42	57	42	57
Philipp et al 2005 [20]	81	Simplate	60	68	39	73
Quiroga et al 2007 [21]	280	Simplate	58	41	61	39

På detta sätt anger PK(INR) koagulationstiden för ett blodprov i förhållande till koagulationstiden för ett normalprov. Nästan samtliga svenska laboratorier på sjukhus och inom primärvård använder samma metod för PK(INR) och deltar dessutom i ett gemensamt nationellt program för extern kvalitets-säkring (EQUALIS) av metoden.

Detta medför att ett patientprov som analyserats på olika laboratorier i princip erhåller samma INR-värde. Utifrån EQUALIS sammanställningar framgår det att metodens variationskoefficient är 4–6 procent oberoende av om provet analyserats på ett sjukhuslaboratorium eller inom primärvården [10].

Det är dock viktigt att komma ihåg att det finns olika metoder för bestämning av PK(INR), vilket kan medföra olikheter i analysresultat för den enskilde individen. Den metod som används i Sverige och övriga nordiska länder (kallas ofta för Owrens metod) är specifik för de vitamin K-beroende koagulationsfaktorerna, medan övriga världen använder ursprungs-metoden enligt Quick. Denna metod är mer ospecifik och mäter, förutom effekten av de vitamin K-beroende faktorerna, även aktiviteten av faktor V och fibrinogen.

Aktiverad partiell tromboplastintid (APTT) är en annan uppmätt koagulationstid som haft stor betydelse för vår förståelse av koagulationssystemet och för diagnos av olika koagulationsrubbningar. Någon kalibrering liknande den för PK(INR) existerar inte, och resultatet, som ges i sekunder, är starkt beroende på val av reagens och instrumentering. Det är alltså viktigt för beställaren att ta reda på lokalt gällande referensintervall och känslighet.

Generellt ses förlängd APTT vid bristtillstånd på någon av alla de faktorer som ingår i det s k intrinsic-systemet av plasmakoagulationen (högmolekylärt kininogen, prekallikrein, faktorerna XII, XI, X, IX, VIII, V, II och fibrinogen). Med undantag av faktor XII krävs oftast en faktorbrist på 20–30 procent av det normala innan en effekt på APTT kan ses. Dessutom förlängs APTT av lupusantikoagulans, specifika antikroppar (inhibitorer) och fibrinbrytningsprodukter. Även flera antikoagulantia kan ge kraftigt förlängd APTT, såsom ofraktionerat heparin och direkta hämmare av trombin. Warfarin har begränsad effekt på APTT, men höga INR (>3) resulterar ofta i förlängd APTT. Även lågmolekylära former av heparin kan i vissa fall ge förlängd APTT.

Liksom många andra analysresultat måste APTT granskas kritiskt. En lång APTT behöver inte alltid betyda att patienten har en betydande blödningsrisk, eftersom metoden influeras av flera faktorer, varav vissa är kliniskt irrelevanta, åtminstone från blödnings synpunkt. Lika viktigt är det att komma ihåg att en normal APTT inte alltid friar från misstanke om blödningsrubbning; exempelvis kan mild hemofili, orsakad av brist på faktorerna VIII eller IX, resultera i en normal APTT.

Värdet av blödningsstidsbestämning kan ifrågasättas

Idén att sticka eller skära i folk och mäta hur länge det blöder är

drygt hundra år gammal och presenterades först av den franske läkaren Milian i tre arbeten om blödningsår från sticksår på fingerblomma hos friska och sjuka [11]. Med åren har flera modifieringar och standardiseringsförsök tillkommit. År 1910 studerade Duke blödningsår från incisioner på örat och kopplade ökat blödning till sänkt trombocytantal [12].

Grunden för dagens utförande av testet har lagts av Ivy med snitt på volarsidan av underarmen och med blodtrycksman-schett på överarmen (40 mm Hg) i syfte att åstadkomma jämnt kapillärt tryck [13]. Vidare förbättring kom med Mielke i form av standardiserade knivblad [14]. Testet har använts i årtal som ett mått på blödningsbenägenhet i allmänhet och den primära hemostasen i synnerhet. Under 1990-talet utfördes årligen runt två miljoner blödningsstidsbestämningar endast i USA.

