



SVENSK FÖRENING FÖR OBSTETRIK OCH GYNEKOLOGI
ARBETS- OCH REFERENSGRUPP
FÖR
HEMOSTASRUBBNINGAR

Hemostasrubbningar inom obstetrik och gynekologi

Rapport nr 68
2012

Arbets- och Referensgruppen för Hemostasrubbingar

Nr 68

2012

Hemostasrubbingar inom obstetrik och gynekologi

Författare:

Fariba Baghaei	Koag.centrum, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg
Erik Berntorp	Med klin Enh f Hematologi-Koagulation, UMAS, Malmö
Måns Edlund	Bayer AB, tidigare KK, Danderyds sjukhus, Stockholm
Aino Fianu-Jonasson	KK, Karolinska Universitetssjukhuset/Huddinge
Margareta Hellgren	Obst enh, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra, Göteborg
Margareta Holmström	Koag.mottagningen, Karolinska Universitetssjukhuset/Solna
Ulla Kjellberg	Obst enh, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra, Göteborg
Leif Matthiesen	KK, Helsingborgs lasarett
Pelle Lindqvist	KK, Karolinska Universitetssjukhuset/Huddinge
Christer Mattsson	Möln dal
Miriam Mints	KK, Karolinska Universitetssjukhuset/Solna
Eva Nord	KK, Karolinska Universitetssjukhuset/Solna
Margareta Nyman	KK, Danderyds sjukhus, Stockholm
Pia Petrini	Barnkoag., ALB, Karolinska Universitetssjukhuset/Solna
Lars Thurn	KK, Blekingesjukhuset, Karlskrona
Eleonor Tiblad	KK, Karolinska Universitetssjukhuset/Huddinge
Marianne van Rooijen	KK, Karolinska Universitetssjukhuset
Gisela Wegnelius	KK, Södersjukhuset, Stockholm
Eva Östlund	KK, Danderyds sjukhus, Stockholm

Redaktionsgrupp:

Ragnhild Hjertberg	UltraGyn, Läkarhuset Odenplan, Stockholm
Gisela Wegnelius	KK, Södersjukhuset, Stockholm
Eva Östlund	KK, Danderyds sjukhus, Stockholm

Redaktör:	ARGUS Matts Olovsson, KK, Akademiska sjukhuset, Uppsala
Layout:	Moniqa Frisell
Tryck:	Elanders AB

Innehåll

FÖRORD	5
HEMOSTASMEKANISMER	
1. Hemostasmekanismer	9
2. Koagulationsmekanismen vid normal graviditet	15
OBSTETRIK	
3. Ärftlig trombofili och graviditet	19
Validering av studier	
Ärftlig APC-resistens (FV Leiden)	
Mutation i genen för protrombin, G20210A	
Hyperhomocysteinemi	
Ärftlig antitrombin-, protein C- och protein S-brist: allmänt	
Ärftlig antitrombin-, protein C- och protein S-brist: vid graviditet	
Andra sällsynta trombofilier	
4. Riskfaktorer för trombos och trombosprofylax vid graviditet	29
Utredning avseende trombofili	
Riskbedömning för trombos i samband med graviditet	
Trombosprofylax i samband med graviditet	
Normaldosprofylax	
Högdosprofylax	
Hereditär antitrombinbrist	
Pågående warfarinbehandling före graviditeten/upprepede VTE	
Kvinnor med mekanisk hjärtklaff	
Anamnes på andra tromboser: <i>Cerebrala trombos</i> , <i>ovanliga trombos</i>	
Komplikation vid behandling och profylax med heparin/LMWH:	
<i>Blödningsskomplikationer, osteopeni, allergi</i>	
Råd angående livsstil	
5. Antifosfolipidsyndrom	39
Behandling vid förekomst av lupus antikoagulans eller kardiolin/beta2glukoprotein I antikroppar	
Vid tidigare tromboembolism	
Vid tidigare enbart obstetriska komplikationer	
Tilläggsbehandling	
6. Tromboembolism under graviditet och puerperium – diagnostik och behandling	43
Kliniska symptom: <i>Djup ventrombos, lungemboli</i>	
Laboratorieundersökningar	
Diagnostik: <i>Djup ventrombos, lungemboli, sinustrombos/övriga trombos</i>	
Behandling: <i>Vid nära förestående förlossning, kirurgisk behandling, trombolys, lokalbehandling</i>	
Tromboflebit	
Stråldoser	
Kompressionsstrumpor	
7. Obstetriska komplikationer med förvärvade koagulationsrubbningar	51
Ablatio placentae	
Preeklampsi/eklampsi	
Akut fettlever	
Fostervattenemboli	
Intrauterin fosterdöd	
Septiska infektioner inklusive septisk abort	
Trombotisk trombocytopen purpura	
Essentiell trombocytos	
Diagnostik av förvärvad hemostasrubbning: <i>Trombocytopeni, koagulationsrubbningar, fibrinolys</i>	
Behandling av förvärvad hemostasrubbning med och utan DIC	
Specifik behandling	

8. Stor postpartumblödning.....	63
Fysiologi	
Primär postpartumblödning: <i>Etiologi, uterusatoni, uterusruptur, uterusinversion, placenta previa och placenta accretal/increta</i>	
Profylax mot stor postpartumblödning	
Åtgärder vid etablerad postpartumblödning: <i>Omedelbara åtgärder, medicinska åtgärder, kirurgiska åtgärder, radiologisk intervention</i>	
Transfusionsbehandling vid stora blödningar	
Behandling av hemostasrubbingar	
Cell-Salvage	
Trombosprofylax	
Sekundär postpartumblödning	
9. Trombocytopeni under graviditet.....	79
Graviditetsutlöst trombocytopeni	
Idiopatisk trombocytopen purpura (ITP): <i>Autoantikroppar vid ITP, fostrets och barnets trombocytvärden, handläggning under graviditeten, handläggning vid förlossning</i>	
Fetal neonatal alloimmun trombocytopeni (FNAIT): <i>Utredning av föräldrarna, handläggning under efterföljande graviditet</i>	
10. Blödningssjukdom hos kvinnor – handläggning under graviditet och förlossning ..	87
11. Graviditet och förlossning hos kvinnor med von Willebrands sjukdom eller anlag för hemofili.....	89

GYNEKOLOGI

12. Trombosprofylax inom gynekologi.....	91
Indikation för trombosprofylax vid operativa ingrepp	
Trombosprofylax vid IVF-behandling	
Hyperemesis/dehydrering	
Administrering av trombosprofylax	
Kontraindikationer för trombosprofylax	
Blödningsskomplikationer vid trombosprofylax	
13. Koagulation och inflammation vid upprepade missfall.....	95
Introduktion	
Reproduktionsimmunologi	
Inflammation och koagulationsaktivering vid missfall	

14. Rikliga menstruationsblödningar.....	103
Definition	
Prevalens	
Etiologi: <i>Lokala faktorer, lokala endometrie-faktorer, systemisk orsak, hemostasdefekt, iatrogen orsak</i>	
Utredning vid misstanke om rikliga mensblödningar: <i>Klinisk utredning, blodprover</i>	
Behandling av rikliga menstruationsblödningar: <i>Behandling vid hemostasdefekt, kirurgisk behandling, embolisering av arteria uterina, evidensbaserad behandling av rikliga menstruationsblödningar, behandling av intrakavitära förändringar</i>	
15. Hormonbehandling och trombos.....	113
Hemostaseffekter	
Riskmarkörer för arteriell sjukdom	
Riskfaktorer för trombos	
APC-resistens	
Hormonell antikonception och trombos	
Preventivmedel med enbart gestagen	
Akut p-piller	
Hormonell behandling i klimakteriet och trombos	
Selektiva östrogenreceptormodulerare	

ADDENDUM

Obstetrisk epidural/spinalanestesi vid antikoagulantibehandling och hemostasrubbingar.....	121
Trombosprofylax	
Trombosbehandling med heparin/LMWH	
Hemostasrubbingar	

APPENDIX

Koagulationsfaktorer under graviditet.....	125
Koagulationsmottagningar.....	127

Förord

Hemostasförändringar hos kvinnan spelar en central roll i omhändertagandet inom gynekologi och obstetrik. Graviditet och puerperium medför risk för tromboembolisk sjukdom och massiv obstetrisk blödning. Vid dessa potentiellt livshotande komplikationer krävs kunskap om den komplicerade koagulationsmekanismen för att möjliggöra en adekvat handläggning.

Förändringar i hemostasen förekommer hos kvinnan under graviditet, vid hormonbehandling för antikonception, in vitro fertilisering och hormonsubstitution i klimakteriet. Ökad kunskap om koagulationsfaktorer och trombofili medför att indikationerna för trombosprofylax har vidgats, såväl inom obstetrik som gynekologi. Vid blödningsrubbingar bör man beakta såväl medfödda som förvärvade koagulationsrubbingar såsom von Willebrands sjukdom och trombocytfunktionsdefekt.

Den första rapporten avseende hemostasrubbingar inom obstetrik och gynekologi, Rapport nr 49, 2004 används av många i vår kliniska vardag. Det har funnits ett behov

av en revidering och även tillägg av nya kapitel rörande antifosfolipidsyndrom, von Willebrands sjukdom, postpartumblödningar och EDA/spinalanestesi.

Innehållsförteckningen har gjorts mer utförlig med underrubriker för att underlätta sökning av olika tillstånd. Varje kapitel innehåller faktabeskrivningar för sammanfattning och/eller behandlingsrekommendationer. SFOGs styrelse har uttryckt önskemål om en strävan mot att ange evidensgradering av innehållet i kommande ARG-rapporter. Eftersom de flesta bidragen i denna rapport då redan var skrivna finns evidensgradering endast i enstaka kapitel.

De enskilda kapitlen är framtagna av respektive författare. Arbetsgruppen har därefter gemensamt reviderat alla kapitel vid möten samt årliga arbetsinternat och ansvarar gemensamt för innehållet i rapporten. Den slutliga redigeringen står redaktionsgruppen för.

Vi hoppas att dokumentet ska leda till ökad kunskap och vara till hjälp och stöd i det dagliga kliniska arbetet inom både slutna och öppna vård.

*Redaktionsgruppen
Ragnhild Hjertberg, Gisela Wegnelius, Eva Östlund*

Förkortningslista

ADP	adenosindifosfat
AFL	akut fettlever
Anti-FXa	anti-faktor Xa
APC	aktiverat protein C
APS	antifosfolipid syndrom
APTT	aktiverad partiell tromboplastintid
ASA	acetylsalicylsyra
AT	antitrombin
ATE	arteriella tromboembolier
BMI	Body Mass Index
CHD	coronary heart disease
CNS	centrala nervsystemet
CPU	carboxypeptidase
CRP	C-reaktivt protein
D-dimer	nedbrytningsprofukt av fibrin, "fibrin D-dimer"
DIC	disseminerad intravasal koagulation
DVT	djup ventrombos
E	enheter
EE	etinylestradiol
ELISA	enzyme linked immuno sorbent assay
F II	faktor II (protrombin-(G20210A) mutation)
FV	faktor V
FDP	fibrinogendegradationsprodukter
FGF	fibroblast growth factor
FNAIT	fetal neonatal alloimmunisering
GAGS	glykosaminoglykaner
GP	glykoproteiner
HBS	heparin binding site
HELLP	hemolys, elevated liver enzymes, low platelets
Hemofili	blödarsjuka
HIF	hypoxia-induced factor
HIT	heparininducerad trombocytopeni
HRT	hormone replacement therapy
HT	hormonell terapi
HUS	hemolytiskt uremiskt syndrom
ICH	intracranial hemorrhage
IL-6	interleukin 6
INR	international normalized ratio
ITP	idiopatisk trombocytopen purpura

IVIG	intravenös immunoglobulin
IUFD	intrauterin fosterdöd
IUGR	intrauterine growth retardation
IVF	in-vitro fertilisering
KI	konfidensintervall
LDL	low density lipoprotein
LE	lungemboli
LMWH	low molecular weight heparin (låg molekylärt heparin)
MAIPA	monoclonal antibody immobilization of platelet antigens
MRT	magnetresonanstomografi
MTHFR	metyltetrahydrofolatreduktas
NO	nitrous oxide (kväveoxid)
NSAID	non-steroid anti-inflammatorisk drog
OR	odds ratio
PAI 1	plasminogenaktivator inhibitor 1
PAI 2	plasminogenaktivator inhibitor 2
PC	protein C
PGM	protrombingen-mutation
PK	protrombinkomplex
PKU	fenylketonuri
PS	protein S
PUBS	percutaneous umbilical blood sampling
SERM	selective estrogen receptor modulator
SLE	systemisk lupus erythematosus
SGA	small for gestational age
TAFI	thrombin activatable fibrinolysis inhibitor
TAT	thrombin-antitrombin
TCRE	transcervikal resektion av endometriet
TE	tromboembolism
TEG	trombelastograf
TF	tissue factor
TFPI	tissue factor pathway inhibitor
TGF	transforming growth factor
TIA	transitorisk ischemisk attack
t-PA	tissue plasminogen activator
TPK	trombocyter partikel-koncentration
Trombofili	ärflikt trombosjukdom
TSH	tyroidea stimulerande hormon
TTP	trombotisk trombocytopen purpura
TxA2	tromboxan A2
u-PA	urokinase plasminogen aktivator
VEGF	vascular endothelial growth factor
VTE	venös tromboembolism
VWF	von Willebrandfaktor

1. Hemostasmekanismer

Christer Mattsson och Fariba Baghaei

Hemostas kan definieras som en serie komplexa fysiologiska processer med syfte att upprätthålla balansen i ett slutet cirkulationssystem vid en kärlskada. Hemostas brukar indelas i tre olika steg; den primära hemostasen, den humoral koagulationen (sekundär hemostas) samt fibrinolysen. Dessa händelser inträffar dock mer eller mindre samtidigt vid en kärlskada.

