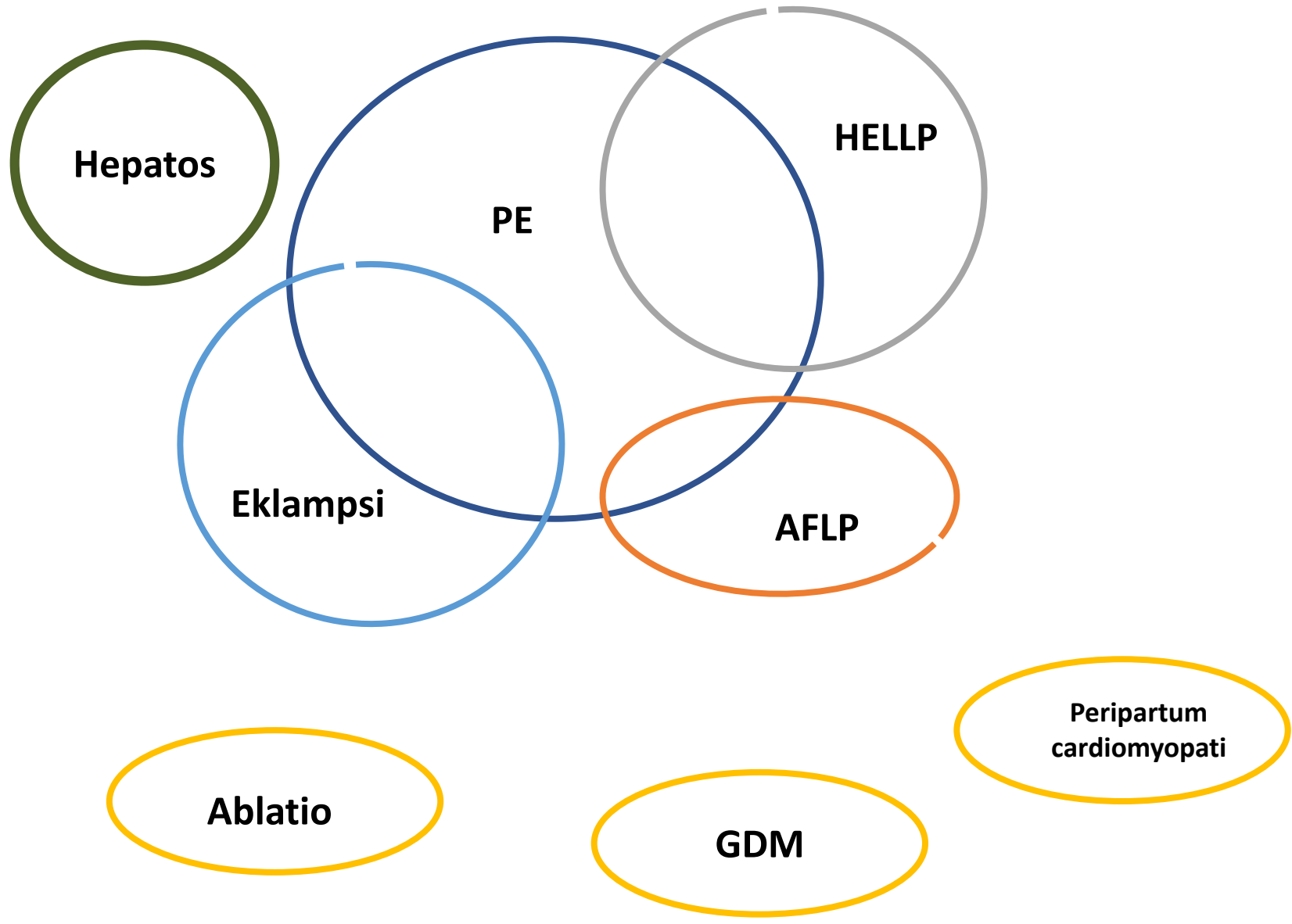


# Graviditetsinducerad svår sjukdom



Gunilla Ajne och Anna Sand



# Hemolys Elevated Liverenzymes Low Platelet HELLP

Incidens 0.5 %

5-10 % av preeklampsipatienter.

50 % har svår preeklampsi.

15 % saknar hypertoni vid debut.

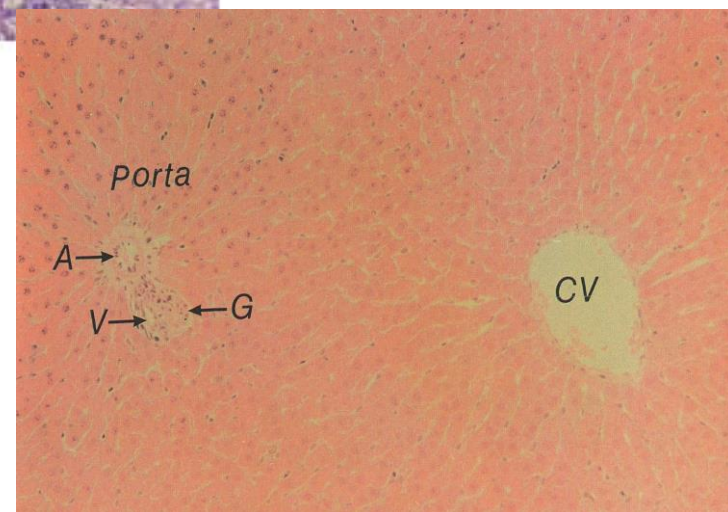
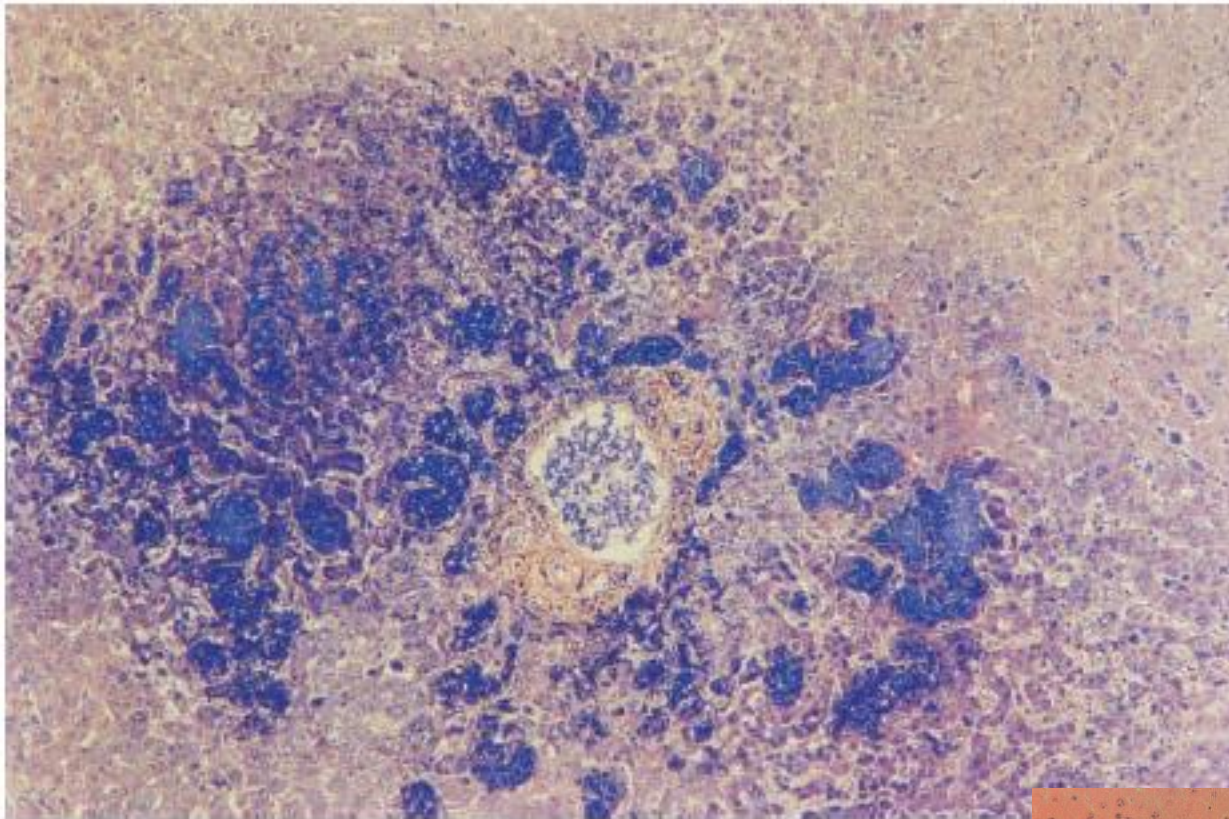
15 % har ingen/obetydlig proteinuri.