I dag använder man mest en industriellt tillverkad apparat (Surgicutt) som ger snittdjup på 1 mm och snittlängd på 5 mm.

Metoden har problem vad gäller standardisering och reproducerbarhet. Uppmätta tider är både patient- och undersökar-beroende.

I en kanadensisk studie på 27 friska volontärer fann man att skillnaderna i blödningsår mellan olika testtillfällen var främst teknik(undersökar)relaterade och att tider korrelerade relativt bra hos en och samma individ under tiden [15].

Blödningsstidsbestämning som metod anses sakna tillräckligt bra sensitivitet för att diagnostisera rubbningar i den primära hemostasen och vara ett dåligt prognostikum för klinisk blödningsbenägenhet. Sensitivitets- och specificitetsdata i några studier på patienter med blödningsymtom remitterade till speciella utredningscentra visas i Tabell IV [16–21].

Prediktivt värde för blödning vid blodiga ingrepp

Preoperativ utredning. Praxis om omfattande provtagning inklusive blödningsår som riskprediktor för eventuell peroperativ blödning har initierat flera projekt med syfte att kasta mer ljus på problemet och utvärdera befintlig vetenskaplig dokumentation.

En omfattande metaanalys gjordes av Rodgers och Levin 1990. Undersökningen inkluderade 862 artiklar, 664 med ursprungliga data från 1 321 studier: 238 rörande djur och 1 083 humana. Trots det omfattande materialet var data för det mesta otillräckliga för att kunna räkna ut sensitivitet, specificitet eller prediktivt värde av blödningsår vid gällande peroperativa blödningsår. Författarna drog slutsatsen att det inte fanns någon evidens som talade för blödningsår som diagnostiskt test, varken för peroperativa komplikationer, läkemedelspå-verkan eller trombocytfunktion [22]. Tekniker för utförandet av blödningsstidsbestämning i studierna varierade kraftigt med allt från att laboratoriepersonal styrde kniven (enligt Mielke) till att bladet hanterades av en fjäder (Simplate, Surgicutt).

En annan översikt av Lind baserad på 13 olika studier pekar i samma riktning [23].

För att tillgodose behovet av klara riktlinjer för utredning inför kirurgi författade College of American Pathologists och American Society of Clinical Pathologists ett konsensusdokument där man bedömde blödningstid som en dålig metod med många fallgropar och uttalad risk för falskt positiva resultat i lågriskpopulationen [24].

Preoperativa rutiner och screening av friska personer inför elektiva ingrepp i syfte att minimera operations- och narkosrisk och förkorta rehabiliteringsperiod har varit i fokus för en svensk SBU-rapport [25]. Rapporten var begränsad till vuxna patienter inom allmän kirurgi, ortopedi, urologi och gynekologi och gick igenom vetenskapliga artiklar rörande värdet av preoperativ hjärt-lungröntgen, EKG och vissa laboratorieundersökningar. Inget av dessa visade sig vara kostnadseffektivt. Enligt en referens beräknades kostnaden per funnet fall av asymtomatisk blödningssjukdom till 1,1 miljon dollar och för ett funnet asymtomatiskt fall med trombocytopeni till 140 000 dollar [26].

Njurbiopsi. Trots dagens avancerade tekniker och erfarna operatörer är olika biopsier fortfarande kopplade till betydande morbiditet, inte minst i form av blödning. I en serie av 471 ultraljudsledda njurbiopsier fick 34,1 procent någon form av blödning, de flesta kliniskt tysta subkapsulära njurhematom, men i 6 fall krävdes intensiva behandlingsinsatser, och 1 patient blev slutligen nefrektomerad. Kvinnligt kön, ung ålder och förlängd APTT ökade blödningsrisken. Det var ingen skillnad i blödningstid mellan gruppen med och gruppen utan komplikationer. Man gav emellertid erytrocyttransfusioner och

»En strukturerad anamnestagning är det viktigaste momentet och avgör val av vidare utredning och provtagning. Frågor om ärftlighet är särskilt viktiga.«

desmopressin inför ingreppet till alla med blödningstid >7 minuter. Dessutom premedicerades patienterna med nifedipin om blodtrycket var >140/90 mm Hg [27].