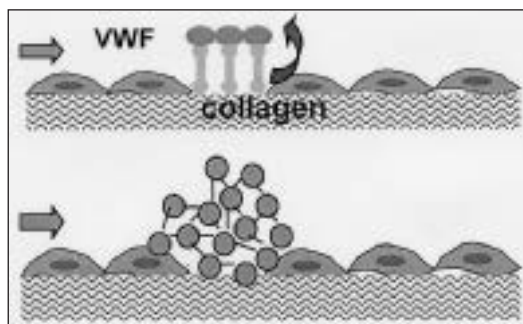
Primär hemostas – bildning av trombocytplugg

Den primära hemostasen innefattar vasokonstriktion, trombocytaktivering och trombocyt-aggregation. Trombocyternas viktigaste funktion är att förhindra blödning från skador i kärlväggen genom att binda till det skadade endotelcellslagret (adhesion) och bilda aggregat på platsen för skadan. Trombocyterna har flera funktionellt viktiga receptorer (glycoproteiner). Vid trombocytaktivering sker en formförändring av trombocyterna som medför exponering av flera olika glycoproteinreceptorer med olika egenskaper och negativt laddade fosfolipider på trombocytmembranet.

Trombocytaktivering och trombocytadhesion

Trombocytaktivering och adhesion är komplexa processer som initieras när trombocyter kommer i kontakt med subendotelial vävnad som innehåller bland annat kollagen som blottläggs vid en kärlskada. Interaktionen mellan trombocyter och subendotelet är beroende av glykoprotein (GP)-receptorerna på ytmembranet. Trombocytadhesionen sker antingen genom direkt bindning av trombocyterna via

receptorerna GPVI och $\alpha 2\beta 1$ till kollagen eller via indirekt bindning till kollagen med hjälp av von Willebrand faktor (VWF). Vid hög shear stress (den kraft som blodkomponenter utövar på kärlväggen) övergår globulär von Willebrand faktor (VWF) till en bivalent "stavformad" kedjestruktur som med en domän binder till trombocytreceptor GP Ib medan en annan domän i VWF molekylén binder till exponerat kollagen. VWF fungerar således som ett "klister", som bromsar trombocyterna som därmed ansamlas i anslutning till kärlskadan (figur 1). Eftersom VWF är bundet till faktor VIII kommer även denna koagulationsfaktor att ansamlas i anslutning till kärlskadan.



Figur 1. Schematisk bild av den primära hemostasen. En kärlskada leder till att trombocyterna via kollagen och VWF adhererar till det skadade området. Kollagen aktiverar sedan trombocyterna vilket leder till en formförändring och frisättning av aktiva substanser till exempel ADP som kan aktivera nya trombocyter. Trombocyternas formförändring resulterar också i att fosfolipider och nya receptorer till exempel fibrinogenreceptorn GPIIb/IIIa exponeras på trombocytens ytermembran. Slutligen aggregerar trombocyterna genom att de via fibrinogen och den exponerade fibrinogenreceptorn binds samman till en primär trombocytplugg som täcker det skadade området.

Fysiologiska agonister som aktiverar trombocyterna är arakidonsyra, trombin, kollagen, ADP, adrenalin och tromboxan A₂. Aktiveringen sker genom att en agonist binder till en specifik receptor på trombocyten yta och initierar en lång och mycket komplex kedja av intracellulära kemiska reaktioner. Detta leder i slutändan till att trombocyten genomgår en formförändring och negativt laddad fosfolipid samt nya glycoproteinreceptorer mobiliseras i och på trombocyternas yttermembran. Trombocytaktiveringen leder också till frisättning av en rad aktiva substanser från trombocyternas granula. ADP är en av dessa som frisätts från Dens Granula vilket medför aktivering av flera trombocyter i närheten via ADP-receptorerna P₂Y₁ och P₂Y₁₂. Många av trombocyternas receptorer är i dag väl karakteriserade vilket gjort det möjligt att utveckla nya läkemedel som hämmar funktionen av dessa receptorer och därmed trombocytaktivering. Clopidogrel (Plavix) och Prasugrel (Effient) är exempel på sådana läkemedel som irreversibelt hämmar ADP receptorn P₂Y₁₂ vilket effektivt förhindrar den naturliga ADP-inducerade trombocyttaggregationen. Vid trombocytaktiveringen frisätts också arakidonsyra från det fosfatidylinositol som finns i cellmembranens inre skikt. Arakidonsyra metaboliseras av enzymet cyklooxygenas till prostaglandinendoperoxider. Tromboxan A₂ (TxA₂) bildas under denna process i trombocyterna som även i mycket låga koncentrationer framkallar trombocyttaggregation och vasokonstriktion. Som framgår ovan är reaktionen beroende av enzymet cyklooxygenas som kan hämmas irreversibelt av acetylsalicylsyra (ASA) vilket i sin tur leder till defekt trombocyttaggregation.

Nya forskningsrön har visat att oberoende av den aktivering som sker via exponering av trombocyterna till subendotelialt kollagen, aktiveras de också av trombin som i sin tur har bildats via aktiveringen av koagulationen.

Trombocyttaggregation

Trombocyttaggregation är det sista steget i den primära hemostasen. Förutom ovan nämnda aktiveringsreceptorer innehåller trombocytmembranet även latent receptorer som aktiveras och exponeras i samband med att trombocyterna aktiveras. Exempel på sådana receptorer är GPIIb/IIIa och P-selektin. GPIIb/IIIa är receptor för fibrinogen vilket gör att två trombocyter kan sammanbindas via en bivalent fibrinogenmolekyl. Eftersom det finns ett stort antal GPIIb/IIIa receptorer på trombocyten kan varje trombocyt bindas till ett stort antal andra aktiverade trombocyter och därigenom bilda trombocytpluggen. Abciximab (ReoPro), eptifibatid (Integrilin) och tirofiban (Aggrastat) är läkemedel som hämmar trombocyternas fibrinogenreceptor GPIIb/IIIa och används bland annat för att förhindra trombocyttaggregation vid kranskärlsvidgning (PCI) med inläggning av stent.

Trombocytpluggen som bildas i anslutning till en kärlskada är relativt instabil och behöver därför stabiliseras och förankras i anslutning till skadan, en process som ombesörjs av den humorala koagulationen, som i slutändan leder till att ett nät av fibrintrådar bildas, som likt armeringsjärn stabiliserar trombocytpluggen.

Koagulationens inledningsfas

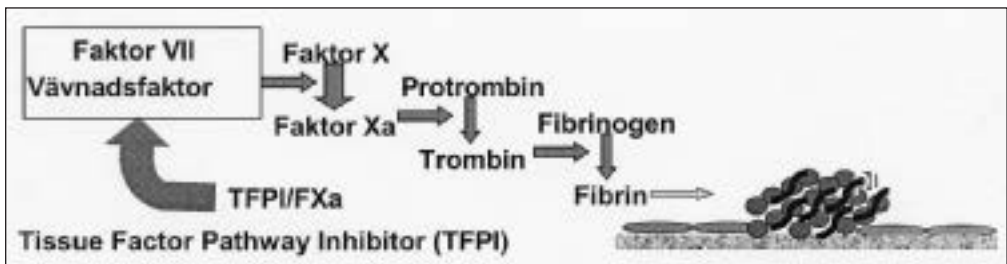
Flera av koagulationsfaktorerna cirkulerar i blodet i inaktiv form (proenzym) och kan vid behov aktiveras genom en proteolytisk klyvning. Aktiverade koagulationsfaktorer betecknas med "a" t ex F VIIa. Liksom aktiveringen av trombocyter initieras koagulationsprocessen när blodet kommer i kontakt med subendotelial vävnad innehållande bland annat vävnadsfaktor, ofta förkortad TF efter det engelska uttrycket tissue factor. Exponerad TF binder FVIIa, som under normala betingelser är det enda koagulationsenzymet som cirkulerar i plasma i sin aktiva form. FVIIa har i sin fria form en mycket låg proteolytisk aktivitet som potentiellas kraftigt när den binds till TF.

Det bildade komplexet mellan FVIIa och TF aktiverar sedan FIX till FIXa och FX till FXa som i sin tur aktiverar protrombin (FII) till trombin (FIIa). Relativt snabbt kommer dock FXa att bindas till, och hämmas av, Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI). Detta binära komplex binder i sin tur till det binära komplexet FVIIa/TF, en reaktion som bildar ett stort komplex mellan fyra proteinmolekyler. På detta sätt sker snabbt en effektiv fysiologisk hämning av koagulationens inledningsfas. Vid heparinbehandling frisätts TFPI från endotelceller och det är troligt att en del av heparinets antitrombotiska effekt härrör från frisatt TFPI. Den lilla mängd trombin som bildats innan koagulationens inledningsfas stängs av med hjälp av TFPI, är dock tillräcklig för att spjälka fibrinogen till fibrin varvid koagelbildningen påbörjas runt den primära trombocytpluggen. Denna del av koagulationen, som tidigare benämndes "externa vägen", kallas i dag för koagulationens inledningsfas, en process som sker på TF-bärande celler (till exempel fibroblaster) och genererar endast små mängder trombin (figur 2).

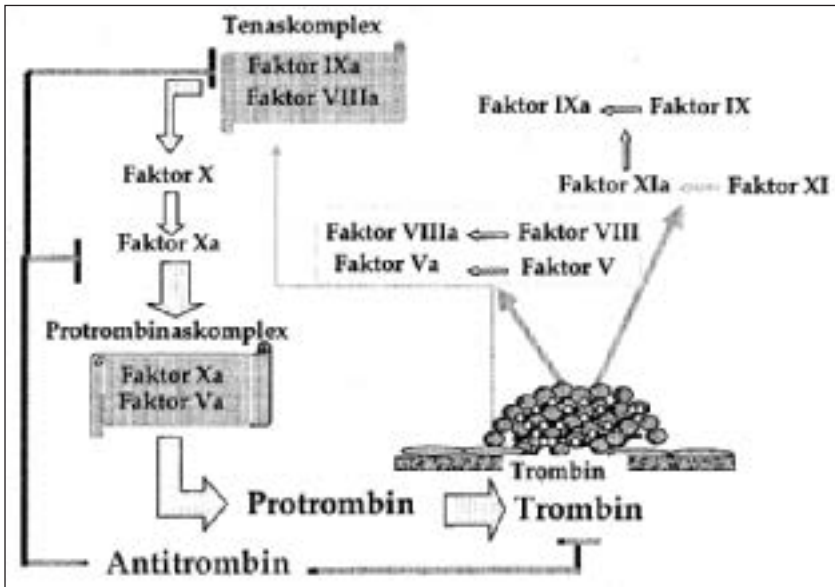
Koagulationens förstärkningsfas

Koagulationens förstärkningsfas sker på de aktiverade trombocyternas yta. Små mängder trombin som genererats under inledningsfasen, aktiverar faktorerna VIII, V och XI. Faktor

IXa, som aktiverats av FXIa, binder samtidigt tillsammans med sin aktiverade cofaktor, FVIIIa, och Ca^{2+} , till exponerade fosfolipider på aktiverade trombocyter. På detta sätt lokaliserar koagulationsprocessen till den primära trombocytpluggen. Det bildade komplexet mellan FIXa och FVIIIa, även kallad tenaskomplexet, är en potent aktivator av FX. I likhet med FIXa binder sedan FXa tillsammans med sin cofaktor, FVa och Ca^{2+} , till trombocyternas fosfolipider och bildar där ett komplex som benämns protrombinaskomplexet. Detta komplex, slutligen, klyver protrombin till trombin. Likt en kärnreaktion, genererar varje aktiverad koagulationsfaktor i denna process flera nya aktiverade faktorer för att i slutändan säkerställa att en hög trombinkoncentration genereras i anslutning till den primära kärlskadan. Dessutom aktiverar trombin nya trombocyter som frisätter ADP som i sin tur aktiverar ännu fler trombocyter. Den primära trombocytpluggen kommer på detta sätt att växa samtidigt som den förstärks av nya fibrintrådar. Denna del av koagulationen som tidigare kallades "interna vägen" kallas nu koagulationens förstärkningsfas. Den viktigaste endogena hämmaren av koagulationens förstärkningsfas är antitrombin. Namnet till trots är även antitrombin en potent hämmare av aktiverad FX, samt till viss del även de aktiverade faktorerna IX och XI.



Figur 2. Koagulationens inledningsfas som initieras när faktor VIIa kommer i kontakt med vävnadsfaktorn som exponeras vid en kärlskada. Denna fas avslutas med att trombin omvandlar fibrinogen till fibrin som stabiliserar den primära trombocytpluggen.



Figur 3. Koagulationens förstärkningsfas (interna vägen). Det trombin som genererats under inledningsfasen aktiverar koagulationsfaktorerna XI, VIII och V. Via tenaskomplexet (FIXa och dess kofaktor FVIIIa) och protrombinaskomplexet (FXa och dess kofaktor FVa) genereras under denna fas en stor mängd trombin inuti den primära trombocytpluggen.

Med denna nya syn på koagulationssystemet anser man att trombingenereringen sker i två faser. Först bildas, via inledningsfasen (den externa vägen), en liten mängd trombin som klyver fibrinogen till fibrin varvid ett fibrinkoagel bildas runt den primära trombocytpluggen. Den lilla mängd trombin som bildas under denna fas kommer också att aktivera koagulationsfaktorerna VIII, V och XI. Via denna förstärkningsmekanism bildas en mycket stor mängd trombin i en andra fas vars huvudsakliga lokalisation är inuti det primära fibrinkoaglet. Denna pol av trombin, som benämns fibrin- eller clotbundet trombin, är skyddad från inaktivering av antitrombin. En viktig funktion för det fibrinbundna trombinet är att stabilisera det nybildade blodkoaglet. Detta sker genom att trombin aktiverar koagulationsfaktor XIII, som är ett enzym som genererar kovalenta bindningar mellan fibrintrådarna (figur 3).