35-85 % har svår epigastralgi/övre buksmärta.

> 25 % debuterar post partum.

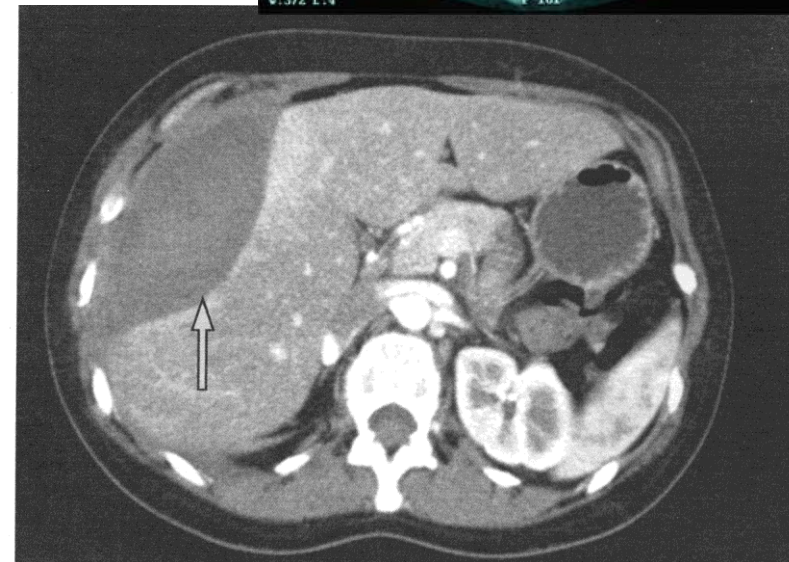
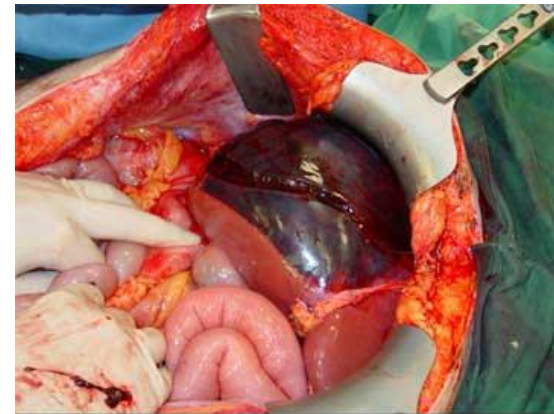
1. Hemolys: haptoglobin  $< 0,25$
2. ASAT eller ALAT  $\geq 1,2 \mu\text{kat/L}$
3. Tpk  $< 100 \times 10^9/\text{L}$

*...leversvikt pga HELLP ser vi – eller inser vi – obstetriker först  
post partum...*



# HELLP - komplikationer

- Organblödningar
  - DIC (5-50 %)
  - Leverruptur (1-2 %)
  - Ablatio placenta (10-20 %)
  - Akut njursvikt (7-36 %)
  - Lungödem (3-10 %)
  - Eklampsi (10 %)
  - Leversvikt (1-2%)
- 
- Maternell mortalitet: 1-4 %
  - Perinatal mortalitet: 5-35 %.



# HELLP på förlossningen – hur sjuk är pat egentligen?

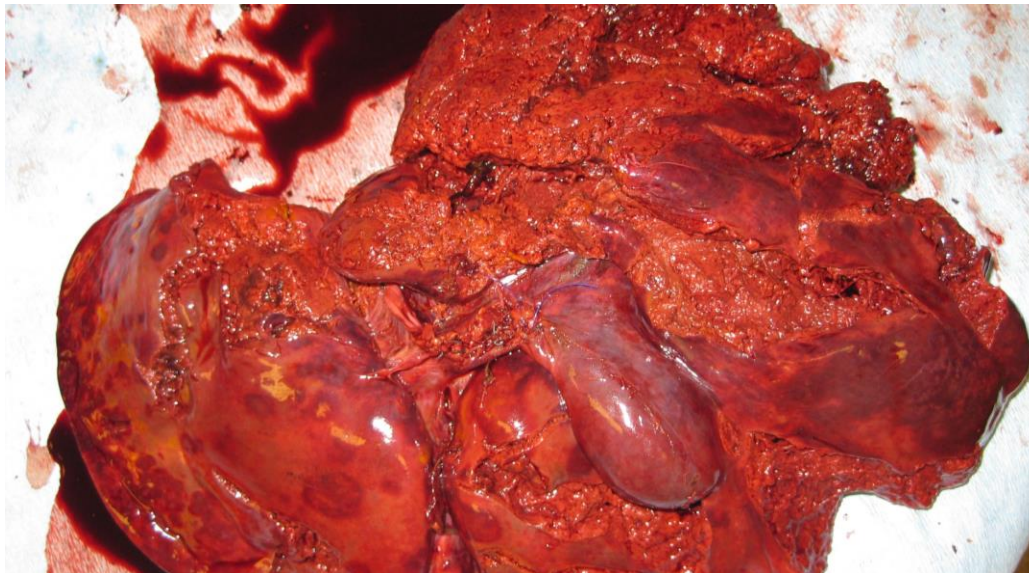
I början av tidsaxeln kan det vara svårt att veta

?

1. Stabilisera, kommunicera, förlös (fibrinogen > 2.5, Hb 90)
2. Följ lab.status (ASAT, ALAT, Hb, Krea, TPK, INR, APT, Haptoglobin, Antitrombin, Fibrinogen)
3. Följ vitalparametrar

Om leverblödningar: expektans, palpera inte levern, flytta ev. till levercentrum

Om kapselruptur: akut "trauma" situation



## Hur ska vi tänka....

- Tidig kontakt med anestesilog
- Övervakning – vårdnivå? Förlossningen? IVA?
- Prover var 4-6:e h initialt
- Diff.diagnoser som är behandlingsbara?
- Medvetandepåverkan? Koagulationspåverkan?
- Magnesiumsulfat?
- Aggressiv blodtrycksbehandling  $\leq 140/90$



- Vid uttalad smärta över levern
  - u-ljud
  - CT
  - MR
- Risk för ablatio
- Vaginal förlossning att föredra om möjligt
- Koagulation
  - Färskfrusen plasma
  - Trombocytkoncentrat
  - Antitrombinkoncentrat
- Vid sectio och hemostasrubbing överväg bukdränage