Det är allmänt känt att patienter med njursvikt och uremi är lättblödande, delvis på grund av en förvärvad defekt av GP IIb/IIIa-receptorer på trombocytytan, sänkta nivåer av ADP och serotonin i granula och ökad produktion av kväveoxid (NO) och delvis sekundärt till reologiska förändringar som följd av anemi. Dessutom har njurar väldigt utvecklat vaskulärt nät och får 20 procent av hela hjärtats minutvolym, och därför utför många nefrologer liten hemostasutredning inför ingreppet.

Bestämning av blödningstid ingår i utredningen och förespråkas av flera experter inom området [28, 29]. I några studier där man biopsierat utan att ha bestämt blödningstid före har man ändå gett desmopressin och/eller östrogener till högriskpatienter empiriskt [27, 30].

På Universitetssjukhuset MAS i Malmö utreds patienter inför njurbiopsi med APTT, PK(INR) och trombocyträkning. I övrigt vägs biopsirisk mot nytta utifrån nefrologiska kriterier. Medicinering med hemostatika (desmopressin) sker endast i undantagsfall. På Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Sahl-

»Idén att sticka eller skära i folk och mäta hur länge det blöder är drygt hundra år gammal ...«

grenska kontrolleras förutom ovannämnda även Hb och, om S-kreatinin är >200 µmol/l och/eller patienten medicinerar med trombocythämmande läkemedel, blödningstid. Samtliga trombocythämmare seponeras 1 vecka före ingreppet.

Leverbiopsi. Perkutana leverbiopsier har lägre komplikationsrisk än njurbiopsier. Bland biverkningarna är smärta det vanligaste problemet i efterloppet, medan intraperitoneal blödning utvecklas hos endast 0,16–0,32 procent av patienterna [31]. Siffrorna varierar kraftigt, dock med allt från endast 147 komplikationer på 68 276 ingrepp [32] till 1 procent allvarliga komplikationer och 3 personer som avled (en med nekrotiserande vaskulit, en med SLE (systemisk lupus erythematosus) och sepsis och en med färsk lungemboli där man startat om heparindropp 4 timmar efter ingreppet) i en serie av 1 400 biopsier [33].

En förklaring till den låga komplikationsfrekvensen i den italienska studien [32] kan vara att den är äldre och att man kanske inte biopsierade multisjuka patienter i den utsträckning som man gör i dag.

Totalt 26 patienter (1,7 procent) drabbades av blödningar i en engelsk serie av 1 500 perkutana biopsier [34], vilket är på samma nivå som i de australiska data ovan [33]. Att frekvensen av komplikationer skiljer sig åt i olika studier är kanske inte förvånande, eftersom patienterna kan vara olika sjuka i studierna och levern är ett nyckelorgan för koagulationen.

Betydelsen av blödningstidsbestämning har undersökts i en norsk prospektiv studie där man gjort perkutan leverbiopsi på 219 patienter oavsett vad blödningstiden visat, under förutsättning att APTT, PK(INR) och trombocytantalet var normalt. Blödningstiden var förlängd hos 48 (22 procent). I 9 fall utvecklades större blödning (Hb-fall på 20 g/l). Det visade sig att de med förlängd blödningstid hade signifikant större risk att drabbas av blödning efter proceduren [35].

Å andra sidan hade man inga blödningar i en retrospektiv serie av 229 ultraljudsledda fin nålsbiopsier (trots trombocyter <50 × 10⁹/l och förhöjt PK(INR)) [36].

Detta får ändå betraktas som undantag som bekräftar regeln med tanke på att trombocytantal <50 × 10⁹/l och blödningstid över 10 minuter utgör absolut kontraindikation för perkutan biopsi enligt en expertkonsensus [37].

Trots detta varierar praxis mycket. Enligt en internationell enkät vid 85 centra i USA och ytterligare 180 runt om i världen bestämdes blödningstid före biopsin vid 73 procent av alla asiatiska centra, medan siffran i USA var mycket lägre, 36 procent [38], vilket låg i paritet med Frankrike [39].