Protein C systemet

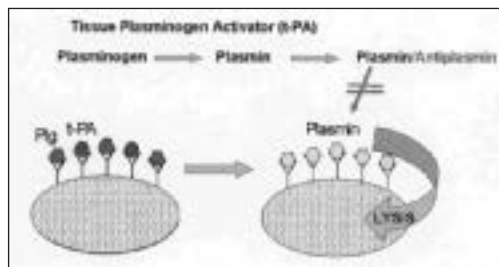
Protein C är nyckelkomponenten i vårt endogena antikoagulanssystem, som har till uppgift att stänga av trombingenereringen när tillräckligt mycket trombin har bildats. Liksom i koagulationssystemet spelar trombin en central roll även i protein C systemet genom att det aktiverar protein C till aktivt protein C (APC). Den vanliga formen av trombin, som spjälkar fibrinogen till fibrin, kan dock inte utföra denna aktivering utan dess struktur måste "moduleras" vilket sker genom att trombin binds till trombomodulin som är ett membranprotein på endotelcellerna. I och med denna inbindning ändras trombinets proteolytiska egenskaper och i stället för fibrinogen klyvs nu protein C till APC (aktiverat protein C). APC binder till en cofaktor protein S och APC/protein S-komplexet har egenskapen att inaktivera koagulationsfaktorerna FVa och FVIIIa via proteolys. De för en normal koagulation essentiella tenas- och protrombinas

komplexen kommer därmed att försvinna från den färdiga trombytan varvid trombingenereringen nedregleras. Eftersom endotelcellerna i små blodkärl har en mycket högre täthet av trombomodulin på sin yta än endotelceller i större kärl, så är protein C systemet speciellt viktigt som antikoagulans i mikrocirkulationen.

Det fibrinolytiska systemet

Det fibrinolytiska systemet är till sin uppbyggnad betydligt enklare än koagulationssystemet. I plasma finns ett proenzym, plasminogen, som vid behov aktiveras till det proteolytiskt aktiva enzymet plasmin. Urokinase och vävnadsaktivatorn, vanligen förkortad t-PA efter det engelska namnet tissue-type plasminogen activator, är två endogena enzymer som kan aktivera plasminogen till plasmin. Båda dessa enzymer, samt streptokinas, ett enzym som utvinns från streptokocker, användes som läkemedel för att snabbt lysera en trombos, som har uppstått i till exempel ett av hjärtats kranskärl, vid massiv lungemboli samt vid vissa fall av ischemisk stroke.

I likhet med koagulationen som sker lokalt på ytan av aktiverade trombocyter i den primära trombocytpluggen är även fibrinolysprocessen lokaliserat till det blodkoagel som skall lösas upp av plasmin. När blodkoaglet börjar lyseras genom att fibrintrådarna spjälkas av plasmin så kommer aminosyran lysin att exponeras på ytan av blodkoaglet. Dessa exponerade lysinmolekyler fungerar som en "receptor" som binder både plasminogen och t-PA. På detta sätt blir det en hög, lokal plasminogenhalt och t-PA koncentrationen kommer att bli hög i anslutning till koaglet som skall lyseras. Det fysiologiska förloppet är således att plasminogen omvandlas av t-PA till plasmin lokalt i anslutning till ett fibrinkoagel som skall lyseras (figur 4).



Figur 4. Schematisk bild av det fibrinolytiska systemet som visar hur plasminogen och t-PA binds till aminosyran lysin i ett fibrinkoagel. Plasmingenereringen sker därför lokalt i anslutning till det koagel som skall lyseras.

Både t-PA men framför allt plasmin kan om de tillåts cirkulera fritt i blodet spjälka livsviktiga enzymer. För att skydda oss mot detta regleras det fibrinolytiska systemet av två viktiga hämmare, α_2 -antiplasmin och plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1). Bundet till lysin i fibrinkoaglet är dock både t-PA och plasmin skyddade från inaktivering av hämmarna.

Den stora mängd trombin som bildas under förstärkningsfasen har en viktig reglerande roll i den fibrinolytiska processen. En tidigare känd effekt av trombin är att det aktiverar F XIII, ett enzym (transglutaminas) som tvärbinder polymeriserade fibrintrådar varvid det bildade koaglet får en "tredimensionell" struktur med en betydligt större hållfasthet. Förutom F XIII aktiverar trombin också fibrinolysregulatorn Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor (TAFI). TAFI är ett enzym som syntetiseras i levern och spjälkar av lysin från fibrinkoaglet. Som tidigare nämnts har lysin en viktig roll i den fibrinolytiska processen eftersom denna aminosyra binder både plasminogen och t-PA till fibrinkoaglet. Mängden plasminogen och t-PA som binds in till fibrinkoaglet kommer därmed att reduceras varvid även plasmingenereringen minskar och den fibrinolytiska processen nedregleras. Trombinets aktivering av TAFI förstärks i närvaro av trombomodulin.

FAKTARUTA

En kärlskada repareras primärt genom att trombocyter adhererar till det skadade kärlet där de bildar en primär trombocytplugg. Denna instabila trombocytplugg stabiliseras genom armering med fibrintrådar som snabbt bildas genom aktivering av koagulationen som leder till generering av trombin. För att dessa processer inte skall bli generellt utbredda så binds koagulationsfaktorerna in till ytan av aktiverade trombocyter och fibrinbildningen sker därför lokalt i anslutning till kärlskadan.

Bildningen av fibrin balanseras dessutom av hämmare. Bildat fibrin spjälkas sedan av plasmin för att återställa cirkulationen.

Trombin har en mycket central roll i koagulations- och fibrinolysprocessen. Trombin initierar koagelbildningen genom att spjälka fibrinogen till fibrin samt förstärker sin egen generering genom att aktivera ett flertal koagulationsfaktorer. Eftersom trombin också är en mycket potent aktivator av trombocyter, kommer dessa att aktiveras och aggregera till och förstärka det bildade fibrinkoaglet. Genom att aktivera F XIII och TAFI påverkar trombin även fibrinkoaglets stabilitet.

Slutligen kan trombin nedreglera sin egen bildning genom att det binder till trombomodulin varvid protein C aktiveras till APC, ett proteolytiskt enzym som inaktiverar de två kofaktorerna FVa och F VIIIa.

Referenser

- Coughlin SR. Protease-activated receptors in vascular biology. *Thromb Haemost.* 2001;86:298-307.
- Bouma B, Marx PF, Mosnier LO, Meijers CM. Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor (TAFI) State of the art article. *Thromb Res.* 2001;101:329-54.
- Mann KG. Biochemistry and Physiology of blood coagulation. *Thromb Haemost.* 1999; 82:165-74.
- Mutch NJ, Robbie LA, Booth NA. Human thrombin contain an abundance of active thrombin. *Thromb Haemost.* 2001;86:1028-34.
- Medved L, Nieuwenhuisen W. Molecular mechanism of initiation of fibrinolysis by fibrin. *Thromb Haemost.* 2003;89(3):409-19.
- Dubois C, Panicot-Dubois L, Merrill-Skoloff G, Furie B, Furie BC. Glycoprotein VI-dependent and -independent pathways of thrombus formation in vivo. *Blood.* 2006;107:3902-6.
- Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med.* 2008;359:938-49.
- Hoffman M, Monroe DM 3rd. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost.* 2001;85:958-65.

2. Koagulationsmekanismen vid normal graviditet

Erik Berntorp

Nivån av flera koagulations- och fibrinolytiska faktorer samt deras hämmare förändras under graviditet (1, 2). Förändringarna leder i allmänhet, åtminstone teoretiskt, till ökad trombosbenägenhet.

Globala tester

Vanligt förekommande screeninganalyser för koagulationsmekanismen utgöres av trombocyträkning, aktiverad partiell trombintid (APT-tid) och mätning av protrombinkomplexnivån (PK) uttryckt såsom International Normalized Ratio (INR). Blödningstid används numera inte eftersom metoden anses alltför osäker (3). Antalet trombocyter vid normal graviditet skiljer sig inte säkert från det som uppmätts hos icke gravida kvinnor, men det har rapporterats att det sker en signifikant sänkning av antalet trombocyter med graviditetens längd även om detta torde sakna klinisk betydelse. APT-tiden, vilken mäter flertalet av koagulationsfaktorerna i plasma och som kan jämföras med en standardiserad helblodskoagulationstid, är i allmänhet normal under graviditet. Detta gäller även PK-analysen. APT-tiden förkortas och PK sjunker med graviditetens längd och detta får tolkas som uttryck för en aktiverad koagulationsmekanism hos den gravida kvinnan med ökade plasmanivåer av framförallt faktor VIII, von Willebrandfaktorn och fibrinogen, men också av faktor VII.

Man har vid graviditet även studerat koagulationsmekanismens samlade funktion med metoder i form av tromboelastografiska metoder som mäter trombocytfunktion, fibrinbildning och fibrinolys (Sonoclot, TEG, Rotem) och metoder som mäter trombingenerering. Vissa av metoderna används till exempel inom hjärtkirurgi och levertransplantation, som bedside-metoder, för att snabbt kunna styra behandlingen vid koagulationsrubbingar. Med dessa metoder har man kunnat påvisa att det föreligger en hyperkoagulation vid graviditet (4, 5), det vill säga ett fynd som passar med vad man har funnit avseende flera andra enskilda koagulationsparametrar.

Specialkoagulation

Trombocyter

Det finns inga hållpunkter för förändrad trombocytomsättning under graviditet och trombocytvolymen är oförändrad. Det finns heller inga hållpunkter för trombocytaktivering (6). Även blödningstiden har rapporterats normal under okomplicerad graviditet (7). I linje med detta har också rapporterats oförändrade nivåer av betatromboglobulin och trombocytfaktor 41 (8). Det är viktigt att veta att trombocytopeni kan uppstå under en normal graviditet, exempelvis i form av immunologisk trombocytopen purpura, men också vid den mycket sällsynta åkomman typ 2B von Willebrands sjukdom. Vid denna von Willebrandvariant

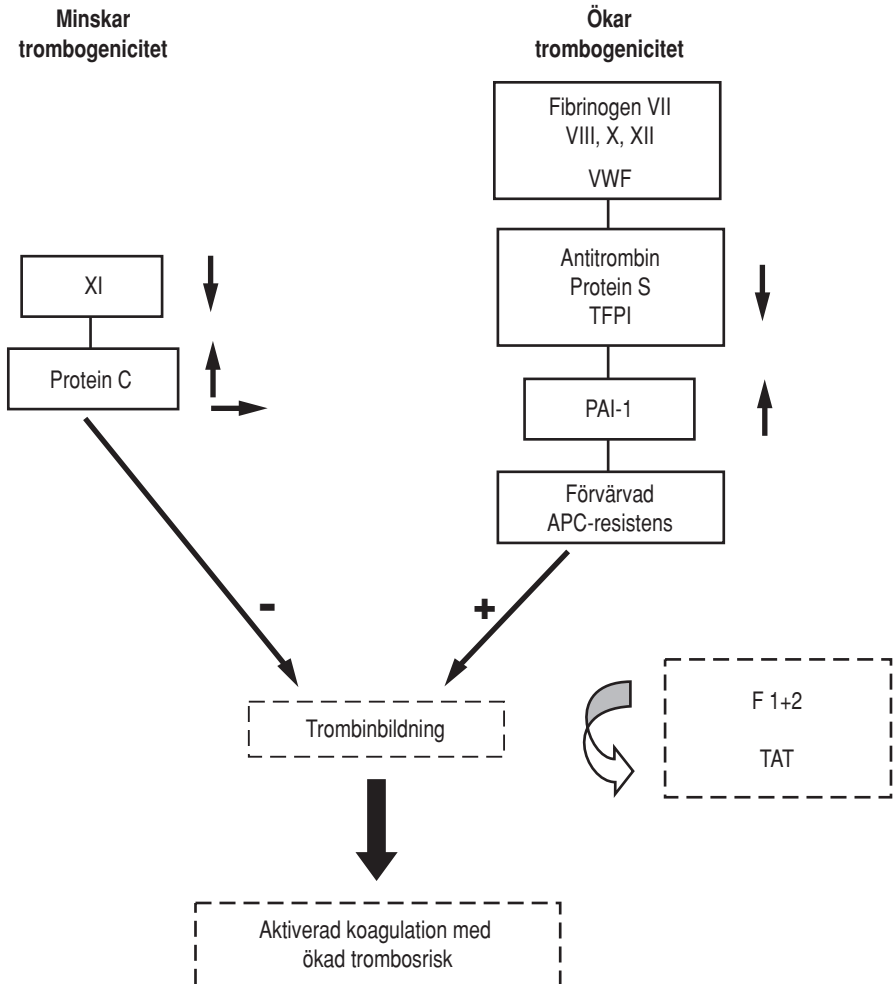
har von Willebrandfaktorn en ökad affinitet för trombocyter och kan således ge en ökad aggregation av trombocyter med trombocytopeni som följd (9).

Prokoagulant faktorer

En gradvis ökning av plasmafibrinogen sker från andra månaden och nivån stiger upp till cirka 3-6 g/L i slutskedet av graviditeten. Även en rad andra koagulationsfaktorer påverkas (1). Höga fibrinogenvärden kan tänkas ge såväl ökad viskositet som ökad substrattillgång för

trombin och därmed ge ökad trombosrisk. Traditionellt är fibrinogen särskilt en riskfaktor på artärsidan, exempelvis för hjärtinfarkt. Protrombin och faktor V påverkas endast obetydligt av graviditet emedan faktorerna VII, X och XII uppvisar en ökning. Särskilt faktor VII är en riskfaktor för tromboembolism men, liksom i fallet med fibrinogen, särskilt på artärsidan. Faktor VIII-aktiviteten stiger under graviditet och detta gäller också von Willebrandfaktorn. Såväl faktor VIII som von Willebrandfaktorn utgör sannolikt riskfaktorer

Figur 1. Koagulationsförändringar vid normal graviditet.



rer för såväl venös som arteriell tromboembolism. Faktor IX förändras inte mycket under graviditet, däremot tycks faktor XI sjunka.

Sammanfattningsvis kan man alltså se ökning eller oförändrade nivåer av de flesta prokoagulant faktorer och en sänkning av faktor XI. Även faktor XIII sjunker under graviditeten men dettas tolkas som en effekt av ökad fibrinbildning under graviditetens gång; faktor XIII binder fibrin kovalent så att lösligt fibrin omvandlas till olösligt fibrin. Den prokoagulant övervikten ger en ökad trombinbildning med ökade nivåer i blodplasma av protrombinfragment 1+2 (F 1+2) och komplex av trombin och dess hämmare antitrombin (TAT).