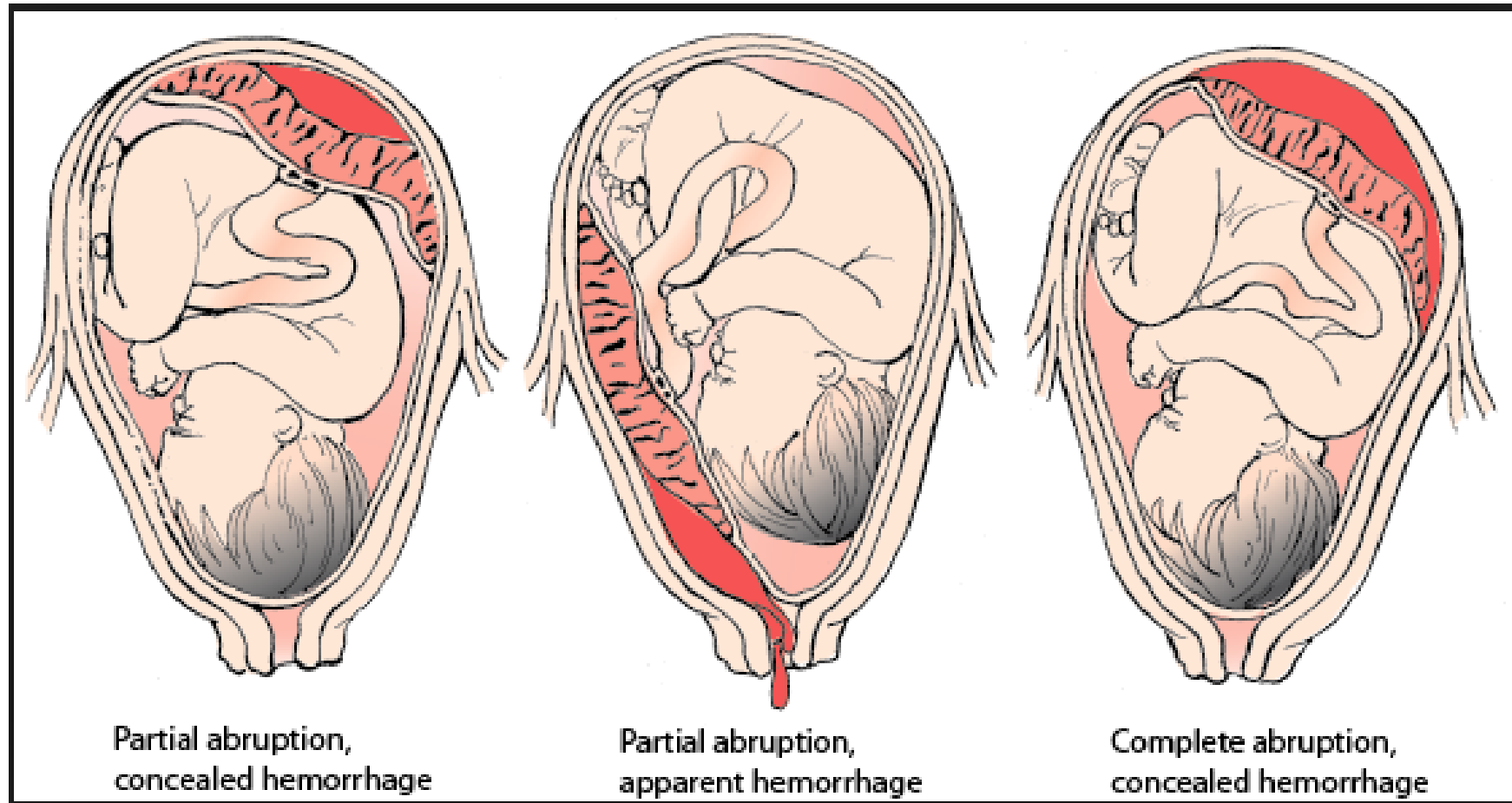
# Ablatio

Incidens 1:100-200

Risikfaktorer

Hypertoni, PE, rökning, IUGR, diabetes, multipara, polyhydramnios, ålder, trauma

DIC 25%

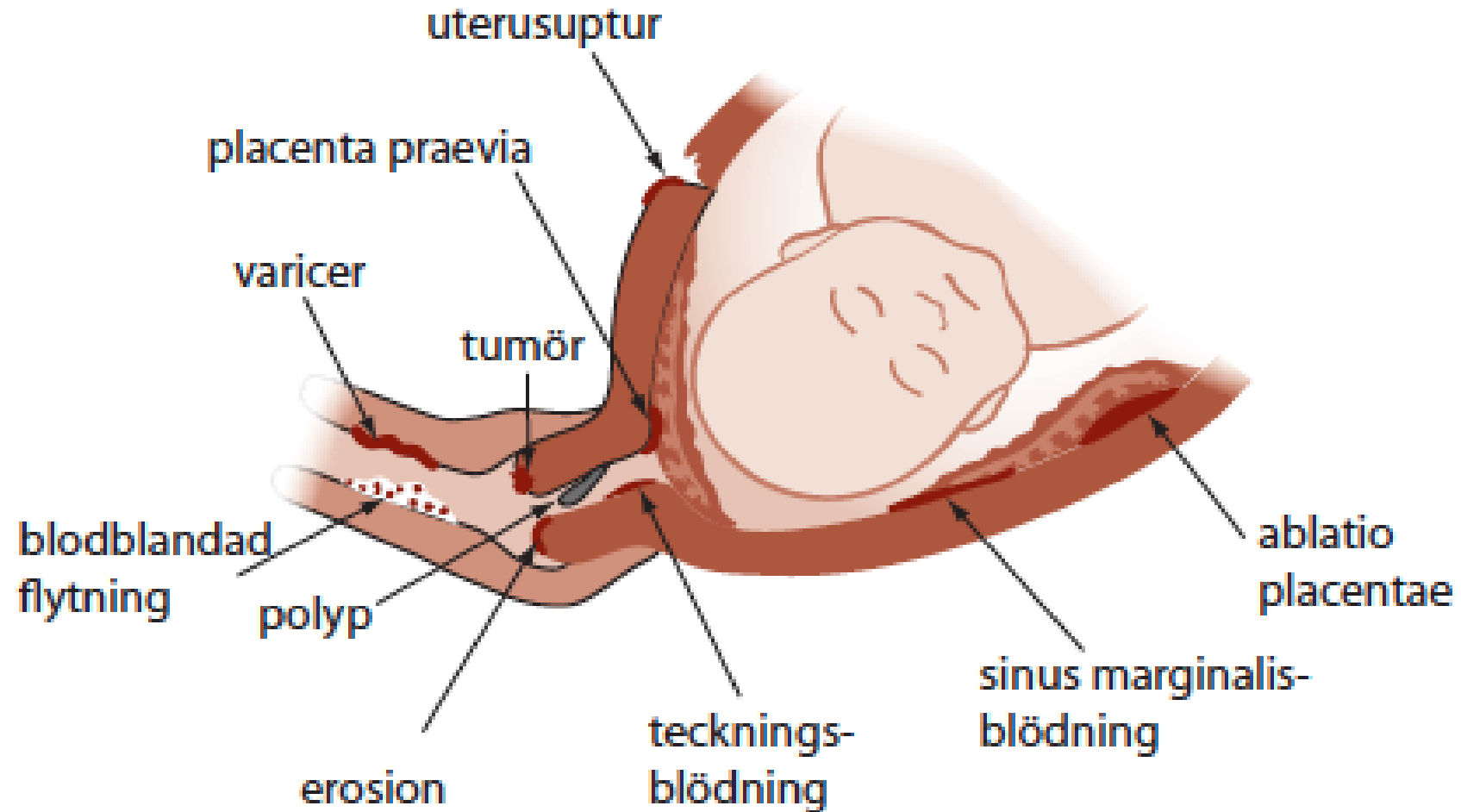


## Klinisk diagnos

Ultraljud tillför ingenting för diagnosen ablatio

- men för att se viabelt foster, placentalokalisation inför åtgärd
- diff.diagnos