Varken på Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Sahlgrenska eller Universitetssjukhuset MAS kontrollerar gastroenterologerna blödningstid inför biopsi. Hos patienter med ökad blödningsrisk bestämmer man sig i regel för kateterledda biopsitagnings via jugularisven.

Blödningsanamnesen – en vattendelare

Bedömning av blödningsbenägenhet är således en utmaning som kräver kunskaper och logistisk förmåga samt engagemang och tid. Utredningen utgör en symbios av kliniska data och provrörsresultat. Samarbete och tät kontakt med respektive laboratorium är en viktig länk i tankekedjan, och man bör vara noggrunda förtrogen med metoder som står till buds och alla deras begränsningar.

När det gäller att bedöma eventuell utredningsindikation måste man tillämpa kliniska färdigheter, och en bra anamnes

är en viktig vattendelare. Problemet är emellertid att blödningsymtom är så uppenbara och drastiska att folk brukar lägga dem på minnet (recall bias), och det blir ibland svårt att värdera deras dignitet.

I en studie gällande prevalens av blödningsrubbningar hos unga kvinnor i Malmö skickade man ut ett frågeformulär till samtliga gymnasieskolor i staden och erhöll svar från 1 014 flickor som var 16,7 år gamla i genomsnitt (spann 15–20 år) [40]. Det visade sig att runt 20 procent ansåg att de hade lätt att få blåmärken och blöda näsblod, och nästan var tredje trodde att det blödde mycket från slemhinnan i munnen. Hela 36,8 procent uppfattade sig ha rikliga menstruationer.

Prevalenssiffror var liknande i ett kanadensiskt material testat med ett annat formulär. Där framkom uppgifter om bl a meno-/metrorragi hos 56 procent av alla tillfrågade [41].

Därför är det i många fall svårt att bestämma sig för huruvida en underliggande blödningsrubbning ska misstänkas, i synnerhet om man som kliniker inte möter denna problematik ofta. Oklara fall bör av denna anledning utredas på en specialiserad koagulationsmottagning där man kan få mer detaljerad anamnes, riktiga utredningen mot speciella frågeställningar, ställa samman klinik och analysresultat och ge bättre information till både patient och anhöriga.

Blödningspoängsskalen som utarbetats av ISTH ger en semikvantitativ poängsumma utifrån både antal blödningar och blödningarnas svårighetsgrad. Den är framtagen för diagnos av von Willebrands sjukdom och har visat sig stämma ganska bra med objektivt uppmätta nivåer och aktivitet av von Willebrands sjukdom och faktor VIII, även efter korrigering för ålder, kön och blodgrupp [42].

Blödningspoängssumman har visat sig ha bra sensitivitet (85 procent) och specificitet (100 procent) i en mindre studie med 20 kvinnor med von Willebrands sjukdom och 10 friska kontroller där man hade 4 eller fler poäng som gräns för misstanke om von Willebrands sjukdom. Medelpoäng för kvinnor med von Willebrands sjukdom var 10 (1 till 20) och kontroller 0 (–3 till +4) [43].

Dagens laboratoriemetoder har brister, inte minst när det gäller den primära hemostasen där det inte finns test som på ett bra sätt korrelerar till blödningsbenägenhet.

I preoperativ utredning finns ingen plats för blödningstid. Dess roll i screening inför invasiva biopsier är kontroversiell. Många koagulationscentra har därför helt slutat använda blödningstidsbestämning.

Vid negativ blödningsanamnes finns inga skäl att driva utredning vidare beträffande eventuell blödningsrubbning. Denna slutsats dras också i nyligen utarbetade riktlinjer från British Society for Haematology [44] där författarna understryker att en noggrann blödningsanamnes ska tas på patienter före kirurgi och att test för koagulationsscreening inte ska göras vid negativ blödningsanamnes.

Sammanfattningsvis vill vi poängtera vikten av ett strukturerat utredningssätt vid misstänkt blödningsdiates och uppmuntra till kontakt med koagulationscentrum i oklara fall.