Antikoagulant faktorer

När det gäller de antikoagulant faktorerna ses ibland en lätt sänkning av antitrombin, dock inom normalt referensområde, en oförändrad eller lätt stegrad protein C-nivå men en klar sänkning av protein S (1, 2). Nivåerna av protein S har rapporterats återgå till det normala kanske först 12 veckor efter partus. Hämmaren av vävnadsfaktor (TFPI) är sänkt under graviditet och därmed minskar hämningen av koagulationens inledningsfas via vävnadsfaktor-faktor VII. Man kan säga att det antikoagulant systemet förändras något i trombogen riktning liksom är fallet med det prokoagulant systemet. Eftersom båda systemen går i trombogen riktning skulle man kunna tänka sig att detta bidrar till ökad risk för venös tromboembolism under graviditet.

Resistens mot aktiverat protein C

Resistens mot aktiverat protein C beskrevs 1993 av Dahlbäck (10) och den ansvariga mutationen, faktor V Leiden, av Bertina och medarbetare 1994 (11). Förekomst av APC-resistens kan mätas på flera olika sätt. I det traditionella testet går analysen till på följande sätt. Till patientplasma sätter man aktiverat protein C, varefter koagulationen initieras med APT-tidsreagens och APT-tiden mäts i sekunder. APC hämmar de aktiva formerna av koagulationsfaktor V och VIII (Va samt VIIIa),

innebärande att APT-tiden normalt ungefär fördubblas om man satt till APC jämfört med om man inte satt till APC. Om patientplasma innehåller en faktor V-molekyl som inte hämmas av APC blir tidsförlängningen inte lika uttalad som om man har en normal faktor V-molekyl, det vill säga kvoten mellan APT-tiden i plasma med respektive utan tillsats av APC blir onormalt låg. Vid APC-resistens föreligger i allmänhet en förändrad faktor V-molekyl till följd av en punktmutation i faktor V-genen 1691 G-A (Faktor V Leiden). Om APC-resistenstestet görs med tillsats av faktor V-fri plasma till patientplasman, dvs man späder alla koagulationsfaktorer, utom faktor V, till normal nivå blir testet specifikt för patientens faktor V-molekyl. Numera har DNA-metodik med direktpåvisning av faktor V-mutationen införts istället för den plasmabaserade testen.

Det finns andra, förvärvade, orsaker till APC-resistens (förvärvad APC-resistens), där en mekanism utgörs av att koagulationsfaktor VIII ökar (vilket är fallet vid graviditet) och därmed blir svårare att hämma med APC. Mycket tyder på att en orsak till riskökningen för tromboembolism vid p-pillerbehandling utgöres av förvärvad APC-resistens och samma kan gälla graviditet även om det framförallt är vid p-piller som detta studerats med det så kallade Rosingtestet (12). I detta test tar man patientplasma, sätter till APC, aktiverar koagulationsmekanismen och mäter hur mycket trombin som produceras i provröret. Rosingtestet tycks vara mera känsligt för förändringar i plasma innefattande resistens mot APC än vad det APT-tidsbaserade testet är.

Fibrinolytisk

Det fibrinolytiska systemets aktivitet sjunker under graviditetens gång men återgår till det normala inom några dygn efter förlossningen (1,2). En rad förändringar i det fibrinolytiska systemet bidrar under graviditet till att den fibrinolytiska kapaciteten minskar. Även om proenzymet plasminogen och vävnadsaktivatorn (TPA) ökar så motverkas detta av en kraftig stegring av plasminogenaktivatorinhibitor typ 1 (PAI-1), men även av att den placenta-

deriverade hämmaren typ 2 (PAI-2) spelar en roll. De övriga fibrinolyshämmarna såsom alfa2-antiplasmin och trombinaktiverbar fibrinolyshämmare (TAFI) påverkas mycket lite av en normal graviditet. Teoretiskt kan förändringarna i fibrinolysen ge ökad risk för venös trombos även om kopplingen mellan nedsatt fibrinolys och venös tromboembolism delvis har ifrågasatts (13). Fibrindegradationsprodukten (FDP) ökar något under andra hälften av graviditeten men drabbar inte alla och ökningen är liten. I linje med detta uppvisar även D-dimer en gradvis ökning. Förändringarna av FDP och D-dimer avspeglar en ökad fibrinbildning under graviditet.

FAKTARUTA

Sammanfattningsvis aktiveras koagulationsmekanismen under graviditet i trombogen riktning vilket sannolikt bidrar till den ökade trombosrisken (Figur 1). Å andra sidan torde förändringarna minska blödningsrisken, något som åtminstone i äldre tider kan ha varit viktigt ur kvinnans och barnets synpunkt (14). Förändringarna kan tolkas såsom en effekt på leverfunktionen av stigande östrogennivåer under graviditeten. Förändringarna är diskreta och har ensamma ingen stor klinisk betydelse, men vid samtidig förekomst av ärftlig trombofili och/eller vid förekomst av exempelvis trombogena omgivningsfaktorer kan de få en roll som symptomutlösande faktor.

Referenser

1. Bremme K Haemostatic changes in pregnancy Best Pract Res Clin Haematol. 2003;16:153-68.
2. Hellgren M. Hemostasis during normal pregnancy and puerperium. Semin Thromb Hemost. 2003; 29(2):125-30.
3. Radulovic V, Svensson P, Hillarp A, Berntorp E. Bleeding time determination is out of date. A non-reliable method which should not be used in routine care. Läkartidningen. 2008;105(17-18):1278-83.
4. Kjellberg U, Hellgren M. Sonoclot signature during normal pregnancy. Intensive Care Med 2000;26: 206-11.
5. Sharma SK, Philip J, Whitten CW, Padakandla UB, Landers DF. Assessment of changes in coagulation in parturients with preeclampsia using thrombelastography. Anesthesiology. 1999;90:385-90.
6. Gatti L, Tenconi PM, Guarneri D, et al. Hemostatic parameters and platelet activation by flow-cytometry in normal pregnancy. Int J Clin Lab Res. 1994;24:217-9.
7. Rymark P, Berntorp E, Nordsjö P, Liedholm H, Melander A, Gennser G.. Low-dose aspirin to pregnant women: single dose pharmacokinetics and influence of short term treatment on bleeding time. J Perinat Med. 1994;22:205-11.
8. Ayhan A, Akkoc E, Urman B, Yarali H, Dündar S, Kirazli S. Beta-thromboglobulin and platelet factor 4 levels in pregnancy and preeclampsia. Gynecol Obstet Invest. 1990;30:12-4.
9. Giles AR, Hoogendoorn H, Benford K. Type IIB von Willebrand's disease presenting as thrombocytopenia during pregnancy. Br J Haematol. 1987; 67:349-53.
10. Dahlbäck B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. Proc Natl Acad Sci USA. 1993;90:1004-8.
11. Bertina RM, Koeleman RPC, Koster T, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. Nature. 1994;369:64-7.
12. Rosing J, Tans G, Nicolaes GAF, Thomassen MCLGD, van Oerle R, van der Ploeg PMEN. Oral contraceptives and venous thrombosis: different sensitivities to activated protein C in women using second- and third-generation oral contraceptives. Br J Haematol. 1997;97:233-8.
13. Chabloz P, Reber G, Boehlen F, Hohlfeld P, de Moerloose P. TAFI antigen and D-dimer levels during normal pregnancy and at delivery. Br J Haematol 2001;115(1):150-2.
14. Lindqvist PG, Svensson PJ, Dahlbäck B, Marsal K. Factor V Q506 mutation (activated protein C resistance) associated with reduced intrapartum blood loss – a possible evolutionary selection mechanism. Thromb Haemost 1998;79(1):69-73.

3. Ärftlig trombofili och graviditet

Pelle Lindqvist och Ulla Kjellberg

Venösa tromboemboliska komplikationer (VTE) är en av de enskilt största orsakerna till maternell död under graviditet med en incidens på 1-2 per 100 000 graviditeter. I Sverige är förekomsten av VTE 13/10000 graviditeter, varav hälften inträffar under hela graviditeten och andra hälften efter förlossningen. Under den senaste 15-årsperioden har kunskapen om ärftliga trombofilier i samband med utvecklandet av VTE ökat efter nya upptäckter. Kvinnor med ärftliga trombofilier har en kontinuerlig störning i koagulationsbalansen i riktning mot hyperkoagulation vilket medför en livslång ökad risk för trombos. Nu hittas ärftlig trombofili hos 50-75 procent av VTE i samband med graviditet (Tabell 1). Placentacirkulation har lågt tryck och låg-resistent flöde liknande den venösa cirkulationen. Hypotetiskt skulle den intervillösa placentacirkulationen ha en ökad benägenhet till mikrotrombotisering hos kvinnor med trombosbenägenhet. Detta är bakgrunden till diskussionen om att kvinnor med ärftlig trombofili skulle ha en ökad risk för graviditetskomplikationer.

Validering av studier

Anledningen till att endast prospektiva kohortstudier inkluderas är att retrospektiva fallkontrollstudier påverkas mer av bias av olika slag. De typer av bias som får mest inverkan är: felklassificering, "kom ihåg" bias, publikationsbias, och val av kontrollgrupp. Publikationsbias vid "billiga" fallkontrollstudier beror på att risken att negativa resultat aldrig publiceras, sannolikt orsakat av både författare och tidskrifter. Större och "dyrare" kohortstudier publiceras även vid negativt resultat. I studier rörande FV Leiden är urvalet av kontrollgruppen av största intresse då förekomsten varierar avsevärt både geografiskt samt mellan befolkningsgrupper. Bias kan lätt introduceras, om man till exempel väljer kvinnor som är inneliggande på BB som kontroller kommer det att visa en för låg frekvens bärarskap i kontrollgruppen på grund av att kvinnor med FV Leiden ligger inne kortare tid efter förlossningen. Detta beror sannolikt på att de blöder mindre vid förlossningen (1). En annan typ av bias som lätt introduceras i

Tabell 1. Förekomst av trombofilier i Sverige, samt förekomst bland tromboser.

	Förekomst (procent)	Uppskattad förekomst hos kvinnor med VTE (procent)
FV Leiden heterozygot	11	34
FV Leiden homozygot	0.3	10
Protrombinmutationen heterozygot	2	9
Protrombinmutationen homozygot	<0.1	1
MTHFR mutationen (hyperhomocysteinemi)	10	15
Antitrombin	0.02	2
Protein C	0.2	2
Protein S	0.1	1

retrospektiva studier - speciellt studier med ett fåtal fall - är att indexkvinnor inkluderas, det vill säga att man har hittat två eller tre bärare av FV-mutationen som hade tillväxthämning, och gör därefter en studie där dessa inkluderas. En riskuppskattning blir i detta fall kraftigt överskattad, speciellt om materialet är litet eller att prevalensen FV Leiden är låg. När man i familjestudier beräknar risken för att kvinnor med trombofili skall utveckla VTE, studeras kombinationen av trombofili samt hereditet för trombos (det vill säga risken vid två riskfaktorer). Det är känt, att kombinationer av riskfaktorer är förknippade med en högre risk än enstaka riskfaktorer.

Ärftlig APC-resistens (FV Leiden)

Aktiverat protein C (APC) resistens upptäcktes 1993 och den molekylära orsaken till ärftlig APC-resistens visades vara en singelmutation i genen för koagulationsfaktor V (FV Leiden) (2). Bärare av denna mutation har en försämrad inaktivering av aktiverade koagulationsfaktorer V och VIII. Detta medför en livslång ökad risk för venös trombos. Bärarskap av FV Leiden är vanlig hos kaukasier, men prevalensen varierar mycket. I Sverige är förekomsten 8-15 procent, i Mellaneuropa 4-7 procent och i Sydeuropa 2-4 procent. Mutationen finns inte, eller är mycket sällsynt, i Afrika, Sydamerika och Sydostasien. I Sverige är bärarfrekvensen vid trombos ca 40-50 procent, i Tyskland ca 25 procent samt i Japan 0 procent (3). Dessa skillnader är viktiga att beakta vid jämförelse mellan olika studier.

Tromboemboliska komplikationer

De största prospektiva studierna visar att risken för VTE ökar 5-10 gånger under graviditet (4-6). Hos icke-gravida kan man uppskattningsvis räkna med en fem-faldig riskökning för VTE hos heterozygota bärare av FV Leiden och 20 gånger ökad risk för homozygota bärare (7). Den höga förekomsten i populationen gör, trots en måttlig riskökning, att bärarskap

av FV Leiden är den i särklass mest betydelsefulla orsaken för antalet fall av trombos i Sverige. Minst 45 procent av kvinnor i Sverige som får trombos i samband med graviditet är bärare av FV Leiden (3).

Graviditetskomplikationer

Preeklampsi

Prospektiva kohortstudier har visat att incidensen av preeklampsi är 3,8 procent hos bärare av FV Leiden gentemot 3,2 procent hos icke-bärare (relative risk (RR) = 1,2 (95 procent CI 0,9-1,7) (6, 8).

Liten-för-tiden (SGA)

Incidensen av SGA hos bärare av FV Leiden var 3,8 procent jämfört med 4,3 procent för icke-bärare (RR = 0,92, 95 procent CI = 0,6-1,4) (6, 8). Det finns således ingen skillnad i risken för preeklampsi eller i viktavvikelse mellan bärare och icke-bärare av FV Leiden (4).

Ablatio placentae

Risken för ablatio hos bärare av FV Leiden är 1,3 procent och 0,8 procent för icke-bärare (OR = 2,3, 95 procent CI 0,9-5,7) (8).

Missfall

Enligt större kohortstudier eller fall-kontroll studier finns ingen skillnad mellan bärare och icke-bärare av FV Leiden när det gäller tidigt missfall. Risken för sent missfall/intrauterin död förefaller vara något ökad vid bärarskap av FV Leiden (8). Kvinnor med upprepade missfall (0,4 procent till 0,8 procent av populationen) har tilldragit sig stort intresse. Två stora randomiserade studier har nyligen visat att LMWH + Lågdos ASA inte förbättrar sannolikheten till levande födda barn (9, 10).