PAD placenta är inte konklusivt

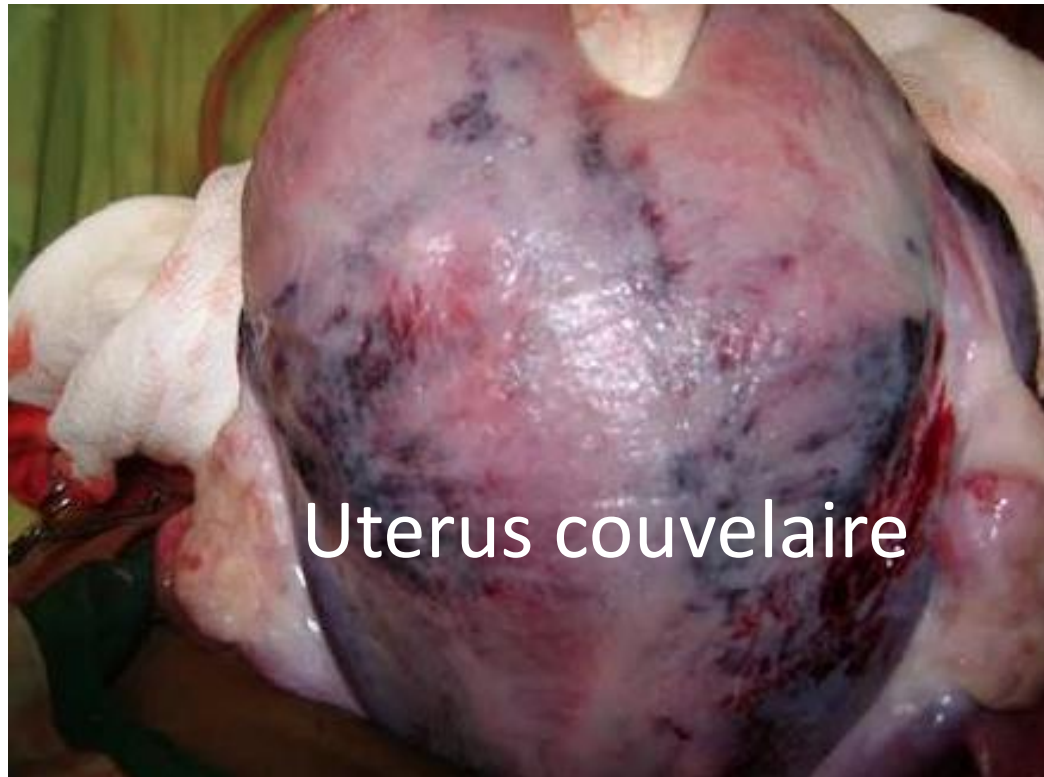


DIC:

Intravasal patologisk trombotisering och fibrinolys

INR, D-dimer ↑

TPK, Fibrinogen, AT-III ↓



Behandling:

Korrekt diagnos?

Beroende av

blödningsstorlek

grav.längd

viabelt foster

risk maternell påverkan

Vaginalt är möjligt

Sectio

Komplikationer:

