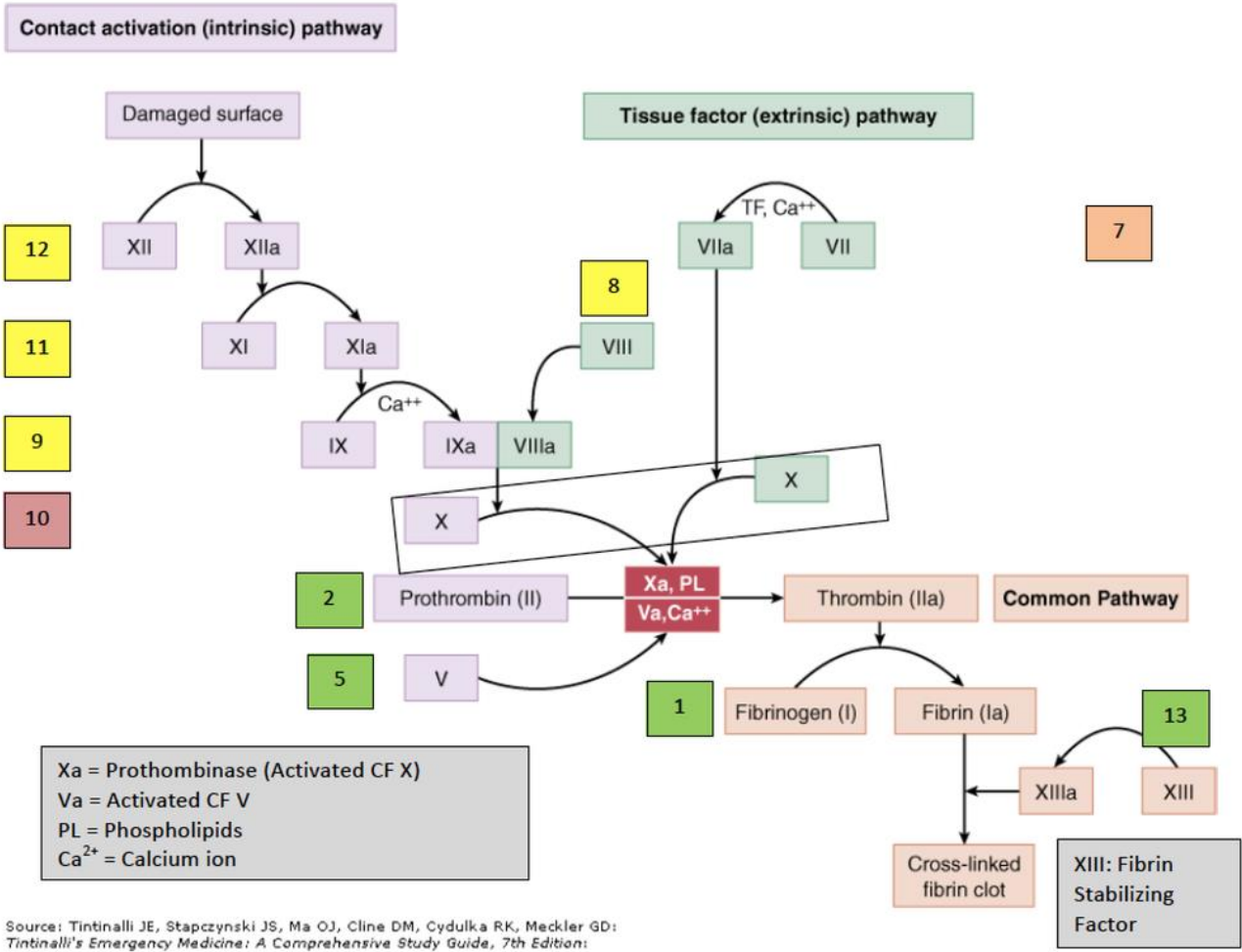


Komplicerad Graviditet, ST-kurs 8:e mars
Trine Stanley Karlsson, Specialist Läkare
Kvinnokliniken, Karolinska Solna