Blödningskomplikationer

Flera prospektiva studier har visat halverad risk för stora blödningar/anemi efter förlossning hos bärare av FV Leiden i förhållande till icke-bärare (1, 6, 11). Bärare av FV Leiden kan historiskt sett ha en evolutionär fördel genom att färre kvinnor förblöder vid förlossningen (1),

vilket kan förklara den höga förekomsten av FV-mutationen bland kaukasier.

Resultaten av en stor metaanalys av prospektiva studier (8) visar att den tidigare vanliga åsikten att FV Leiden orsakar graviditetskomplikationer (annat än tromboembolism) är felaktig, men att det finns en ungefär dubblerad risk för sent missfall/intrauterin död. Det finns dock inte evidens för en rutinmässig användning av antikoagulantia för att undvika graviditetskomplikationer hos dem som är bärare av FV Leiden.

Mutation i genen för protrombin, G20210A

En mutation i protrombingenen (G20210A eller PGM) förekommer hos 2-4 procent av kaukasierna (12). Mutationen leder till en ökad blodkoncentration av protrombin, vilket resulterar i en cirka femfaldigt livslång ökad risk för venös trombos. Det finns en omvänd utbredning av PGM i Europa, jämfört med FV Leiden. Förekomsten ligger på 4 procent i Sydeuropa och 2 procent i Nordeuropa, men är låg hos afrikaner samt hos ursprungsbefolkningen från Amerika (12). PGM anses ha uppstått hos en individ för cirka 30 000 år sedan. Variationerna i förekomst tros bero på ett resultat av folkvandringar. Bärare av PGM har oftare FV Leiden-mutationen än icke-bärare (13).

Tromboembolism

Studier hos icke-gravida visar en cirka 5-faldig riskökning av tromboemboliska komplikationer men det finns inte visat under graviditet.

Graviditetskomplikationer

I första hand redovisar vi utfallet från metaanalysen av prospektiva kohortstudier (8).

Preeklampsi

I prospektiva kohortstudier har bärare av PGM en incidens på 3,5 procent att drabbas av preeklampsi jämfört med icke-bärarna som hade

3,0 procent (RR = 1,25, 95 procent CI 0,79-1,99) (8). Det finns med andra ord ingen ökad risk för preeklampsi vid bärarskap av PGM.

Liten-för tiden (SGA)

Den absoluta risken för SGA var 5,4 procent för bärare av PGM och 5,7 procent för icke-bärare (8). Det är därmed osannolikt att SGA är relaterat till bärarskap av PGM.

Hyperhomocysteinemi

Folsyra är involverat i DNA-syntesen och metabolismen av homocystein och metionin. Homocystein är en aminosyra som är nödvändig för cell och vävnadstillväxt. Den essentiella aminosyran metionin, som kommer från animalieprodukter, behövs för adekvat homocysteinmetabolism. I den nödvändiga transformationen mellan dessa två aminosyror är flera enzymer involverade såsom folsyra, vitamin B12, vitamin B6 samt cystathionin-B-syntetas. Brist på något av dessa enzymer kan orsaka ett tillstånd med ökade homocysteinvärden, hyperhomocysteinemi. Brist kan orsakas dels av suboptimalt intag med kosten, genetiska polymorfismer (till exempel MTHFR), samt av läkemedel som bland annat metotrexat. Under graviditet finns ett kraftigt ökat behov av folsyra, vilket kan medföra aggravering av hyperhomocysteinemi. Brist på folsyra under embryogenesen har rapporterats öka risken för spina bifida, myelomeningocele, läppgomspalt samt hjärtmissbildningar. Genom extra tillskott av folsyra kan homocysteinkoncentrationen i blodet minskas. Sedan de första studierna kom som påvisade en relation mellan folsyresupplementering och missbildningar är man överens om att tillskott med folsyra periconceptionellt halverar risken för neuralrörsdefekter. Initialt fanns misstankar om att folsyretillskott skulle öka risken för tvillingar men detta visade sig bero på att man inte justerat för IVF-graviditet (14,15). Hyperhomocysteinemi är även relaterat till en ökad risk för ablatio. Folat- eller multivitamin-supplementering minskar risken ablatio för med 30 procent (16). Kvinnor med tidigare

ablatio rekommenderas folsyretilskott.

Definitionen av hyperhomocysteinemi måste bedömas i förhållande till patientens ålder, eventuell graviditet och aktuell laboratoriemetod (17). Under graviditet sjunker homocysteinvärdena till cirka halva normalvärdet (18, 19). Höga homocysteinvärden kan relativt enkelt och billigt sänkas med tillförsel av folsyra (5 mg), och eventuellt med vitamin B12 samt vitamin B6.

Tromboembolism

Det finns en två till fem-faldig riskökning hos icke-gravida kvinnor för trombos (17). En förhöjd nivå i blodet av homocystein misstänks ge en ökad risk för både arteriell och venös trombos. Det saknas fortfarande tillförlitliga data om risken under graviditet.

Graviditetskomplikationer

Det är rapporterat en ökad förekomst av pre-eklampsi, tillväxthämning, ablatio, intrauterin död, missfall samt upprepade missfall vid hyperhomocysteinemi (20).

Ärftlig antitrombin-, protein C- och protein S-brist:

Allmänt

Antitrombin (AT), protein C (PC) och protein S (PS) har en central roll för kontroll av blodkoagulationen. Brist på AT, PC eller PS medför en ökad benägenhet att insjukna i VTE. Brittiska hematologförbundet rekommenderar testning av ärftlig trombofili vid venös trombos före 45 års ålder, retrombos, retromboflebit, trombos med ovanlig lokalisering, oförklarlig neonatal trombos, arteriell trombos före 30 års ålder, uttalad ärftlighet för trombos samt upprepade intrauterin fosterdöd. I Socialstyrelsens riktlinjer för vård av VTE från 2004 rekommenderas utredning vid VTE hos personer under 50 år, recidiverande VTE, samt vid VTE hos person med ärftlighet för VTE. Mutationer i gener, som kodar för dessa proteiner, kan resultera i en lägre halt av dessa

ämnen i plasma, typ I-brist. Proteinet har då en normal funktion, men bildas långsammare eller bryts ned snabbare. Andra mutationer kan resultera i en nedsatt funktion hos proteinet men normal koncentration i plasma, typ II-brist. För båda bristtillstånden kan personer med mutationer ha koncentration respektive aktivitet i nedre referensområdet. Vid screening kan man hitta släkter utan VTE men med brist. Antingen har olika mutationer olika klinisk valör eller finns andra genetiska skillnader, som förstärker eller försvagar effekten. Då det förekommer en mängd mutationer i generna för AT, PC och PS, som medför brist, är det ur ekonomisk synvinkel ej praktiskt genomförbart att fastställa ärftlig brist med DNA analys. Istället krävs minst två medlemmar i samma släkt med låg halt/aktivitet samt förekomst av VTE hos minst en släktmedlem. Detta benämns familjär, ärftlig eller symptomatisk brist till skillnad från asymptomatisk. Man talar även om symptomatisk respektive asymptomatisk fenotyp. Tillstånden är sällsynna och geografiska variationer stora.

Ärftlig antitrombinbrist

Trombin är det viktigaste enzymet i blodkoagulationen. Trombinaktiviteten i blodet måste regleras mycket noggrant för att förhindra okontrollerad fibrinbildning i kärlsystemet. Trombininnehållet i en milliliter plasma skulle, i brist på hämmare, koagulera hela blodvolymen inom några minuter. Antitrombin (AT) bildas i levern och plasmakoncentrationen är ca 150 mg/L. Halveringstiden är tre dagar. Både koncentrationen och aktiviteten anges i procent av medelvärdet hos friska kontroller eller i kIE/L, där 1 kIE/L motsvarar 100 procent. AT är den viktigaste hämmaren av trombin, faktor IXa och faktor Xa men även av faktor XIa och faktor XIIa, och bildar ett stabilt 1:1 komplex med dessa proteaser. AT inaktiverar också plasmin och kallikrein. Dessutom har AT antiinflammatoriska, antiproliferativa, antiangiogenetiska samt antivirala egenskaper. ATs bindningreaktion till trombin, faktor IXa och faktor Xa är långsam men katalyseras av

glykosaminoglykaner (GAGS) som påskyndar processen ca 2000 gånger. Kommersiellt heparin är en blandning av GAGS, utvunnet från tarmslemhinna hos nötboskap eller gris. Ärftlig AT-brist beskrevs första gången 1965 (21). Vid typ I-brist har man en låg halt i blodet, oftast 40-70 procent. Den förekommer endast i heterozygot form och ärvs autosomt dominant. Den ger en 20-faldig riskökning för VTE (22). Sannolikt är homozygot form ej förenlig med överlevnad. Mutationer, som påverkar den aktiva ytan (reactive site, RS) på AT, medför en nedsatt förmåga att kontrollera trombinets aktivitet (typ IIa-brist och typ IIb-brist eller typ II RS). Dessa är mycket ovanliga och ger samma riskökning för VTE som typ I. Mutationer, som påverkar bindningsstället för heparin (typ II HBS-brist), ger endast en fyrfaldig riskökning för VTE (22). Den vanligaste analysen för AT är funktionell och mäter inaktivering av trombin i närvaro av heparin. Vid patologiskt resultat skall patienten remitteras till koagulationsmottagning (se Appendix 2) för vidare utredning och framtida planering. Minst 80 olika mutationer har hittills hittats i genen för AT. Nymutationer är sällsynta.

Prevalensen av AT-brist typ I har uppskattats till 1:4 400 och av typ II till 1:630 (23). De flesta av personer med typ II HBS-brist var dock kliniskt asymtomatiska.

Prevalensen av ärftlig AT-brist hos patienter under 45 år med VTE har befunnits vara cirka 6 procent (24). Hos ungefär en tredjedel av dem som insjuknar i VTE, sker den första episoden spontant. Hos resten finns en övrig riskfaktor, såsom graviditet, immobilisering, p-piller eller trauma. Venösa trombosor med atypisk lokalisering är relativt vanliga. En ökad frekvens av arteriella trombosor hos individer homozygota för typ II HBS-brist har hittats. Den årliga risken att insjukna i VTE är störst vid 20 till 30 år. Vid 55 års ålder har 85 procent insjuknat (25). Antikoagulantiaeffekten av heparin är beroende av AT. Detta måste beaktas vid behandling av patienter med AT-brist. Vid låga AT-nivåer uppkommer heparinresistens. AT kan tillföras som koncentrat eller genom transfusion av plasma. Som pro-

fylax mot VTE till icke-gravida ges vitamin K-antagonister. AT-nivån påverkas ej under normal graviditet. Däremot kan den sjunka vid preeklampsi, sepsis, akut VTE, heparinbehandling, dissiminerad intravasal koagulation (DIC), lever- eller njursjukdom.

Ärftlig protein C-brist

Ärftlig PC-brist vid VTE rapporterades först år 1981 (26). Hos 10 000 blodgivare hittades heterozygot PC-brist hos 1:300 (27). De flesta hade dock ingen ökad förekomst av VTE i släkten. Plasmakoncentrationen av PC är normalt cirka 3-5 mg/L. Både koncentrationen och aktiviteten anges i procent eller i kIE/L (se AT). Vid ärftlig PC-brist brukar aktiviteten av PC vara 30-70 procent. Aktivering av PC medieras av trombin-trombomodulinkomplex på intakt kärlendotel. Härigenom förhindras att fibrin bildas utanför skadat endotel. Den högsta koncentrationen av trombomodulin finns i kapillärendotelet. PC bildas i levern och syntesen är beroende av vitamin K. Halveringstiden för PC är ca 8 timmar. Vid PC-brist måste vitamin K-antagonister insättas långsamt under bibehållet heparinskydd. Annars blir initialt nettoeffekten en aktivering av koagulationen på grund av att koncentrationen av PC sjunker hastigt medan koncentrationen av faktorerna II, IX och X sjunker långsamt. Dessa faktorer har halveringstider på över 40 timmar. Detta kan leda till trombotisering i mikrocirkulationen: "Drug-induced skin necrosis".

Ärftlig PC-brist finns i typ I form och typ II form, den senare är mycket ovanlig. Fler än 150 mutationer i genen för PC har hittats och nya mutationer är ej ovanliga. Både heterozygota, homozygota och dubbelt heterozygota patienter har rapporterats. Homozygota eller dubbelt heterozygota patienter (incidens 1:500 000) kan insjukna med svåra trombosor, "purpura fulminans" redan i neonatalperioden. PC-brist i dominant form medför 5-10 ggr ökad risk för trombos (22). Den förekommer hos ca 7 procent av patienter under 45 år som insjuknar med VTE (24). Insjuknande

före puberteten är sällsynt. Vid 50 års ålder har ca 80 procent insjuknat med VTE (25). Hos 50 procent har insjuknandet skett spontant. Nivån ändras vanligen ej under normal graviditet, men kan sjunka vid preeklampsi, lever och njursjukdom, medicinering med vitamin K-antagonist samt vid DIC. PC kan tillföras som koncentrat eller genom transfusion av plasma.

Ärftlig protein S-brist

Syntesen av protein S (PS) är liksom den av PC K-vitaminberoende och sker i levern. Plasmakoncentrationen av PS är normalt cirka 25 mg/L. Ungefär 60 procent av PS är bundet till ett protein, C4b-bindande protein. Fritt PS fungerar som kofaktor till aktiverat PC. Koncentrationen av totalt eller fritt PS eller PS aktivitet i plasma anges i procent av medelvärdet hos friska personer. Vid ärftlig PS-brist ses en ca 50 procentig reduktion av både fritt och bundet PS. PS-brist finns i två varianter: typ I med sänkt totalhalt i plasma, typ II med syntes av ett abnormt PS. Typ II är mycket ovanlig. Ärftlig PS-brist beskrevs första gången 1984 (28). Fjorton mutationer vid typ I-brist samt fyra vid typ II-brist har hittats. PS-brist ärvs autosomt dominant. Hos homozygota personer kan det ge purpura fulminans i nyföddhetsperioden (se PC). Vid provtagning av 3 788 friska blodgivare uppskattades prevalensen av ärftlig PS-brist till mellan 0,03 - 0,13 procent (29).