DIC

Njursvikt

Sheehans syndrom = hypofyssvikt

Fosterdöd

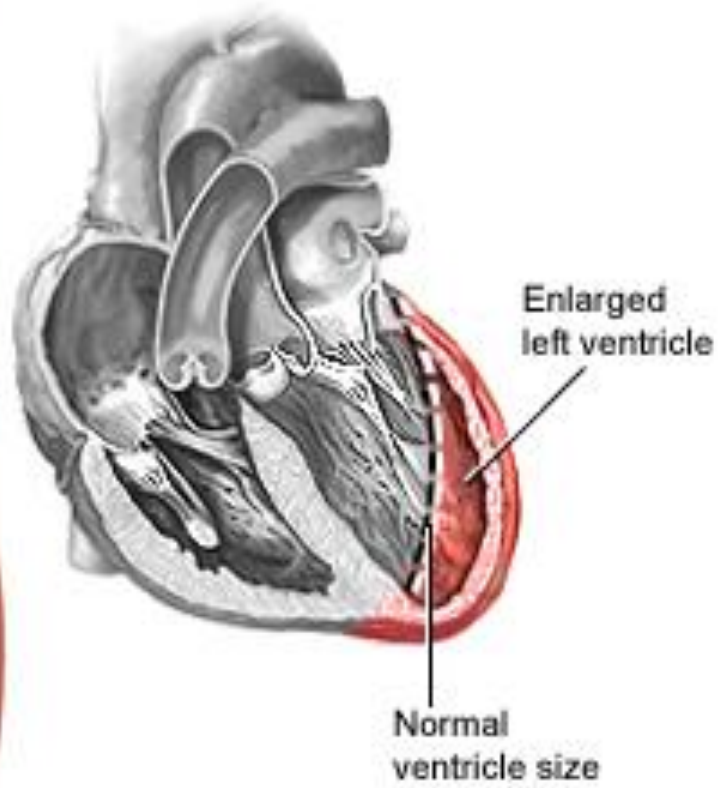
Trombos post partum

Rh-immunisering

# Peripartum cardiomyopathy

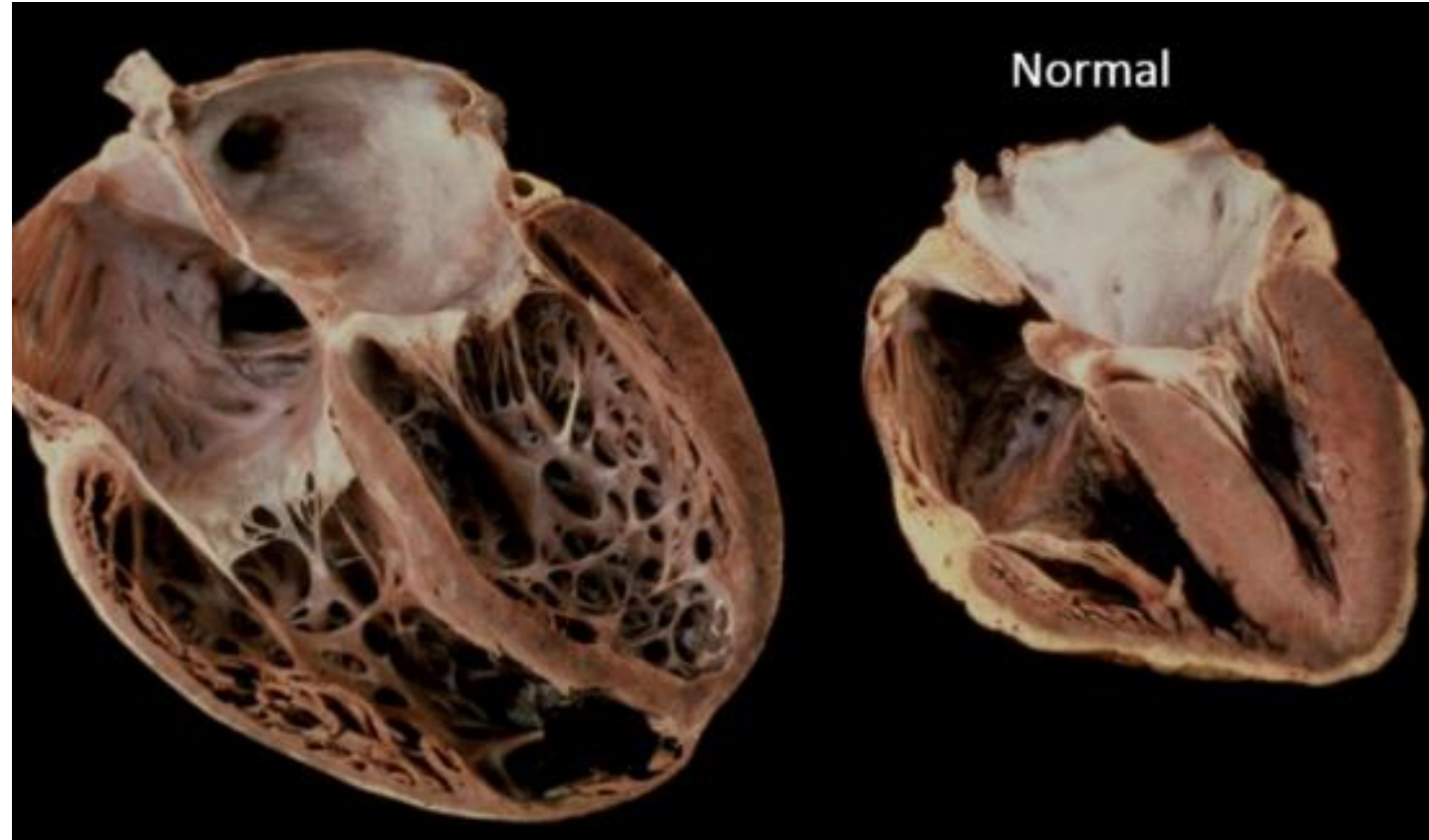


Enlargement of left ventricle  
due to dilated cardiomyopathy



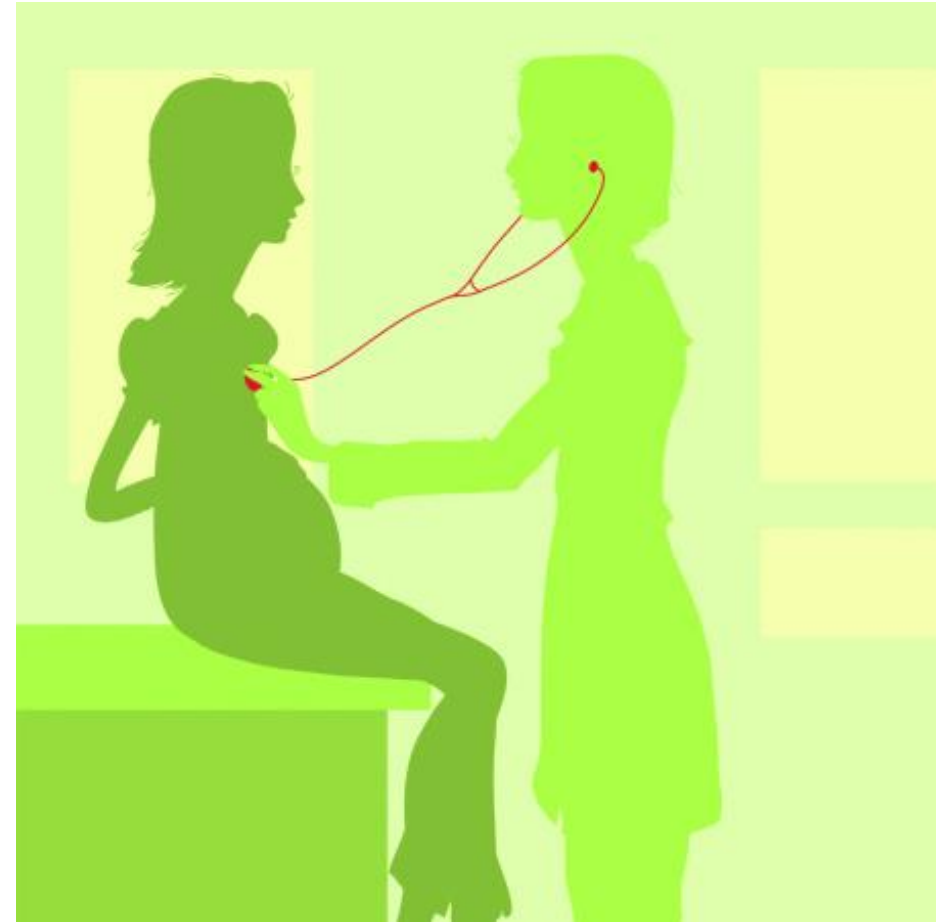
# Diagnos

- Klinisk hjärtsvikt i slutet av 3:e trimestern – 5 mån post partum
- Ingen tidigare hjärtsjukdom
- Frånvaro av identifierbar orsak
- Systolisk dysfunktion av vänster kammare påvisad med ekokardiografi

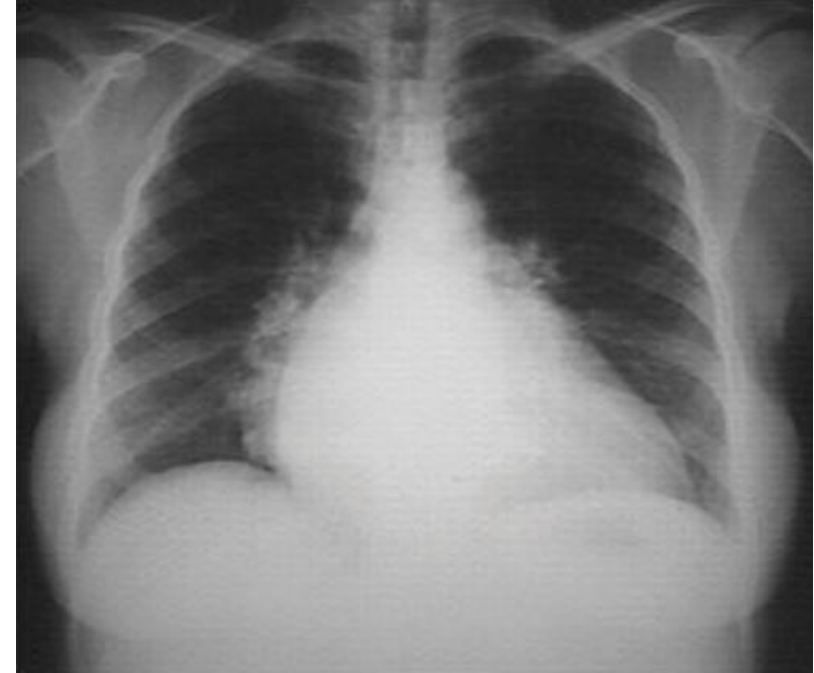


# Symtom

- Trötthet
- Nedsatt fysisk ork
- Andfåddhet vid ansträngning
- Hosta
- Symtom på hjärtarytmi och artär- eller lungemboli kan förekomma men är mindre vanlig



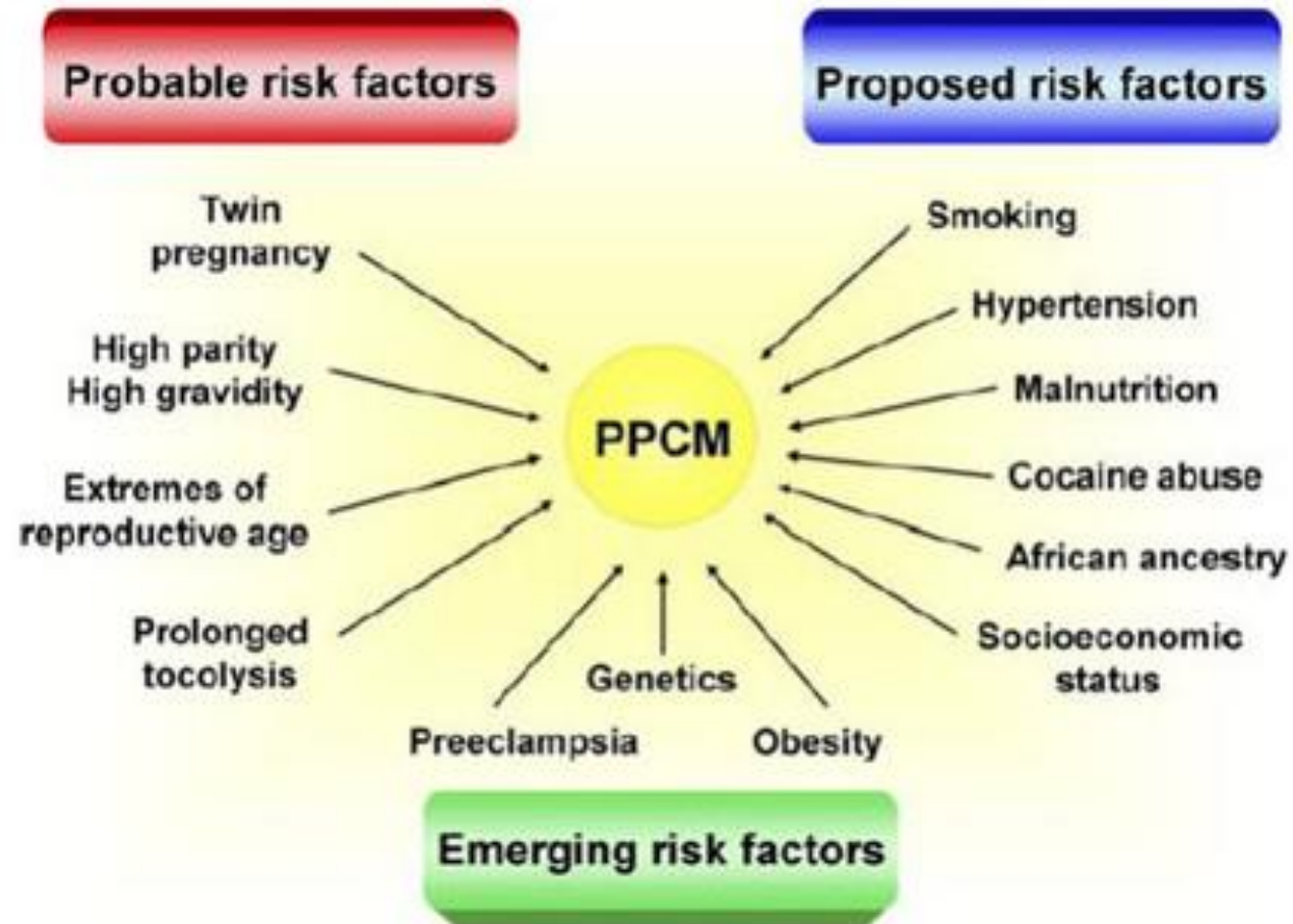
- Tecken på hjärtsvikt
  - Lungstas
  - Förhöjd hjärtfrekvens
  - Ödem
- Vid misstanke –
  - kontrollera BNP – bra första prov även vid liten misstanke
  - Ekokardiografi och hjärt/lungröntgen vb
- Mortalitet 5-15 %
- 50 % helt återställda
- Upprepningsrisk! (50% sämre, 25% död om ej helt återställd)
- Incidens i Sverige uppskattas till 35 fall/år (3-4 livshotande hjärtsvikt)