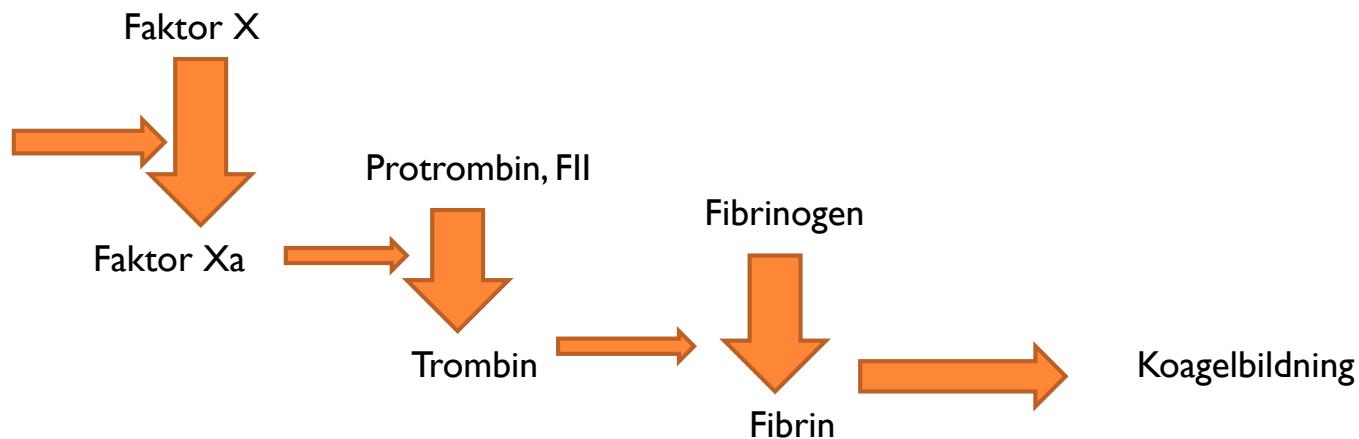
Koagulation

- ▶ **Primär hemostas => Bildning av trombocyt plugg**

Trombocyter, von Willebrands faktor och fibrinogen

- ▶ **Sekundär hemostas => Stabilisering av trombocyt plugg**

FXa, FVa, FVIIIa, FIIa (protrombin), Fibrinogen



Koagulationens hämmare

- ▶ Antitrombin – hämmar FXa. LMWH accelererar hämningen
- ▶ Protein C – inaktiverar FVa, mutation i FV ger resistens mot inaktivering
- ▶ Protein S – co-faktor till protein C.



▶ **Fibrinolys:**

Plasminogen → Plasmin → Lyserar trombos.

Cyklokapron (tranexam syra) -
fibrinolyshämmare



Förändringar under graviditet

- ▶ Fibrinogen
- ▶ Flesta faktorer
- ▶ Von Willebrand Faktor



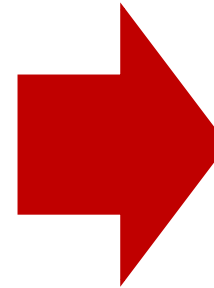
- ▶ Fibrinolys



- ▶ Antitrombin
- ▶ Protein S



- ▶ Protein C

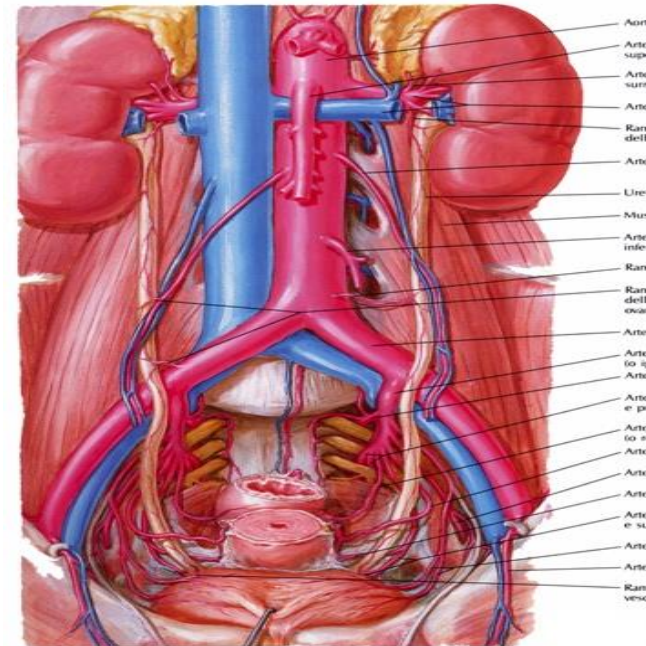


Ökad
trombogenicitet



Trombos under graviditet – orsaker

- ▶ Förekomst 13/10000, 4-10x ökad risk jämfört med icke-gravid.
 - ▶ Hälften under och hälften efter graviditet
 - dvs 5 ggr högre risk post partum.
 - ▶ 5/6 DVT, 1/6 Lungemboli.
 - ▶ Bäckentrombos 10 ggr vanligare än hos en icke-gravid
 - ▶ Vänstersida vanligare: 80%
-
- ▶ Förändringar i koagulationssystemet
 - ▶ Försvårat blodflöde från benen
 - ▶ Uteruskompression