PS-brist ger en ca tiofaldig riskökning för VTE, ofta spontant insjuknande och ofta vid relativt ung ålder, dock sällan under 15 år (22). Upprepade trombosor är vanligt. Hos patienter under 40 år med VTE finner man PS-brist hos cirka 8 procent. Halveringstiden för PS i plasma är 60 timmar, varför risken inte är lika stor för hudnekrosor vid insättning av kumarinpreparat, som vid PC-brist. Under graviditet minskar både total och fri halt av PS och normaliseras inte förrän tre månader efter förlossning (se appendix). Detta måste beaktas vid trombofiliutredning under graviditet eller puerperium. PS kan sjunka vid DIC, akut

VTE, inflammatoriska sjukdomar, graviditet, leversjukdom, antifosfolipidsyndrom samt vid medicinering med vitamin K-antagonist eller kombinerade p-piller.

Ärftlig antitrombin-, protein C- eller protein S-brist: vid graviditet

Då AT-, PC- och PS-brist är ovanliga tillstånd, finns inga prospektiva studier av VTE eller komplikationer under graviditet. Tolkning av resultaten försåras av att olika definitioner på brist används. I många undersökningar är andelen kvinnor med brist i kontrollgruppen anmärkningsvärt hög. Sällan anges vilken typ av brist man funnit och ofta finns bara ett provtagningstillfälle. För att ställa en säker diagnos bör "brist" verifieras med kontrollprov efter ett antal månader. Flertalet trombofili-utredningar är utförda två månader postpartum, då PS ännu inte normaliserats. AT och PC kan sjunka vid preeklampsi och det är okänt när nivån normaliseras (30). I kohortstudier men ej i fallkontrollstudier uppfylls kriterierna på hereditär trombofili, det vill säga minst två bristpatienter samt en VTE i samma släkt. I kohorterna kan dock finnas andra okända tillstånd, som ger en ökad risk för VTE. Samtidig förekomst av faktor V Leiden eller protrombingenmutation ökar risken flerfaldigt för VTE hos personer med AT-, PC- eller PS-brist och sänker medelåldern för första insjuknandet. Förekomst av både selektionsbias och publikationsbias kan ej uteslutas. Det är således svårt att med hjälp av utförda studier dra säkra slutsatser om hur stor risken är för VTE eller graviditetskomplikation hos en kvinna med "brist". En systematisk litteraturgenomgång har utförts och som kan fås av författaren.

Tromboembolism

Till kvinnor, utan egen genomgången VTE, ges vid AT-brist profylax under graviditet och postpartum samt vid PC- eller PS-brist vid komplikationer och postpartum. Detta medför att det saknas prospektiva studier angående

de risken för VTE under graviditet vid AT-, PC- eller PS-brist. Däremot finns ett antal retrospektiva kohortstudier samt fall-kontrollstudier. Då totala incidensen av VTE är låg under graviditet, är studierna små, vilket medför svårighet i att få konklusiva resultat. I två kohortstudier, där probander ej var inkluderade, beräknades risken för att insjukna med VTE under graviditet till 3 respektive 30 procent vid AT-brist, 2 respektive 5 procent vid PC-brist och 7 respektive 9 procent vid PS-brist (31, 32). Vid genomgång av 72 000 graviditeter fann man 62 kvinnor, som insjuknade med VTE (33). Femtio av dessa utreddes avseende på AT-, PC- och PS-brist. Med hjälp av tidigare undersökningar, där man fastställt incidensen av dessa tillstånd hos samma befolkning, beräknades risken för VTE under graviditet till 36 procent vid AT-typ I-brist, 2 procent vid AT-typ II-brist och 0,9 procent vid PC-brist. Man fann ingen kvinna med PS-brist. Sannolikt är dessa risker något underskattade då sex kvinnor uteslöts på grund av att diagnosen enbart var ställd kliniskt. Kvinnor med AT-brist insjuknade ofta mycket tidigt under graviditeten, medan kvinnor med PC- eller PS-brist ofta insjuknade under puerperiet. I övriga studier var ett avsevärt antal probander inkluderade. Det innebär att många av de kvinnor som insjuknade egentligen drabbades av retrombos. Att tidigare ha haft en VTE innebär en klart ökad risk för återinsjuknande.

Preeklampsi

En kohortstudie, som inkluderade kontrollgrupp, samt sju fall-kontrollstudier har publicerats. I kohortstudien inkluderades 60 kvinnor med 188 graviditeter och med AT-, PC- eller PS-brist och 69 kontroller med 202 graviditeter. Man fann preeklampsi i 1,6 procent respektive 1,0 procent av graviditeterna, icke signifikant skillnad (34). I en fall-kontrollstudie, inkluderande 406 kvinnor med svår preeklampsi samt 402 med lätt preeklampsi, fann man ingen skillnad i frekvens av AT-, PC- eller PS-brist hos fall och kontroller (35). Sammantaget i de övriga sex fall-kontrollstudierna

inkluderades 435 kvinnor med PE samt 513 kontroller. Bland fallen fann man två kvinnor med AT-brist, en med PC-brist samt 26 med PS-brist, och bland kontrollerna ingen med AT-brist, ingen med PC-brist samt 18 kvinnor med PS-brist; ingen signifikant skillnad.

Placentaavlossning

Endast en fall-kontrollstudie har publicerats. I denna inkluderades 23 kvinnor, som drabbats av placentaavlossning samt 44 kontroller. Man fann ingen med AT- eller PC-brist men PS-brist hos tre av fallen och hos fyra av kontrollerna. Således ingen signifikant skillnad.

Intrauterin tillväxthämning

Tre fall-kontrollstudier har publicerats. I dessa studier har man olika kriterier för IUGR. I två fall-kontrollstudier fann man ingen kvinna med AT- eller PC-brist men samma frekvens av PS-brist i fall- respektive kontrollgruppen. I en tredje fall-kontrollstudie som inkluderade kvinnor med tidig, svår IUGR fann man ingen kvinna med AT- eller PC-brist men PS-brist hos 5 av de 26 fallen men inte hos någon av kontrollerna. Blodproverna var dock tagna 8 veckor postpartum och kontrollerades ej senare.

Missfall, habituell abort och intrauterin fosterdöd

Det finns ingen kohortstudie med kontroller men fem fall-kontrollstudier har publicerats. De studier där annan anledning till missfall eller intrauterin fosterdöd (IUFD) ej utesluts beaktades ej. Gränsen mellan missfall och IUFD varierar och i många studier slår man ihop missfall med IUFD, trots att bakomliggande orsaker skiljer sig åt.

I en undersökning av 232 kvinnor med IUFD och 464 kontroller hittades ingen kvinna med AT-brist, en kvinna med PC-brist bland fallen och en i kontrollgruppen samt 11 kvinnor med PS-brist bland fallen och en i kontrollgruppen. Odds ratio för PS typ I-brist var 22 (95 procents CI 2,8-170). Alla kvinnor med PS-brist var dock också homozygota för C677T-mutation. Bland 40 kvinnor med oför-

klarlig IUFD och 80 kontroller fann man ingen med AT- eller PC-brist. Tre kvinnor bland fallen hade PS-brist men ingen i kontrollgruppen ($P=0.04$). I ytterligare en studie på 18 kvinnor med IUFD och 44 kontroller hade ingen AT- eller PC-brist samt tre respektive fyra PS-brist, icke signifikant skillnad.

I en studie på 500 kvinnor med habituellt abort hittades ingen med AT-, PC- eller PS-brist. I en studie på 145 med habituellt abort hittades ingen signifikant skillnad mellan prevalensen av AT-, PC- eller PS-brist bland fall och kontroller.

Andra sällsynta trombofiler

Mutationer i genen för fibrinogen kan ge upphov till låg koncentration av fibrinogen (hypoeff eller afibrinogenemi) eller fibrinogen med nedsett eller förändrad funktion (dysfibrinogenemi). Cirka 250 patienter med dysfibrinogenemi har rapporterats (36). 55 procent av dessa var asymtomatiska, 25 procent hade en ökad blödningstendens medan 20 procent hade en ökad risk för trombos. Framför allt såg man en ökad risk för stor postpartumblödning, habituellt abort och placentaavlossning. Förvärvad fibrinogenbrist ses framför allt vid stor blödning.

Brist på faktor XIII är associerat till ökad risk för habituellt abort. Både fibrinogen och faktor XIII spelar en väsentlig roll för implantation, placentation och ärrläkning (37). Efter operation bör koncentrationen av fibrinogen vara mer än 1 g/L för att ärrvävnad skall få tillfredställande hållfasthet, och för hemostas vid pågående blödning mer än 2 g/L.

Brist på faktor XII ses ofta hos kvinnor med habituellt abort och placentaavlossning. Brist på faktor XII kan vara både medfödd och förvärvad. Vid antifosfolipidsyndrom kan autoantikroppar mot faktor XII förekomma (38). Mutation i genen för plasminogenaktivatorinhibitor-1 har hittats i ökad frekvens hos kvinnor med graviditetskomplikationer. Sannolikt förekommer ännu okända mutationer i gener för övriga ämnen som deltar i den hemostatiska balansen.

FAKTARUTA 1

Ärftlig APC-resistens (FV Leiden)

Medför 5 gånger ökad risk för venös trombos för heterozygot bärare och 20 gånger ökad risk för homozygot bärare (1).

Medför halverad risk för stor blödning vid förlösning (1).

Medför inte ökad risk för preeklampsi och SGA (1).

Medför inte ökad risk för tidigt missfall i den allmänna populationen (1).

Bristfällig kunskap beträffande sent missfall och fetal död (4).

LMWH ± lågdos ASA förbättrar inte utfallet vid upprepade missfall (1). Gäller ej vid antifosfolipidsyndrom.

FAKTARUTA 2

Bärarskap av Protrombinmutationen G20210A

I avvaktan på större konklusiva studier bedömer vi att riskmönstret vid protrombingenvarianten liknar riskmönstret vid FV Leiden.

Medför ökad risk för venös trombos för heterozygot bärare (2).

Medför inte ökad risk för preeklampsi eller SGA (2).

Bristfällig kunskap beträffande ablatio placenta och sent missfall/intrauterin fosterdöd (4)

FAKTARUTA 3 Hyperhomocysteinemi

Medför ökad risk för missbildningar (1)

Medför lätt ökad risk för trombos hos icke-gravida (2)

Medför ökad risk för ablatio (2)

Risken för ablatio sjunker 30 procent vid supplementering med folsyra/multivitamin (2)

FAKTARUTA 4

Ärftlig antitrombin-, protein C- och protein S-brist

Medför kraftigt ökad risk för VTE under graviditet och postpartum (2).

Befintliga studier stödjer inte hypotesen att ärftlig antitrombin-, protein C- och protein S-brist skulle medföra ökad risk för preeklampsi, intrauterin tillväxthämning, placentaavlossning, missfall eller intrauterin fosterdöd (3).

Evidensgradering

Värdering av den vetenskapliga dokumentationens kvalitet och bevisvärde (1-4). (1) starkt vetenskapligt stöd, (2) måttligt stöd, (3) svagt stöd, (4) vetenskapliga underlaget är bristfälligt eller saknas helt.

Referenser

1. Lindqvist PG, Dahlback B. Carriership of Factor V Leiden and evolutionary selection advantage. *Curr Med Chem.* 2008;15:1541-4.
2. Dahlback B. Blood coagulation. *Lancet.* 2000;355:1627-32.
3. Bokarewa MI, Bremme K, Blombäck M. Arg506-Gln mutation in factor V and risk of thrombosis during pregnancy. *Br J Haematol.* 1996;92:473-8.
4. Lindqvist PG, Svensson PJ, Marsal K, Grennert L, Luterkort M, Dahlback B. Activated protein C resistance (FV:Q506) and pregnancy. *Thromb Haemost.* 1999 Apr;81:532-7.
5. Dizon-Townson D, Miller C, Sibai B, Spong CY, Thom E, Wendel G, Jr., et al. The relationship of the factor V Leiden mutation and pregnancy outcomes for mother and fetus. *Obstet Gynecol.* 2005 Sep;106:517-24.
6. Kjellberg U, van Rooijen M, Bremme K, Hellgren M. Factor V Leiden mutation and pregnancy-related complications. *Am J Obstet Gynecol.* 2010 Nov;203(5):469.e1-8.
7. Juul K, Tybjaerg-Hansen A, Schnohr P, Nordestgaard BG. Factor V Leiden and the risk for venous thromboembolism in the adult Danish population. *Ann Intern Med.* 2004 Mar 2;140:330-7.
8. Rodger MA, Betancourt MT, Clark P, Lindqvist PG, Dizon-Townson D, Said J, et al. The association of factor V Leiden and prothrombin gene mutation and placenta-mediated pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS Med.* 2010;7:e1000292.
9. Kaandorp SP, Goddijn M, van der Post JA, Hutten BA, Verhoeve HR, Hamulyak K, et al. Aspirin plus Heparin or Aspirin Alone in Women with Recurrent Miscarriage. *N Engl J Med.* Mar 24.
10. Clark P, Walker ID, Langhorne P, Crichton L, Thomson A, Greaves M, et al. SPIN: the Scottish Pregnancy Intervention Study: a multicentre randomised controlled trial of low molecular weight heparin and low dose aspirin in women with recurrent miscarriage. *Blood.* 2010 Mar 17.
11. Clark P, Walker ID, Govan L, Wu O, Greer IA. The GOAL study: a prospective examination of the impact of factor V Leiden and ABO(H) blood groups on haemorrhagic and thrombotic pregnancy outcomes. *Br J Haematol.* 2008 Jan;140:236-40.
12. Rosendaal FR, Doggen CJ, Zivelin A, Arruda VR, Aiach M, Siscovick DS, et al. Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. *Thromb Haemost.* 1998 Apr;79:706-8.
13. Ehrenforth S, Zwinge B, Scharer I. High prevalence of factor V R506Q mutation in German thrombophilic and normal population. *Thromb Haemost.* 1998 Mar;79:684-5.