# Etiologi

Okänd

Omvandling av prolaktin till en kardiotoxisk variant?





# Klåda under graviditet:

- Drabbar 2-2.5 % av gravida
- Hepatos (ICP) 1-1.5 % (80 % mild ICP, 20 % svår ICP)
- Övrigt:
  - PUPPP/PEP (pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy/polymorphic eruption of pregnancy)
  - Prurigo gestationis
  - PFP (pruritic folliculitis of pregnancy)
  - Gestationell bullös pemphigoid
  - Atopisk dermatit, eksem etc
  - Leversjd



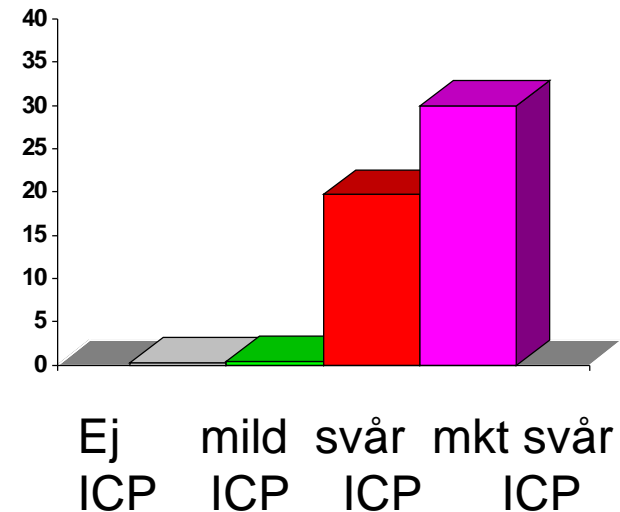
## Intrahepatisk graviditetskolestas (ICP) = Hepatos

- *Graviditetsspecifik.*
- *Annars oförklarlig* klåda i 3:e trimestern
- Förhöjda f-Gallsyror ( $>10 \mu\text{mol/L}$ ):  
*Markör för cholestas. Ses tidigt i förloppet.*
- Frånvaro av annan leversjukdom. Ger ej leversvikt



|  |            |
|--|------------|
| Förhöjda fS-gallsyror                        | (alltid)   |
| Förhöjda transaminaser                       | (ofta)     |
| Förhöjt bilirubin=signifikant cholestas      | (sällan)   |
| Klinisk icterus                              | (sällsynt) |
| Labprover normala inom 2-8 veckor postpartum |            |

S-bilirubin

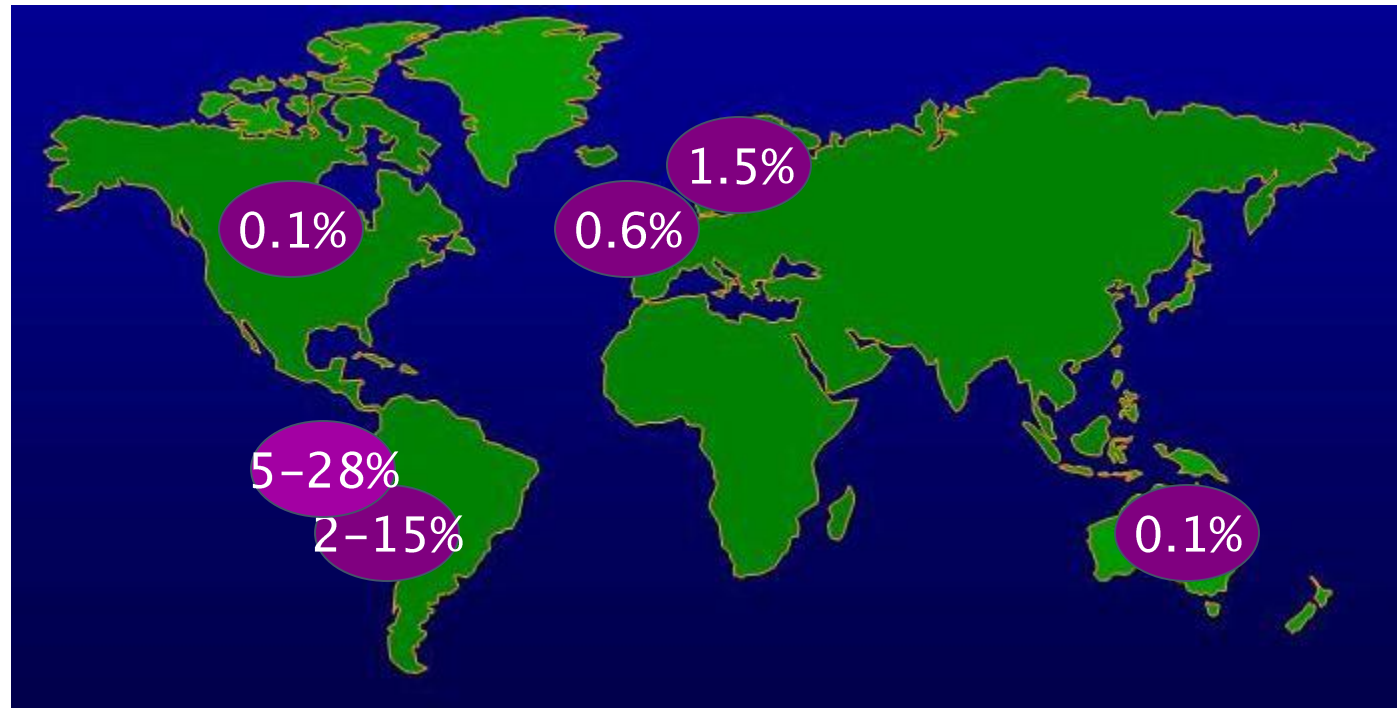


Transaminaser och ALP tillför ingen ytterligare information till diagnos eller svårighetsgrad.

Svår ICP: fS-gallsyror >40  
Mkt svår ICP: fS-gallsyror >70

- Etnicitet
- Ärftlighet
- Flerbörd

- Hepatit C
- Kronisk leversjukdom
- Ökad känslighet för Im/droger



# Klåda - debutsymtom

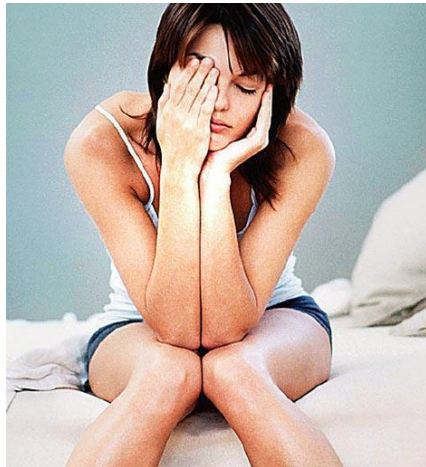
- Handflator, fotsulor – kan bli generell
- Värre kväll/natt
- ”brännande”, sitter djupt i skinnet
- Inga hudförändringar förutom rivmärken



Scratching does not help...