Risikfaktorer

- ▶ Riskfaktorer före grav:

Tidigare VTE, hereditet, trombofili, högt BMI, annan sjuk

- ▶ Riskfaktorer under grav:

Flerbörd, immobilisering, sectio, pp-blödning, preeklampsi, HELLP, ablatio.



Utredning vid trombos - provtagning

- ▶ Protein S
- ▶ Protein C
- ▶ Antitrombin
- ▶ Faktor II (protrombin) mutation G/A
- ▶ Faktor V (Leiden) mutation G/A
- ▶ Homocystein

- ▶ Kardiolipinak, Lupus antikoagulans.
- ▶ APTT, PK-INR, TPK, Hb, fibrinogen.



Förekomst av Ärftlig trombofili i Sverige

▶ FV Leiden Heterozygot	11%
▶ FV Leiden Homozygot	0,3%
▶ Protrombin mut Heterozygot	2%
▶ Protrombin mut Homozygot	<0,1%
▶ Antitrombin	0,02%
▶ Protein S	0,2%
▶ Protein C	0,1%



1p	2p	3p	≥4p	
5ggr	25ggr	125ggr	Hög risk	Mycket hög risk
Heterozygot FV Leiden	Protein S-brist	Homozygot FV Leiden	Tidigare VTE	Mekaniska hjärtklaffar
Heterozygot protrombin mut	Protein C-brist	Homozygot Protrombin	APS utan VTE	Kontinuerlig Waranprofylax
Övervikt (BMI >28)	Immobilisering			Antitrombinbrist
Kejsarsnitt				Upprepade trombosor
Förstagsrads hereditet för VTE				APS med VTE
Ålder >40 år				
Preeklampsi				
Ablatio				
Inflammatorisk tarmsjukdom				
Hyperhomocysteinemi				
Annan större riskfaktor (Uttalad ärftlighet, reoperation, etc)				



Handlingsplan trombosprofylax baserad på riskscore (summan av riskpoäng)

Riskscore 1 Ingen åtgärd

Riskscore 2 Korttidsprofylax i samband med tillfällig riskfaktor under graviditet samt post partum (7 dagar)

Riskscore 3 6 veckors profylax post partum

Riskscore ≥ 4 Antepartumprofylax, samt minst 6 veckors postpartumprofylax

"Mycket hög risk" Högdos antepartumprofylax, samt minst 12 veckors postpartumprofylax. Ev. långtidsprofylax beslutas i samråd med koag.expert.



Insättning av LMWH och övervakning

- ▶ Före insättning: Kontroll TPK, APTT, INR
- ▶ Normaldosprofylax: <90 kg – ingen kontroll.
>90 kg – kontroll antiFXa efter 2 veckor. AntiFXa på 0,2-0,45E/ml eftersträvas efter injektion.
- ▶ Högdosprofylax: Tvådos regim efter vikt. Kontroll antiFXa. AntiFXa 0,1-0,2 E/ml eftersträvas före injektion.



Behandling av VTE under graviditet

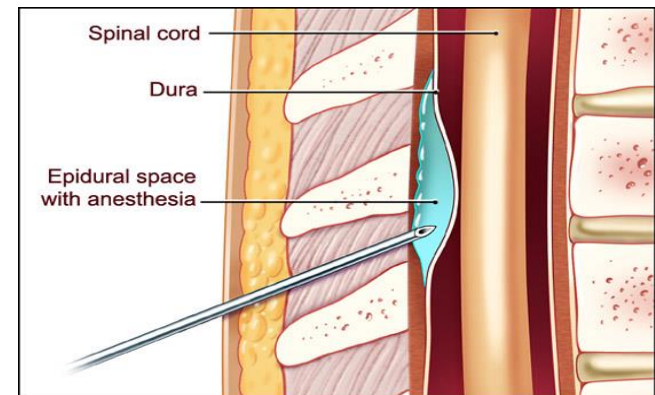
- ▶ Oftast ges LMWH i behandlingsdos!
 - 20-30% högre dos än icke-gravid.
 - Tvådos regim
 - Anti-Fxa monitorering; 0,2-0,3 E/ml innan injektion, 0,6-1,0 E/ml efter.
 - Minst en månad, sedan högdosprofylax till minst 6 v post partum.
 - Total behandlingstid som icke-gravid



