

Analysrådgivning vid koagulationsutredning

Remiss

Vid beställning av koagulationsutredningar erfordras alltid en Klinisk kemi remiss 3a Koagulationsanalyser. Finns att hämta via Klinisk kemis hemsida <https://www.sahlgrenska.se/for-dig-som-ar/vardgivare/laboratoriemedicin/labremisser/> under Remisser Klinisk Kemi. Analysförteckning i alfabetiskt register från A till Ö.

För medicinsk bedömning av analysresultaten krävs en utförlig anamnes där även en medicinsk frågeställning ingår. Glöm inte att ange graviditet, läkemedel, hälsokostpreparat och behandling med warfarin, heparin, lågmolekylärt heparin eller nya antikoagulantia såsom Pradaxa[®] (dabigatran), Xarelto[®] (rivaroxaban), Eliquis[®] (apixaban) och Lixiana[®] (edoxaban) m.fl.

Prover bör om möjligt tas innan behandling för trombos påbörjas alternativt tidigast 8 veckor efter avslutad warfarinbehandling eller 2 veckor efter avslutad behandling av nya antikoagulantia.

När alla analyser för utredning av blödning, trombos eller lupusantikoagulans är utförda kommer resultaten att tolkas och besvaras av specialitläkare inom koagulation från koagulationscentrum. Analys- och svarstiderna beräknas till mellan 2 – 6 veckor.

Vid behov av akut koagulationsanalys som inte ingår i det ordinarie akutsortimentet, bör under kontorstid Koagulationslaboratoriet kontaktas så snart som möjligt på telefon 031-342 30 50, övrig tid hänvisas till koagulationsjour som nås via växel 031-342 10 00.

Information om samtliga koagulationsanalyser som ingår i Klinisk kemis analys Sortiment finns på Klinisk kemis hemsida <https://www.sahlgrenska.se/for-dig-som-ar/vardgivare/laboratoriemedicin/labremisser/> under Remisser Klinisk Kemi. Analysförteckning i alfabetiskt register från A till Ö.

Korrekt provtagning för koagulationsanalyser

Na-citrat 0,11 M (9 delar blod och 1 del citrat) fullvolyms vakuurnör skall användas till de flesta koagulationsanalyser och EDTA-rör (helblod) till genanalyser som ingår i venös trombosutredning.

Korrekt provtagningsordning är av största vikt, se <https://www.sahlgrenska.se/for-dig-som-ar/vardgivare/laboratoriemedicin/allmanna-provtagningsanvisningar/>

Var noga med att ange provtagningsstid. Vid provtagning inför koagulationsutredningar tas först ett slaskrör (citratrör) som kasseras.

Provtagning bör ske genom direkt venpunktion, inte via ineliggande kanyl. Provtagning via hepariniserade ineliggande kanyler ger felaktiga analysresultat på ett flertal koagulationsanalyser. Om provtagning via ineliggande kanyl inte kan undvikas se vidare rekommendationer i vårdhandboken (www.vardhandboken.se) inför provtagning.

Korrekt fyllnad av citratrören vid provtagning är viktigt och förhållandet mellan blod och citrat skall vara nio delar blod och en del citrat. Laboratoriet analyserar inte felaktigt fyllda citratrör eftersom det ger felaktiga analysresultat.

Direkt efter provtagning ska citratrören blandas 5 gånger ”end over end” för att uppnå fullständig tillblandning med provrörets citratinnehåll och för att undvika uppkomst av koagel. Koagel i provet kan ge felaktiga analysresultat. Vid synliga koagel analyseras inte provet.

Korrekt omhändertagande för koagulationsanalyser

Citratrör provtagna för koagulationsanalyser måste omhändertas enligt separata anvisningar inom **1 h** efter provtagningstillfället. Citratrören centrifugeras omgående vid 2000g i 20 minuter. Pipettera försiktigt av plasman och se till att vara minst 0,5 cm ovanför buffy coat så att inga celler följer med. Poola plasman och alikvotera 0,5 mL citratplasma till kryorör (2 mL eller liknande rör) med skruvkork som fryses omgående, helst på kolsyreis. Packa de frysta proverna i en frigolitlåda innehållande kolsyreis. Frigolitlådan gör att koldioxid i gasform kan tränga ut och man undviker därmed explosionsrisk. Proverna får inte tina under transporten. Proverna kan skickas som postpaket, måndag till onsdag, och bör vara laboratoriet tillhanda inom ett dygn. Prover som tinats under transport till SU/Sahlgrenska analyseras ej. EDTA-rör (helblod till DNA-analyser) är hållbart två veckor i kylskåp och skickas i rumstemperatur.