14. Kallen K. Maternal smoking and twinning. *Twin Res.* 1998;1:206-11.
15. Vollset SE, Gjessing HK, Tandberg A, Ronning T, Irgens LM, Baste V, et al. Folate supplementation and twin pregnancies. *Epidemiology.* 2005 Mar;16:201-5.
16. Nilsen RM, Vollset SE, Rasmussen SA, Ueland PM, Daltveit AK. Folic acid and multivitamin supplement use and risk of placental abruption: a population-based registry study. *Am J Epidemiol.* 2008 Apr 1;167:867-74.
17. den Heijer M, Koster T, Blom HJ, Bos GM, Briet E, Reitsma PH, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med.* 1996 Mar 21;334:759-62.
18. Khong TY, Hague WM. The placenta in maternal hyperhomocysteinemia. *BJOG.* 1999 Mar;106:273-8.
19. Lopez-Quesada E, Vilaseca MA, Laila JM. Plasma total homocysteine in uncomplicated pregnancy and in preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003 May 1;108:45-9.
20. de la Calle M, Usandizaga R, Sancha M, Magdaleno F, Herranz A, Cabrillo E. Homocysteine, folic acid and B-group vitamins in obstetrics and gynaecology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003 Apr 25;107:125-34.
21. Egeberg O. On the natural blood coagulation inhibitor system. Investigations of inhibitor factors based on antithrombin deficient blood. *Thromb Diath Haemorrh.* 1965;14:473-89.
22. Kearon C, Crowther M, Hirsh J. Management of patients with hereditary hypercoagulable disorders. *Annu Rev Med.* 2000;51:169-85.
23. Tait RC, Walker ID, Perry DJ, Islam SI, Daly ME, McCall F, et al. Prevalence of antithrombin deficiency in the healthy population. *Br J Haematol.* 1994;87:106-12.
24. Hirsh J, Piovella F, Pini M. Congenital antithrombin III deficiency. Incidence and clinical features. *Am J Med.* 1989;87:34S-8S.
25. Pabinger I, Schneider B. Thrombotic risk in hereditary antithrombin III, protein C, or protein S deficiency. A cooperative, retrospective study. Gesellschaft fur Thrombose- und Hamostaseforschung (GTH) Study Group on Natural Inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996;16:742-8.
26. Griffin JH, Evatt B, Zimmerman TS, Kleiss AJ, Wideman C. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest.* 1981;68:1370-3.
27. Tait RC, Walker ID, Reitsma PH, Islam SI, McCall F, Poort SR, et al. Prevalence of protein C deficiency in the healthy population. *Thromb Haemost.* 1995;73:87-93.
28. Comp PC, Nixon RR, Cooper MR, Esmon CT. Familial protein S deficiency is associated with recurrent thrombosis. *J Clin Invest.* 1984;74:2082-8.
29. Dykes AC, Walker ID, McMahon AD, Islam SI, Tait RC. A study of Protein S antigen levels in 3788 healthy volunteers: influence of age, sex and hormone use, and estimate for prevalence of deficiency state. *Br J Haematol.* 2001 Jun;113:636-41.
30. Gilabert J, Fernandez JA, Espana F, Aznar J, Estelles A. Physiological coagulation inhibitors (protein S, protein C and antithrombin III) in severe preeclamptic states and in users of oral contraceptives. *Thromb Res.* 1988;49:319-29.
31. Friederich PW, Sanson BJ, Simioni P, Zanardi S, Huisman MV, Kindt I, et al. Frequency of pregnancy-related venous thromboembolism in anticoagulant factor-deficient women: implications for prophylaxis. *Ann Intern Med.* 1996 Dec 15;125:955-60.
32. Vicente V, Rodriguez C, Soto I, Fernandez M, Moraleda JM. Risk of thrombosis during pregnancy and post-partum in hereditary thrombophilia. *Am J Hematol.* 1994;46:151-2.
33. McColl MD, Ramsay JE, Tait RC, Walker ID, McCall F, Conkie JA, et al. Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 1997;78:1183-8.
34. Sanson BJ, Friederich PW, Simioni P, Zanardi S, Hilsman MV, Girolami A, et al. The risk of abortion and stillbirth in antithrombin-, protein C-, and protein S-deficient women. *Thromb Haemost.* 1996;75:387-8.
35. Mello G, Parretti E, Martini E, Mecacci F, La Torre P, Cioni R, et al. Usefulness of screening for congenital or acquired hemostatic abnormalities in women with previous complicated pregnancies. *Haemostasis.* 1999;29:197-203.
36. Haverkate F, Samama M. Familial dysfibrinogenemia and thrombophilia. Report on a study of the SSC Subcommittee on Fibrinogen. *Thromb Haemost.* 1995;73:151-61.
37. Inbal A, Muszbek L. Coagulation factor deficiencies and pregnancy loss. *Semin Thromb Hemost.* 2003 Apr;29:171-4.
38. Bräulke I, Pruggmayer M, Melloh P, Hinney B, Kosterling H, Gunther E. Factor XII (Hageman) deficiency in women with habitual abortion: new subpopulation of recurrent aborters? *Fertil Steril.* 1993;59:98-101.

4. Riskfaktorer för trombos och trombosprofylax vid graviditet

Pelle Lindqvist, Margareta Hellgren och Eva Nord

Förekomsten av venösa tromboemboliska komplikationer (VTE) i samband med graviditet i Sverige uppskattas till 13 per 10 000 varav hälften diagnostiseras under de första 12 veckorna efter förlossningen (1). VTE är en av de vanligaste orsakerna till maternell död (2, 3) och orsakar också morbiditet i form av posttrombotiskt syndrom hos upp till 50-60 procent av de drabbade (4, 5). Den trombosprofylax som idag används under graviditet är dagliga subkutana injektioner med lågmolekylärt heparin (LMWH) och kompressionsstrumpor. Utifrån en beräkning av riskpoäng bedöms risken för kvinnan att få VTE och man följer lämpligen riktlinjer för om och hur eventuell trombosprofylax skall ges. Ett litet antal specialfall låter sig inte grupperas enligt riskpoängsskalan utan bedöms helt enkelt ha en ”mycket hög risk” och denna grupp diskuteras separat i slutet av kapitlet. Sist redovisas komplikationer till trombosprofylax samt livsstilsinformation vid tidigare VTE.

Utredning avseende trombofili

Kvinnor med tidigare VTE, eller uttalad hereditet (förstagradssläkting eller flera nära släktingar) rekommenderas utredning avseende hereditär trombofili, det vill säga antitrombin, protein C, fritt protein S, APC resistens (FV Leiden), protrombingenmutation, och eventuellt homocystein. Under graviditet uppvisar fritt protein S och homocystein cirka 50 procent lägre värden även hos friska kvinnor utan trom-

bofili. Dessutom tas vid tidigare VTE prov för förvärvad trombofili genom bestämning av förekomst av antikroppar för lupus antikoagulans och kardiolinpin/beta2 glykoprotein I.

Riskbedömning för trombos i samband med graviditet

För att underlätta bedömningen av behov av trombosprofylax under graviditet och puerperium har ett scoringsystem skapats genom att lägga ihop tyngden av olika riskfaktorer (tabell 1) för VTE under graviditet och puerperium (6).

Tabell 1. Olika riskfaktorer och dess odds ratios (ORs) för VTE (1,2).

		Förekomst procent	Graviditet OR	Postpartum OR
Övervikt ¹	>28 BMI	12,8%	5	5
Trombos hereditet	Ja	5,1%	5	5
Ålder	<20	2,5%	1,0	2,5
	>20-<35	85,2%	1,0	1
	>35	12,4%	1,0	1,2
Rökning	Ja	21,0%	1,2	1,2
Paritet	Förstgravida	41,3%	2,3	1,1
	1 barn	35,4%	1	1
	2 barn	15,8%	1,3	1,7
	>2 barn	7,3%	2,6	1,8
Preeklampsi	Ja	2,0%		3
Kejsarsnitt	Ja	11,0%		4,9
FV Leiden	Ikkebärare	89,1%	1	1
	Heterozygoter	10,6%	5	5
	Homozygoter	0,3%	25-100	25-100
Protein S eller protein C brist		0,1%	5-25	5-25
Protrombingenmutationen		2,0%	5	5
Hyperhomocysteinemi			2-5	2-5

¹ Kvinnor med initialvikt > medel + 1SD i BMI bedöms som överviktiga (2)

Den relativa risken för trombos har beräknats vid ett antal riskfaktorer för trombos. Ett flertal riskfaktorer ger en cirka femfaldigt ökad risk för trombos i samband med graviditet (tabell 1), de tre sistnämnda är bara en riskfaktor under puerperiet. I modellen har en riskfaktor med fem gånger ökad risk för trombos fått en poäng. Kvinnans riskpoäng räknas ut genom att poängen läggs ihop (faktaruta 1). En kvinna med två poäng har, grovt uppskattat, 25 gånger ökad risk för trombos och vid tre poäng har risken ökat till 125 gånger. Kvinnor med tidigare trombos, eller antifosfolipid syndrom (APS) utan VTE, får fyra poäng oavsett andra riskfaktorer. En specialgrupp är kvinnor med tidigare upprepade trombos, mekaniska hjärtklaffar, antitrombinbrist, APS med tidigare VTE eller pågående kontinuerlig warfarinbehandling. Denna grupp går inte att poängsätta utan klassificeras som att de har en "mycket hög risk" och de beskrivs separat. Totala poängsumman utgör riskpoäng och ligger till grund för bedömning av när och hur trombosprofylax skall ges. Nivån kan givetvis läggas olika men i faktaruta 2 presenteras arbetsgruppens rekommendationer. Andelen kvinnor med riskpoäng 2 i en gravid population är 0,9 procent under graviditet och 4,0 procent post partum. Anledningen till detta är att kejsarsnitt, preeklampsi och ablatio höjer risken för VTE enbart post partum. Andelen kvinnor i populationen med riskpoäng 3 är 0,3 procent post partum. Det är viktigt att i god tid identifiera denna lilla grupp (ca 4 procent) kvinnor med ökad risk (> riskpoäng 2) för trombos endast postpartum och skriva ner en vårdplan.

Fördelen med ett scoringsystem är att risken relativt lätt kan uppskattas hos en kvinna och samtidigt kan typ av profylax beslutas. Det finns svagare riskfaktorer som inte beaktas i denna modell, till exempel rökning, blodgrupp annan än 0, duplex, varicer och paritet. Risken för VTE ökar för rökare med 20 procent och ökar med antalet cigaretter per dag (1). Ålder under 20 år visar sig vara en riskfaktor för trombos under graviditet. Möjligen kan detta bero

på att dessa unga kvinnor inte varit utsatta för en liknande risksituation för VTE tidigare. Det finns också andra scoringmodeller för trombosriskbedömning (7, 8).

Trombosprofylax i samband med graviditet

Risken för VTE beräknas enligt faktaruta 1. Kvinnor med upprepade trombos, kronisk warfarinbehandling, APLA med VTE och AT brist bedöms som "mycket hög risk" och skall alla ha högdosprofylax utom de med mekanisk hjärtklaff som behöver terapeutisk behandling med LMWH, se speciellt avsnitt i detta kapitel. Trombosprofylax ges sedan beroende på vilken riskgrupp kvinnan hamnar i. För eventuell profylax vid legal och spontan abort, extrauterin graviditet och IVF-behandling inklusive överstimulering, se gynekologisk trombosprofylax. Trombosprofylax vid riskpoäng upp till ≥ 4 för VTE och i frånvaro av behov att följa antikoagulantiaeffekt med anti-FXa aktivitet kan skötas via specialist på MVC och en tydlig vårdplanering skall göras. Vid mycket hög risk för VTE behandlas kvinnorna alltid i samråd med koagulationskunig obstetriker eller koagulationsspecialist.

Tidpunkt för insättande av trombosprofylax

Farmakologisk behandling kombineras alltid med kompressionsstrumpor. Knästrumpa är vanligen tillräcklig. Kompressionsstrumpor skall användas så tidigt som möjligt under graviditeten, till och med minst 12 veckor post partum (se kapitel 6). Vid posttrombotiskt syndrom användes grad 2 kompressionsstrumpa.

Vid tidigare VTE, eller riskscore > 4, påbörjas trombosprofylax så snart graviditet konfirmerats, se faktaruta 2. Vid antitrombinbrist eller annat tillstånd med "mycket hög risk" kan trombosprofylax övervägas redan före konception. Vid trombosprofylax endast postpartum (riskscore 2-3) påbörjas profylax 4 timmar efter förlossning. Vid komplikationer star-

tas trombosprofylax individuellt. Vid antikoagulantibehandling med warfarin före graviditeten skall denna medicinering ersättas med högdosprofylax med LMWH före graviditetsvecka 6, se nedan. Warfarin har teratogen effekt framför allt under graviditetsvecka 6-12 och cerebrala effekter har vid långtidsuppföljning rapporterats hos barn till mödrar som behandlats med warfarin under graviditet (9). Under graviditet och efter vaginal förlossning ges injektioner av LMWH vanligtvis i bukväggen. Efter laparotomi eller problem med injektioner i bukväggen ges injektion på lårets framsida.

Effekt av och säkerhet vid LMWH-profylax

Recidivfrekvensen av venös trombos utan trombosprofylax varierar mellan 0-20 procent, i medeltal runt fem procent under graviditet respektive postpartum. Vid antitrombin-, protein C- och protein S- brist och APLA bedöms recidivfrekvens vara högre. LMWH är förstahandspreparat för medikamentell trombosprofylax och passerar inte över placentabariären eller till modersmjölken (10). LMWH-profylax förebygger cirka 90 procent av VTE hos kvinnor med tidigare en trombos (11). God effekt rapporteras även i blandade material av gravida kvinnor med tidigare VTE (12-14). Trombosprofylax ges med varierande styrka beroende på indikation. I detta kapitel kommer att behandlas en-dos och två-dos regimer, här kallade normal- respektive högdos-profylax.