# Konsekvenser av hepatos

- För modern: Benign, men besvärlig och påfrestande registerdata: association ICP – GDM samt PE och risk för IUFD
- Sömlöshet - utmattning - psykiskt påfrestande



- För fostret:  
”intrauterin stress”, förtidsbörd, intrauterin död

# Hepatos och fetal risk

Svår ICP:

- Förtidsbörd, <37+0 (6–7%)

→ 25 %

- Intrauterin död (0.5%)

→ 1–1.5%

- "Fetal distress" (5–6%)

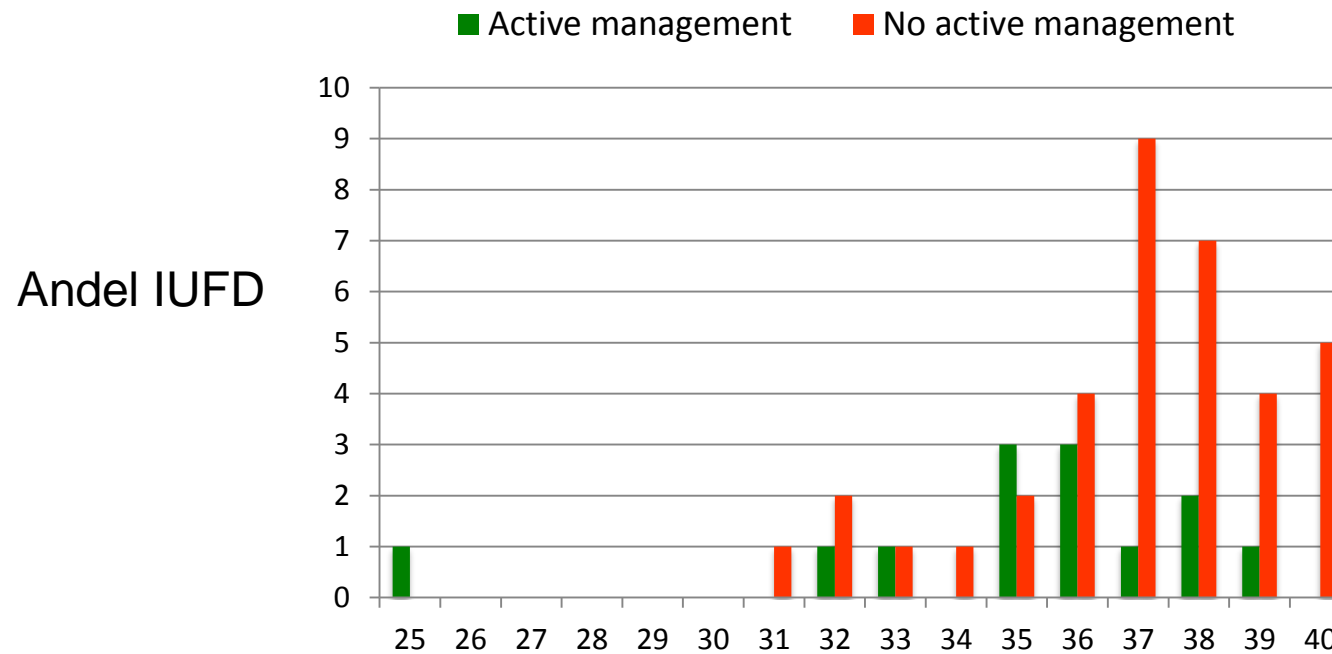
→ 15–30%

(HFA, pH<7.05, Apg<7 vid 5')

- Meconium i fostervatten, hinnor, placenta (8–20%)

→ 27–50 %

# Hepatos – IUFD



Med aktiv behandling och övervakning: IUFD <3.5%  
Induktion v.37-38 om indikation inte funnits tidigare



# Vad är orsaken till fetala komplikationer?

- Ökad mängd gallsyror i amnion och fetal cirkulation:

?

Ökad tarmmotilitet -> mekoniumavgång

myocardiocyter slår osynkroniserat

Uterusmyometriet ökad kontraktilitet

Placentär vasokonstriktion (av gallsyror och mekonium?)

# Förslag handläggning:

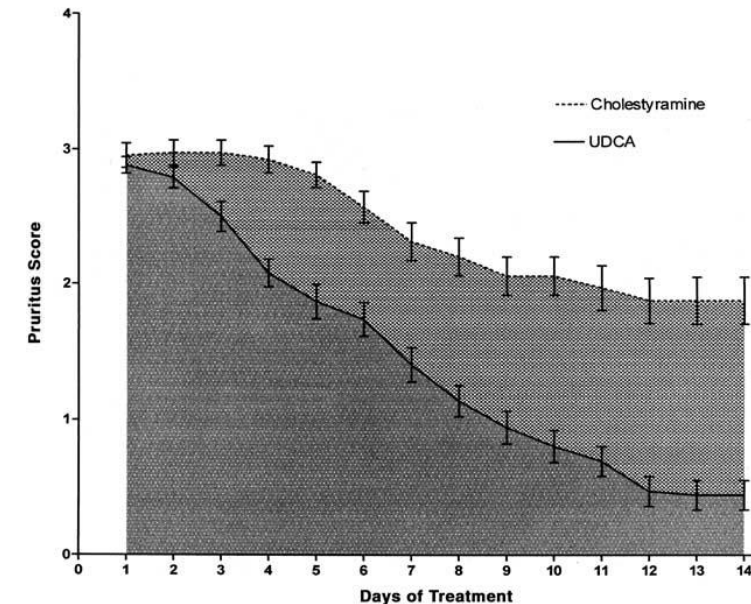
1. fS-gallsyror, Bilirubin, ALT, INR vid diagnos
2. HCV serologi, anamnes (utred och bedöm möjlighet till bakomliggande kronisk hepatobiliär sjukdom). Överväg OGTT
3. Följ fS-gallsyror, Bilirubin, ALT, bt, u-sticka 1g/var till varannan vecka
4. Ingen mer utredning om inte atypiskt förlopp eller symtom kvarstår post partum  
(Atarax, Lergigan mot klåda vid gallsyror <40)
5. UDCA om gallsyror >40 eller svår klåda
6. CTG vid å.b. om gallsyror >40.
7. Induktion v.37+0-38+0 om gallsyror någon gång >40 eller <40 men pågående behandling med UDCA
8. Induktion vid BPU om gallsyror <40 och utan behandling med UDCA

# ICP – Behandling

- UDCA (Ursofalk®) rekommenderad "första-linjens" behandling. Ursofalk 250 mg, 4 x1 tn (inget födointag 2 timmar före och efter tabletter). Stegvis ökande dos, upp till 20 mg/kg/d -2-dos. Lindring av klådan inom 2 veckor
- UDCA minskar klåda och troligen gallsyror, alt (men inte alltid)
- UDCA anses säkert för fostret.
- UDCA minskar troligen prematuritet och fetal stress