En stor del, främst medfödda, rubbningar (mest trombocytdysfunktioner) förblir bristfälligt eller inte alls diagnostiserade, och därför pågår ständigt utvecklingsarbete för att få fram nya, bättre utredningsmetoder. Värdet av blödningstidsbestämning är ringa, och metoden bör inte användas i rutinsjukvård.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

Kommentera denna artikel på www.lakartidningen.se

REFERENSER

1. Sadler JE, Mannucci PK, Berntorp E, Bochkov N, Boulyjenkov V, Ginsburg D, et al. Impact, diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Thromb Haemost.* 2000;84(2):160-74.
2. Mannucci PM, Tuddenham EGD. The hemophilias – from royal genes to gene therapy. *N Engl J Med.* 2001;23:1773-9.
5. Rodeghiero F, Castaman G, Tosetto A, Battle J, Baudo F, Cappelletti A, et al. The discriminant power of bleeding history for the diagnosis of mild von Willebrand's disease type 1: an international multicenter study. *J Thromb Haemost.* 2005;3(12):2619-26.
10. Hillarp A, Egberg N, Nordin G, Stigendal L, Fagerberg I, Lindahl TL. Local INR calibration of the Owren type prothrombin assay greatly improves the intra- and interlaboratory variation. *Thromb Haemost.* 2004;91:300-7.
21. Quiroga T, Goycoolea M, Panes O, Aranda E, Martinez C, Belmont S, et al. High prevalence of bleeders of unknown cause among patients with inherited mucocutaneous bleeding. A prospective study of 280 patients and 299 controls. *Haematologica.* 2007;92(3):357-65.
22. Rodgers RPC, Levin J. A critical reappraisal of the bleeding time. *Semin Thromb Hemost.* 1990;16:1-20.
23. Lind SE. The bleeding time does not predict surgical bleeding. *Blood.* 1991;77:2547-52.
27. Manno C, Strippoli GF, Arnesano I, Bonifati C, Campobasso N, Gesualdo L, et al. Predictors of bleeding complications in percutaneous ultrasound-guided renal biopsy. *Kidney Int.* 2004;66(4):1570-7.
28. Mattix H, Singh AK. Is bleeding time predictive of bleeding prior to percutaneous renal biopsy? *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 1999;8:715-8.
29. Whittier W, Korbet S. Renal biopsy: update. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2004;13:661-5.
30. Stiles KP, Hill C, LeBrun CJ, Reinmuth B, Yuan CM, Abbott KC, et al. The impact of bleeding times on major complication rates after the percutaneous real-time ultrasound-guided renal biopsies. *J Nephrol.* 2001;14:275-9.
31. Sheela H, Sella S, Caldwell C, Boyer J, Jain D. Liver biopsy – evolving role in the new millennium. *J Clin Gastroenterol.* 2005;39:603-10.
32. Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G. Complications following percutaneous liver biopsy: a multicenter retrospective study on 68 276 biopsies. *J Hepatol.* 1986;2:165-73.
33. Van der Poorten, Kwon A, Lam A, Ridley L, Jones DB, Ngu MC, et al. Twenty-year audit of percutaneous liver biopsy. *Int Med J.* 2006;36:692-9.
34. Gilmore IT, Burroughs A, Murray-Lyon IM, Williams R, Jenkins D, Hopkins A. Indications, method and outcome of percutaneous liver biopsy in England and Wales: an audit by the British Society of Gastroenterology and Royal College of Physicians of London. *Gut.* 1995;36:437-41.
35. Boberg KM, Brosstad F, Egeland T, Egge T, Schrumpf E. Is a prolonged bleeding time associated with an increased risk of hemorrhage after liver biopsy? *Thromb Haemost.* 1999;81:378-81.
37. Bravo A, Sheth S, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med.* 2001;7:495-500.
40. Friberg B, Örnö AK, Lethagen S. Bleeding disorders among young women: a population-based prevalence study. *Acta Obstet Gynecol.* 2006;85:200-6.
42. Chi C, Riddel A, Griffioen A, Tuddenham EG, Kadir RA. Bleeding score as a screening tool for the identification and assessment of von Willebrand disease in women [abstract]. Second International Symposium on Women's Health Issues in Thrombosis and Haemostasis. Vienna. 2007.
44. Chee YL, Crawford JC, Watson HG, Greaves M. Guidelines on the assessment of bleeding risk prior to surgery or invasive procedures. British Committee for Standards in Haematology. <http://www.bcsghguidelines.com>