EDA/spinal och LMWH

- ▶ Normaldosprofylax <90 kg - EDA kan läggas/tas bort minst 10 timmar efter senaste injektion.
- ▶ Halv normaldosprofylax – EDA kan läggas/tas bort minst 6 timmar efter senaste injektion.
- ▶ Dygnsdoser över detta ska 24 timmar ha gått sedan senaste injektion.

LMWH kan ges 2 timmar efter anläggande eller borttagande av EDA.



Förlossningsplanering

- ▶ Indikation för LMWH? Kan pat vara utan?
- ▶ Information till pat!
- ▶ Tvådosregim: Fragmin 2500E x 2, Innohep 2500E x 2, Klexane 20mg x 2 – EDA kan läggas 6 timmar efter senaste injektion.
- ▶ Induktion?
- ▶ Planering EDA



FALL 1

- ▶ 35 årig kvinna. 2014 DVT, utredning visat heterozygot V. Pats mamma haft DVT i 45åå. Aktuellt ingen medicinering. Nu gravid v 8+5, åtgärd?
 - ▶ **Insätt LMWH profylaxdos**
 - ▶ **Förlossningsplanering?**
 - ▶ **Avvakta LMWH vid värkstart, kan få EDA 10 timmar efter vanlig profylaxdos. Kontroll APTT, PK-INR, TPK och fibrinogen. Pausa LMWH under förlossningen.**
 - ▶ **Post partum?**
 - ▶ **LMWH profylaxdos i 6 veckor. Börja 4 timmar post partum.**
-



FALL 2

- ▶ 0-para. Frisk, BMI 33, röker. Pats bror DVT i 25 åå och utredning visade prot S brist.
- ▶ Pat nu gravid v 12, åtgärd?
- ▶ Trombosutredning, Prot S marginellt sänkt
- ▶ Åtgärd?
- ▶ Post partum profylax LMWH. Ny provtagning 12 v post partum.



FALL 3

- ▶ 36-årig kvinna. Thyroidektomi pga Graves 2016. 2-para, 2-PN.
- ▶ Följas på SpecMVC pga thyroidektomi, står på Levaxin. Normal tillväxt, succesiv justering av Levaxin.
- ▶ Klinisk kontroll i v 38+6 ua, planeras för induktion senast v 41+0.
- ▶ Inkommer pga svullet ben i v 39+5. Stärk klinisk mistank om DVT. Sätts in på Fragmin 10000E x 2. UL ua.
- ▶ ?



FALL 3, fortsatt

- ▶ Fortsätter behandlingsdos Fragmin pga stärk klinisk mistank. Nytt UL 39+6 också ua.
- ▶ MR i v 40+0 visar bäckentrombos. Står på Fragmin 10000Ex2. Diskussion med koagulation, som rekommenderar V. Cava filter. Erhåller V. Cava filter samma kväll. Har lite smdr.
- ▶ ?
- ▶ Heparindrop samma kväll. Spontan värkstart 40+1, droppet stängs av kl 10. Pat föder kl 13.50. Blödning 100ml. Post partum Fragminbehandling succesiv upptrappning. V. Cava filter avlägsnas i v post partum.



Trombocytopeni

Definition av trombocytopeni: $<165 \times 10^9/l$

Blödningsbenägenheten från speciellt slemhinnor och stick ökar när trombocytantalet sjunker under **$80 \times 10^9/l$**

Vid trombocytantal **$<10 \times 10^9/l$** ökar risken för **spontana blödningar (inklusive hjärnblödning)**.

För EDA krävs TPK **$>80 \times 10^9/l$**



Graviditetsrelaterad trombocytopeni

- ▶ TPK sjunker med 10% under graviditeten
- ▶ Komplikation till hypertensiv sjukdom - preeklampsi, HELLP
- ▶ Annan genes : SLE, HIV, hepatit C, annan infektion, malignitet, heparin inducerad trombocytopeni, ITP



Graviditetsutlöst trombocytopeni

- ▶ Graviditetsutlöst trombocytopeni förekommer vid 6% av alla graviditeter
- ▶ TPK : 70 – 165 × 10⁹/l
- ▶ Relativt konstant nivå
- ▶ Upptäcks ”accidentellt”
- ▶ Normaliseras inom 2 månader efter förlossningen
- ▶ Trombocytnivån bör följas, kontroll TPK, APTT och PK-INR i samband med förlossning.