**Cholestyramine** (8 g/d)  
(Questran)

**UDCA** (8-10 mg/kg/d)  
(Ursofalk)

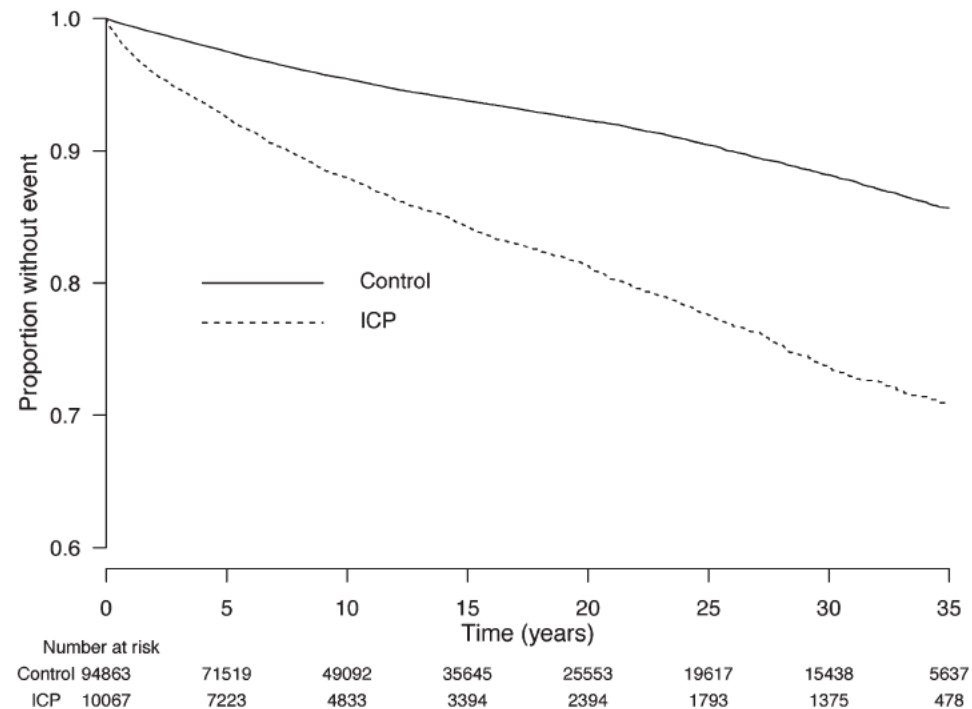


## ICP – Behandling forts.

- Rifampicin alternativ för svårbehandlad klåda?  
(Kombinera R + UDCA. Klåda bättre hos 50%.)
- UDCA+Cholestyramin?
- MARS? Plasmaferes? Naloxon?
- Vitamin K iv/po vid prolongerad kolestas?
- Om svår ICP och tidig graviditet: Ring en vän ...

# Uppföljning postpartum?

- ✓ Epidemiologiska data: 1.5-4 OR för framtida gallsjd, hepatit, autoimmun sjd, biliär cancer
- ✓ Hepatos är en uteslutningsdiagnos
- ✓ Rimligt med kontroll av leverprover 6-8 v postpartum eller om symtom inte går i regress.
- ✓ 40-70 % återupprepningsrisk vid ny graviditet



Marchall et al 2013, 2015

Fig. 1. Time after ICP to first hepatobiliary disease. For this analysis all women with a prior liver disease were excluded as well as all matched controls for ICP women with a prior liver disease.

CA=cholsyra  
CDCA=chenodeoxycholsyra  
DCA=deoxycholsyra

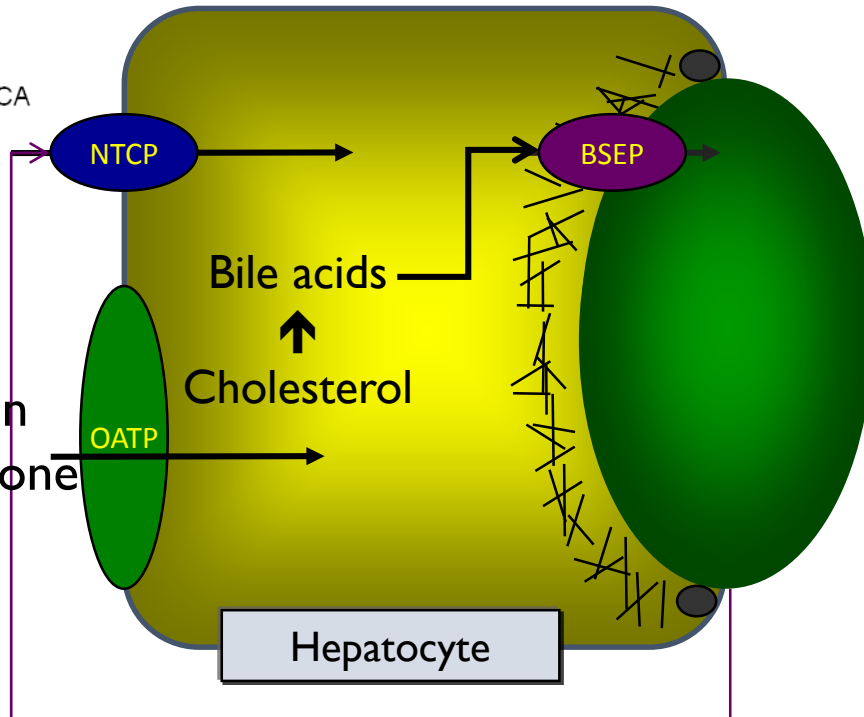
# Gallsyror vid normal graviditet



Serum  
■ CA ■ CDCA ■ DCA

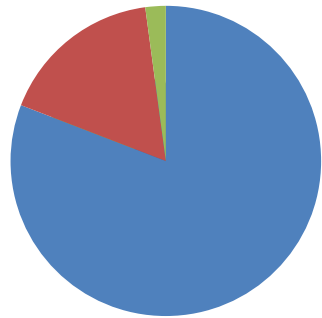
Bile Acids

Estrogen  
Progesterone



Individuell "tröskel" för omsättning av hormoner under graviditet?

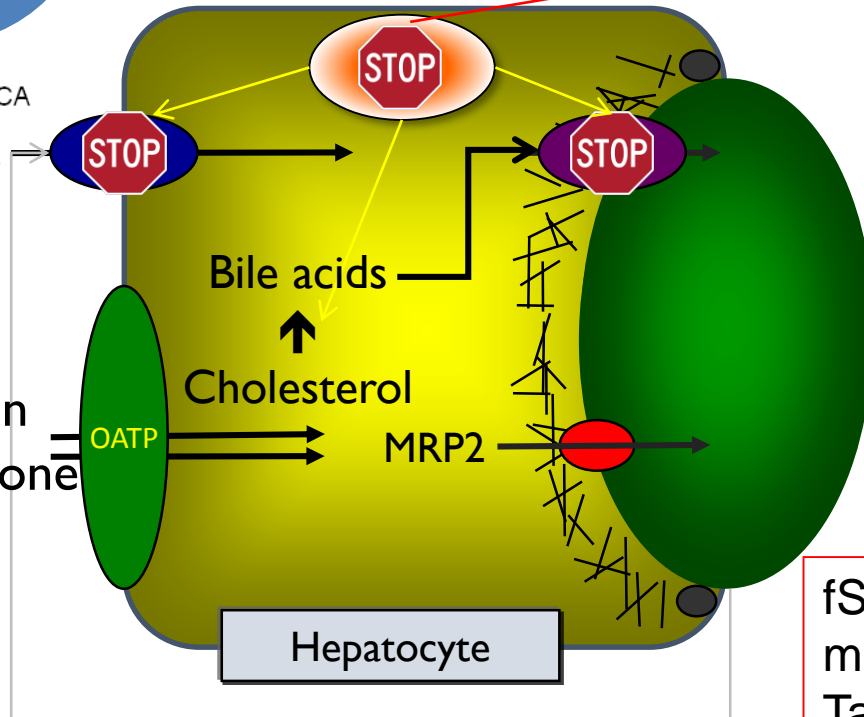
# Gallsyror vid hepatos



Serum  
■ CA ■ CDCA ■ DCA

Bile Acids

Estrogen  
Progesterone



=Progesteronmetaboliter hämmare?

UCDA kan minska denna enzym-  
hämning  
UCDA minskar även absorption av  
gallsyror och kolesterol i tarmen

fS-gallsyror ökar initialt vid behandling  
med UCDA.

Ta ej prov för snabbt – vänta 7-10 dgr

Enzymmutationer som ger nedsatt möjlighet att metabolisera hormoner?  
Predisponerar för annan gallgångssjukdom längre fram i livet?