Trombosutredning, venös tromboembolism

Provtagning för venös trombosutredning kan vara aktuellt vid venös tromboembolism (VTE). I första hand provtas patienter < 50 år, äldre endast om anmärkningsvärd hereditet eller svårbehandlad/ovanlig VTE i frånvaro av cancer. Förutsättning är att resultatet kan förväntas påverka behandling, behandlingstid för patienten eller påverka hantering av förstagradssläktingar. [1].

Ovanstående gäller inte vid släktutredning av specifik rubbning då endast utredning av enskild komponent utförs.

Vid venös trombosutredning ingår:

- APTT
- PK(INR)
- Antitrombin
- Protein C
- Protein S fritt
- Faktor II genotyp (protrombinmutationen; G→A i position 20210)
- Faktor V genotyp (Leidenmutationen; G→A i position 1691, APC resistens)

För en fullständig trombosutredning bör screeninganalys för påvisande av lupus antikoagulans vid antifosfolipidsyndrom (APS) ingå.

Observera: Är patienten benmärgs- eller levertransplanterad skall detta anges på remissen då det påverkar valet av analysmetod för Leidenmutationen.

Lupusutredning, screeninganalyser för påvisande av lupus antikoagulans vid antifosfolipid syndrom (APS)

För att fastställa diagnosen APS skall analyserna vara patologiska vid minst två analystillfällen med mer än tolv veckors mellanrum [2,3].

Förekomst av lupus antikoagulans kan misstänkas vid spontant förlängt APTT hos patient med venös eller arteriell trombosjukdom utan antikoagulationsbehandling och vid venös eller arteriell trombosjukdom vid SLE, stroke hos unga, vid graviditetskomplikationer t.ex upprepade missfall och intrauterin fosterdöd.

De koagulationsanalyser som ingår i screening för **lupus antikoagulans** är:

- P-PK(INR)
- P-APTT
- P-APTT mix
- P-dRVVT
- P-LMH
- P-Kardiolipin antikroppar
- P- β 2-glykoprotein1 antikroppar

I samband med lupus antikoagulans ingår även immunologiska analyser för påvisande av antikroppar mot kardiolipin och β 2-glykoprotein 1, som utförs på Laboratoriet för Klinisk immunologi och transfusionsmedicin. Laboratoriet för Klinisk Kemi ombesörjer att plasma skickas för analys av antikroppar mot kardiolipin och β 2-glykoprotein 1 i samband med screening för lupus antikoagulans. Om PK(INR) är $>3,0$, utförs inte analys för lupus antikoagulans pga. svårtolkade analysresultat. Med pågående NOAK behandling eller att misstänka om NOAK behandling kan DOAK-stop beställas av läkare från koagulationscentrum.

Allmän screening ökad blödningsbenägenhet

APTT, PK(INR), fibrinogen och hematologisk utredning med TPK, Hb, LPK och differentialräkning utgör de första undersökningarna vid ökad blödningsbenägenhet. Vid tydliga blödningssymtom bör man gå vidare med utvidgad utredning oavsett om normala analys svar i allmän screening har erhållits eller inte. Om den hematologiska utredningen avviker bör hematologmottagning kontaktas. Om APTT är förlängt eller PK(INR) är förhöjt bör blödningsutredning av koagulationsfaktorer utföras vg. se nedan under blödningsutredning [4].

Värdet av att använda blödningstid som en prediktor för blödning i samband med kirurgiska ingrepp är lågt och evidens saknas [5]. Blödningstid analyseras inte längre på specialkoagulationslab.

Blödningsutredning

De koagulationsanalyser som ingår i blödningsutredning är:

- PK(INR)
- APTT
- Fibrinogen

- Koagulationsfaktor VIII (FVIII) och IX (FIX)
- von Willebrandfaktor antigen (vWF:Ag)
- von Willebrand aktivitet (vWF:Akt (GP1bA))

Aktuella analysresultat av Hb, och TPK bör anges på koagulationsremissen.