Immun trombocytopen purpura - ITP

- ▶ Autoimmun sjukdom
- ▶ Unga kvinnor/unga män: 3/1
- ▶ IgG-antikroppar riktade mot glukoproteiner på trombocyter.
- ▶ Antikroppsbeklädda trombocyter fagocyteras i mjälte och lever.

-Spontana blödningar ovanligt om TPK $>10 \times 10^9/l$

-Kirurgisk blödning ovanligt om TPK $>50 \times 10^9/l$



Behandling i samband med graviditet/förlossning

**MÅL: TPK $>50 \times 10^9/l$ under graviditet
TPK $>100 \times 10^9/l$ inför förlossning**

- ▶ Behandla med kortison (tar längre tid, billigt, 7-10 dagar behandling) och/eller Immunoglobulin (snabb och kort effekt, dyrt 1-2 dygn behandling) innan partus. Samarbete med hematolog
- ▶ Fibrinolyshämmare - tranexamsyra (Cyklokapron) 1,5 g x 3 från värkstart om TPK $<100 \times 10^9/l$
- ▶ Trombocyttransfusion kan övervägas strax före förväntad blödning = vaginal förlossning eller kejsarsnitt.
- ▶ Försiktighet med skalp elektrod och Sugklocka – låga TPK hos barnet.

FALL 4

- ▶ 30-årig kvinna, från Ukraina. ITP. Rekommenderad splenektomi, men avböjt.
- ▶ I-grav, v 8+6, TPK 8. Står på Prednisolon 10mg x 1.
- ▶ Behandlas under grav med immunglobulin 4g x 1 i 2 dygn ungefär varannan vecka. Stiger till runt TPK 40. Sjunker åter snabbt till TPK < 10.
- ▶ I övrigt normala graviditets kontroller.



FALL 4, fortsatt

- ▶ Förlossningsplanering i samråd med hematolog:
 - ▶ Läggs in 19/I i v 37+5, behandlas med högdos prednisolon 75 mg x 1 och immunglobulin 4 g x 1 fram till 23/I. TPK stiger från 6-→160.
 - ▶ Induceras 23/I med cytotec. Cyklokapron sättes in. Får tidig EDA. Kortisonschema.
 - ▶ Förlöses vaginalt. Exploration på op pga blödning och ofullständiga hinnor. Får ut hinnrester.
 - ▶ Total blödning 1200ml.
 - ▶ Efterskedet okomplicerat, börjar sjunka i TPK 5 dagar post partum. Fortsatt uppföljning via hematologen.
-



FALL 5

- ▶ 25-årig 2-para. I-AS 2011 pga misslyckad induktion v 42+0. Sövd pga TPK 58. -> ITP diagnos. I-VE v 41+1 2016, behandlat med prednisolon 25mg x 15 dagar innan partus. TPK stigit från 73->91.
- ▶ BMI 37, annars frisk, inga mediciner.
- ▶ Kontrollerar TPK regelbundet under grav. Senaste månaden innan partus varje vecka pga TPK 60-70.



FALL 5, fortsatt

- ▶ V 37+5, TPK 66. Sätts in på prednisolon 25mg x 1. Kontroll v 38+0, TPK 79.
- ▶ Pat önskar ej EDA, ok med sovsnitt.
- ▶ Fortsätter prednisolon 25 mg x 1 -> TPK 80 v 38+2.
- ▶ Ökar prednisolon till 50mg x 1, planerar induktion v 38+5.
- ▶ TPK 85 v 38+5, får ingen EDA. Cyklokapron vid värkstart. Solucortef i utdrivningskedet.
- ▶ Manuel exploration i spinal. Total blödning 1900ml.