Nivån av FVIII och von Willebrand faktor (vWF) påverkas av p-piller av kombinationstyp, graviditet, inflammatorisk reaktion och blodgrupp i ABO-systemet. FVIII och vWF ökar vid hormonpåverkan och inflammatorisk reaktion. Individer med blodgrupp 0 har lägre koncentration av vWF än övriga blodgrupper.

För att säkerställa korrekt diagnos vid blödningsjukdom bör provtagningen och analys upprepas minst en gång.

Externa beställare kan skicka prov för alla analyser som ingår i blödningsutredning utom för trombocyttaggregation.

Om indikation för trombocytfunktionsutredning föreligger remitteras patienten för utredning och provtagning på Koagulationscentrum, Medicin, SU/Sahlgrenska.

Övriga koagulationsanalyser

Heparininducerad trombocytopeni (**HIT**) är ett läkemedelsutlöst tillstånd som kan induceras vid behandling med ofraktionerat eller lågmolekylärt heparin (LMH). Analys för HIT utförs kontorstid tisdagar samt fredagar och endast efter kontakt med koagulationslaboratoriet på telefon 031-342 3050.

För provtagning, omhändertagande och transport se analyslistan <https://www.sahlgrenska.se/for-dig-som-ar/vardgivare/laboratoriemedicin/analyslista/> under HIT. För att bedöma den kliniska sannolikheten för HIT används särskild remiss Klinisk kemi 3b [6].

Emicizumab (läkemedlet Hemlibra®) kan beställas med klinisk kemi 3a. Emicizumab är en monoklonal bispecifik humaniserad antikropp som fungerar genom att binda till FIXa och FX och på sätt bildas Xase-komplexet även i frånvaro av kofaktorn FVIIIa. Indikation för analys P-Emicizumab är uppföljning av behandling med Emicizumab hos patienter med hemofili A. I nuläget skicka vi analysen till Karolinska Klinisk kemi labb.

För övrigt kan genanalys DNA-FVIII, DNA-FIX, DNA-WF och DNA-Antitrombin beställas på Klinisk kemi remiss 3a.

Kontaktpersoner

Vid frågor angående *provtagning och provhantering för koagulationsanalyser* kontakta:

Koagulationslaboratoriet, Klinisk kemi, SU/Sahlgrenska, tfn 031-342 30 50

Sektionsledare Carolina Vijil, koagulationslaboratoriet, tfn 072-243 81 29 / 031-342 30 50

För frågor angående *provtagning och provhantering för genanalyser* kontakta:
Genanalys, Klinisk kemi, SU/Sahlgrenska, tfn 031-342 78 91.

Vid eventuella *kliniska koagulationsfrågor* vardagar dagtid kontakta:
Koagulationscentrum, Medicin, SU/Sahlgrenska,
413 45 Göteborg, tfn 031-342 83 81 eller Koagulationsjouren via SU/Sahlgrenskas växel 031-342 10 00.

Vid *kliniska koagulationsfrågor på jourtid* kontakta:
Koagulationsjouren via SU/Sahlgrenskas växel 031-342 10 00.

Referenser

1. Vårdprogram venös tromboembolism, antikoagulantibehandling hos vuxna, venös tromboembolism och graviditet. Tillgängligt från:
<https://mellanarkiv-offentlig.vgregion.se/alfresco/s/archive/stream/public/v1/source/available/sofia/ssn11760-725702066-635/native/Terapir%20Ven%20tromboembolism%20och%20antikoagulantibehandling%20hos%20vuxna%20och%20vid%20graviditet.pdf>
2. V. Pengo, A. Tripodi, G. Reber, J.H. Rand, T.L. Ortel, M. Galli et.al. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2009, 7: 1737–1740
3. Devreese KMJ, de Groot PG, de Laat B, Erkan D, Favaloro EJ, Mackie I, et al. Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection and interpretation. *J Thromb Haemost.* 2020;18(11):2828-39.Ta
4. Laboratory investigations. In: Blombäck M and Antovic JP, ed. *Essential Guide to Blood Coagulation*. Spain: Wiley-Blackwell; 2013.
5. V. Radulovic, P. Svensson, A. Hillarp, E. Berntorp. Blödningstidsbestämning har spelat ut sin roll. *Läkartidningen* 2008;105(17-18)1278-83
6. GK. Lo, D. Juhl, TE. Warkentin, CS. Sigouin, P. Eichler, A. Greinacher. Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J Thromb Haemost.* 2006; 4: 759-65.