Ärftliga blödningsrubbningar

Primär hemostasrubbning

- ▶ Trombocytdefekt
- ▶ Von Willebrands sjukdom (VWD)
- ▶ (Ehlers-Danlos syndrom (Kollagendefekt))

Koagulopati

- ▶ Blödarsjuka (hemofili/bärare av anlaget för hemofili)
- ▶ Brist på övriga koagulationsfaktorer (mycket sällsynta)

**DESSA PATIENTER ÄR UTREDDA –
SAMARBETE MED
KOAGULATIONSEKSPERT!!**



Milda ärftliga trombocytfunktionsstörningar

- ▶ Vanligaste ärftliga hemostasrubbningsen > 1% av befolkningen
- ▶ Normala screeninganalyser (PK, APTT, TPK, Hb)
- ▶ Symtom: Slemhinneblödningar, riklig mens, blåmärken, och ev. blödning i samband med operationer/tandextraktioner, blödningar vid förlossning



Von Willebrands sjukdom (VWD)

- ▶ VWF svarar för adhesion av trombocyter till kollagen (skadad kärlvägg).
- ▶ VWF är transportprotein för koagulationsfaktor VIII
- ▶ Sänkt nivå av von Willebrand faktor eller defekt protein orsakar sjukdomen
- ▶ Prevalens: Svår form ca 70 patienter i Sverige



Von Willebrands sjukdom (VWD)

VWD typ 1 och 2 (95%)

Typ 1 75%, sänkt nivå.

Typ 2 20%, fel på VWF olika subtyper.

2A, 2B, 2M, 2N

-milda-måttliga symtom

-Screeningprover (PK, APTT, TPK, Hb)

är oftast normala

VWD typ 3 (5%)

-recessiv ärftlighet

-VWF och FVIII nära 0. Förlängd APTT men normalt PK-INR



Mild trombocytdefekt och VWD Behandling

- ▶ Tranexamsyra (Cyklokapron®/Tranon®)
- ▶ Octostim®
- ▶ Alla trombocytdefekt/VWD pat svarar inte på Octostim
- ▶ VWD typ 3 och vissa subtyper av typ 2 kräver behandling med VWF/FVIII koncentrat (Haemate®, Wilate®) vid blödningar eller inför ingrepp.
- ▶ **SAMARBETE med koagulation!!!**



Kvinnor med anlag för hemofili A och B

“Anlagsbärare”

- ▶ Ca 50% av normal halt av F VIII eller F IX.
- ▶ Nivån kan variera vanligen mellan 20-70% (0.20-0.70 kIE/L).
- ▶ Anlagsbärande kvinnor kan ha värden som vid mild hemofili eller normal faktorhalt.
- ▶ Hemofili bärare också blödningsbenägna i varierande grad!!

- ▶ Undvik vacuumextraktion och skalpelektrod.
- ▶ **SAMARBETE med koagulation!!!**



Förlossningsplanering för kvinnor med hemofili

- ▶ Samarbete med koagulationsexpert och narkosbedömning.
- ▶ Provtagning v 32, koagulationsfaktorer stigit maximalt.
- ▶ Inkl FVIII och vWF.
- ▶ Möjlighet till EDA/Spinal?



FALL Von Willebrandt

0-para.Von Willebrandt sjukdom typ 2. Normal grav.
Remiss till Koagulation i v 32.

1. Från epidural-spinalanestesi avrådes med hänsyn till blödningssjukdom
2. Cyklokapron ges vid värkstart i dos 20 mg/kg x 3 peroralt. I händelse av sectio ges 10 mg/kg x 3
2. Inför sectio el islutet av utdrivningsskedet ge 2000 E Haemate intravenöst .-[ny text >>] (pat har lämnat Haemate till förlossningen Karolinska Solna, och[<< ny text] finns[ny text >>] också[<< ny text] på blodcentralen, pat har också hemma, samt kan rekvireras akut från APO-ex)
3. Prov tas för FVIII(akut) och VWFGp1b(akut) efter avslutad förlossning och efter givet Haemate och därefter var 12.e timme första 2 dyggen.
4. OM nivån på VWF är lägre än 0,70 KIE/L ges 1000 E Haemate, prel kommer beh med Haemate att behövas under 5-7 dygn
5. Tag kontakt med koagulationsjour som nås via Karolinska Solnas växel när provsvar föreligger efter partus
6. Avråder från epidural-spinalanestesi och skalpelektrod och vakuumextraktion



Take home message!

- ▶ Trombosbenägenhet -> Använd röda boken!
- ▶ Blödningsbenägenhet -> samarbete med Koagulation.
- ▶ Sällan indicerat med särskilt övervakning av graviditeten.
- ▶ Viktigt med förlossningsplan! Beakta att barnet kan ha ärft mammas benägenhet för blödning/trombos vid vissa tillstånd- > kan var relativ kontraindikation för sugklocka eller skalpelektrod.



Tack!