Normaldosprofylax

Under graviditet

Trombosprofylax till kvinnor med måttlig/hög risk för VTE i gruppen < 90 kg (i tidig graviditet) kan ges med normaldos hela graviditeten utan monitorering av antikoagulantiaeffekt (faktaruta 3). Före insättande av trombosprofylax kontrolleras APTT, PK(INR) och trombocytantal och vid behov görs komplettering av trombofiliutredning. Trombocyt-

antal (TPK) kontrolleras två veckor efter start av trombosprofylax för att utesluta heparininducerad trombocytopeni (se slutet av kapitlet). Vid kroppsvikt mer än 90 kg rekommenderas en kontroll av anti-FXa-aktivitet tre timmar efter injektion, omkring 2 veckor efter start av trombosprofylax. Anti-FXa-aktivitet motsvarande 0,20-0,45 E/ml eftersträvas. Vid behov av justering av dos minskas eller höjs denna med en halv normaldosprofylax. Vid högre dygnsbehov övervägs tvådos förfarande. Ny kontroll av anti-FXa efter dosändring utförs efter två veckor. Vid adekvat anti-FXa aktivitet initialt behövs inga ytterligare kontroller, om inte en onormal viktökning eller obstetriska komplikationer tillstöter. Rådet med skilda doseringar beroende på vikt är baserat på farmakokinetiska studier och kliniska erfarenheter av trombosrecidiv (15-17).

Vid läkarbesök graviditetsvecka 34-36 informeras den gravida kvinnan om gällande tidsintervall mellan tidpunkt för spruta till eventuell ryggbedövning, förlossningsplanering dokumenteras och information om livsstil ges. Korttidsprofylax, som ges vid tillfällig riskfaktor (till exempel gipsning) under graviditet, en vecka post partum eller 6 veckor post partum, indicerar inte monitorering av anti-FXa aktivitet, eller annan provtagning. Trombosprofylax kan vara aktuellt till högriskpatienter vid flygresa samt är aktuellt vid dehydrering och operation. Korttidsprofylax under graviditet avslutas när risksituationen inte är aktuell längre.

Vid förlossningen

Vid ankomsten till förlossningsavdelningen kontrolleras APTT, PK(INR) och TPK för bedömning av generell blödningsrisk samt tidpunkt för senaste injektion av LMWH antecknas. För användning av EDA eller spinalanestesi, se addendum.

Vid spontant värkarbete görs uppehåll under aktivt värkarbete och nästkommande injektion ges 4 timmar efter partus.

Vid induktion ges LMWH på samma sätt.

Vid sectio startas trombosprofylax med LMWH 4 timmar efter okomplicerad opera-

tion. Dextranbehandling skall inte ges efter långtidsprofylax med LMWH på grund av att det ökar blödningsbenägenheten med risk för stor blödning vid partus. Första veckan efter kejsarsnitt ges injektionen i låret för att undvika hematom i såret.

Postpartum

Efter partus ges samma dos LMWH som under graviditeten. Morgon- eller kvälldos användes beroende på när partus inträffat. LMWH påbörjas 4 tim efter partus och fortsätts vanligen en eller sex veckor beroende på riskpoäng. Vid onormalt efterförlopp individualiseras dosen första dygnet. Om warfarin övervägs vid protein C och S brist startas warfarin med lägre dos och LMWH behålls minst en vecka. Dessa kvinnor sköts i samråd med koagulationsexpertis. Vid nedsatt njurfunktion kan tinzaparin (Innohep) övervägas eftersom detta inte utsöndras via njurarna i samma grad som andra LMWH (18).

Kvinnor med mycket hög risk för VTE

Högdosprofylax

Under graviditet

Högdosprofylax ges till kvinnor med upprepade trombosor, kronisk warfarinbehandling, vid APS med tidigare VTE samt till kvinnor med medfödd antitrombinbrist. Vid resttillstånd efter utbredd embolisering eller trombotisering kan högdosprofylax övervägas. Högdosprofylax innebär att en mätbar anti-koagulantiaeffekt är önskvärd dygnet runt. LMWH ges i två doser per dygn. Doseringsanvisningar i tabellen är initialdoser. Monitorering av antikoagulantiaeffekt behövs och anti-FXa aktiviteten bestäms. En nivå på 0,1-0,2 E/ml eftersträvas före injektion. Effekten kontrolleras varannan månad. Om anti-FXa aktiviteten ligger under 0,1 E/ml ökas i första hand kvälldosen med en halv normaldosprofylax (faktaruta 3).

Vid förlossningen

Vid ankomst till förlossningen kontrolleras APTT, PK(INR), antitrombin och TPK. Tidpunkt för senaste LMWH-injektion noteras.

Vid spontant värkarbete reduceras dosen till en halv normaldosprofylax 2-3 gånger per dygn. Om ASA är insatt under graviditeten skall det finnas en vårdplan angående fortsatt behandling under och efter förlossningen.

Vid induktion och kejsarsnitt

Vid planerat kejsarsnitt ges profylax som vid spontant värkarbete, och den sista prepartala LMWH-dosen ges 24 timmar före operation. Vid höga doser LMWH under graviditeten kan en successiv sänkning övervägas dagarna före induktion eller kejsarsnitt beroende på tidigare uppmätt anti-FXa aktivitet. EDA/spinal anestesi är kontraindicerat för denna patientgrupp, se addendum.

Postpartum

Efter partus höjs dosen LMWH till prepartal nivå förutom hos kvinnor med hereditär antitrombinbrist (se nedan). Kvinnor som före graviditeten stod på behandling med vitamin K-antagonister (warfarin) kan med fördel fortsätta med LMWH och ställas över polikliniskt förslagsvis efter 2-4 veckor. Detta underlättar anknytning av barnet eftersom det blir mindre kontroller med LMWH jämfört med warfarin. Om LMWH-profylax ges i högdos under puerperiet rekommenderas monitorering av anti FXa aktivitet (prov före spruta) inom en vecka för att undvika blödningskomplikationer. Effekten av LMWH dubblas vanligen post partum (15). NSAID-preparat skall inte ges som smärtstillning post partum till kvinnor som står på högdosprofylax eftersom det ökar blödningsrisken.

Hereditär antitrombinbrist

Under graviditet

Dessa kvinnor skall alltid skötas i samråd med koagulationsspecialist. Start av trombosprofylax med LMWH skall ske så snart som möj-

ligt efter att graviditeten är konstaterad vid hereditär antitrombin (AT)-brist med eller utan tidigare VTE. VTE inträffar hos dessa kvinnor ofta mycket tidigt under graviditeten. Under graviditeten ges LMWH med mätbart anti-FXa aktivitet under hela dygnet, det vill säga högdosprofylax. Det krävs ofta högre doser av LMWH än till andra kvinnor. Hos dessa patienter är det viktigt att använda en metod vid bestämning av anti-FXa aktivitet som inte innebär tillsats av AT. Kontroll av anti-FXa aktivitet samt mätning av AT-nivå görs efter en veckas profylax. Regelbunden kontroll av AT rekommenderas under graviditeten, initialt före trombosprofylax och därefter en gång per månad. Vid obstetriska komplikationer kontrolleras AT akut för ställningstagande till substitution med AT-koncentrat. Att helt avsluta behandling med anti koagulantia vid normal AT-aktivitet kan hos dessa kvinnor fortfarande vara förenligt med ökad risk för trombos eftersom det inte är ovanligt med kombinerade kända eller okända trombofiler. Observera att samtidig tillförsel av heparin och AT ökar effekten av heparin/LMWH. Dosen behöver vanligen sänkas vid normalisering av antitrombinaktivitet hos dessa patienter för att minska risken för blödningsskomplikationer (se nedan).

Vid förlossningen

Behandling vid partus planeras i samråd med koagulationsspecialist. Vid partus övervägs AT-koncentrat för att normalisera AT-aktivitet tills den motsvarar minst 1.0 E/ml (100 procent av normalplasma). Antal enheter som behöver ges beräknas enligt följande: $\text{kg} \times (100 \text{ procent} - \text{aktuell AT-nivå i procent})$. När man uppnått önskad AT-aktivitet ges LMWH som vid halv normaldosprofylax $\times 2$ vid förlossning. AT aktivitet bestäms i navelsträngsblod och om misstanke på AT brist hos barnet ges behandling i samråd med koagulationsspecialist. Det nyfödda barnet har cirka 50 procent av en vuxens AT aktivitet. Risken är hög för tromboemboliska komplikationer hos barn med AT brist speciellt vid asfyxi och andra neonatala komplikationer (19).

Postpartum

Vanligtvis står kvinnor med tidigare VTE på livslång behandling med orala antikoagulantia. Vid behandling med warfarin före graviditeten påbörjas denna ett dygn efter partus samtidigt som behandling med LMWH, motsvarande normaldosprofylax ges dagligen vid normal AT-aktivitet tills INR ligger inom terapeutisk intervall och behandling getts under minst fem dagar. Tillförsel av AT-koncentrat individualiseras i puerperiet. Trombosprofylax ges i puerperiet minst 12 veckor med täta kontroller av INR. Om INR <2 ges LMWH tills INR >2 . Antikoagulantiaeffekten bör då vara motsvarande den som var under graviditeten och den kontrolleras/styrs genom bestämning av anti-FXa aktivitet.

Pågående warfarinbehandling före graviditeten/upprepade VTE

Kvinnor med pågående behandling med vitamin K-antagonister, vanligen warfarin (Waran), skall i tidig graviditet, före graviditetsvecka 6, sättas över på högdosprofylax med LMWH (se högdosprofylax).

Kvinnor med APLA syndrom och tidigare VTE

För behandling av dessa kvinnor, som behöver högdosprofylax med LMWH och samtidig behandling med acetylsalicylsyra (ASA), se kapitel 5.

Kvinnor med mekaniska hjärtklaffproteser

Behandling av kvinnor med mekaniska hjärtklaffproteser utgör ett speciellt problem under graviditet, förlossning och puerperium. Fortsatt behandling med warfarin (Waran) minimerar risken för klafftromboser (3,9 procent), ökar riskerna för missbildningar (6,4 procent) och graviditetskomplikationer (cirka 30 procent). En ökad risk för sequele i CNS hos fostret beroende på blödningar (7,6 procent) föreligger likaså under hela graviditeten vid

warfarinbehandling (9). Om LMWH används på grund av mekaniska hjärtklaffar skall detta ges i behandlingsdos fördelat på två doser. Då den här gruppen av kvinnor är liten, i Sverige cirka fem kvinnor per år, skall behandlingen alltid skötas i nära samarbete mellan kardiolog, obstetriker och koagulationsspecialist.

Anamnes på andra tromboser

Cerebrala tromboser

Dessa patienter sköts i samråd med neurolog. Det finns inte mycket data publicerade beträffande cerebrala tromboser under graviditet. Störst risk för recidiv torde föreligga post partum (20). Vår egen bedömning är att vid tidigare genomgången cerebral venös trombos (sinustrombos) och graviditet skall trombosprofylax ges med LMWH till och med minst 6 veckor post partum. Om det finns kardiolipinantikroppar (av IgG typ) av måttlig till hög nivå och/eller lupus antikoagulans ges även lågdos ASA (Trombyl) 75 mg dagligen. Vid måttlig hyperhomocysteinemi räcker vanligen behandling med folsyra (1-5mg/d) och/eller Vitamin B12. Vid höga homocysteinnivåer behövs individuell bedömning i samråd med endokrinolog. Vid genomgången cerebral arteriell trombos ges alltid profylax med lågdos ASA och i vissa fall, men speciellt vid trombofili, kan profylax med LMWH vara indicerad. För dosering se ovan. Vid transitorisk ischemisk attack (TIA) skall behandling med lågdos ASA övervägas. Trombosprofylax vid arteriell trombos eller TIA skall fortgå minst 12 veckor post partum.

Ovanliga tromboser

Kvinnor med tidigare trombos i vena brachialis, axillaris, jugularis, njurvenstrombos eller ovarica skall ha profylax med LMWH. Retinalvenstrombos sköts tillsammans med oftalmolog. Tidigare porta-, lever- och mesenterialvenstrombos är mycket sällsynta och skall skötas i samråd med koagulationsspecialist och gastroenterolog. Vid dessa senare till-

stånd föreligger risk för oesofagusvaricer med ökad risk för svåra blödningar under graviditeten.

Komplikation vid behandling och profylax med heparin/LMWH

Blödningskomplikationer

Kontakta koagulationsexpert.

Vid blödning är det bäst att om möjligt vänta på minskad effekt av antikoagulantia och samtidigt kontakta koagulationsspecialist. Vid allvarlig blödning kan protaminsulfat ges för att minska antikoagulantiaeffekten. Protaminsulfat minskar effekten av LMWH, men tar inte helt bort den. Det är viktigt att inte överdosera protaminsulfat då detta i sig självt kan ge en ökad blödningsbenägenhet vid överdosering.

Vid trombosprofylax med heparin/LMWH är det ovanligt med blödningskomplikationer frånsett mindre blödningar såsom hematom vid injektionsställe. Blödningsbenägenheten är relaterad till dos av heparin/LMWH (10). Komplikation indicerar kontroll av TPK, APTT, PK(INR), och anti-FXa aktivitet. Vid stor allvarlig blödning utsätts trombosprofylax tills blödningen är under kontroll. Observera dock att helt utsättande av trombosprofylax ökar risken för recidiv av venös tromboembolism även om blödning föreligger. Det är viktigt att i detta läge åter initiera LMWH när blödningen är under kontroll. Vid enstaka tillfällen kan en övergång till intravenös infusion av ofraktionerat heparin med en APTT förlängning på 5-10 sekunder vara att föredra eftersom denna behandling snabbt kan minskas vid behov. Observera att APTT varierar beroende på metod.

Osteopeni

Urkalkning av skelettet med kotfrakturer som följd rapporteras hos 2-3 procent av de som behandlas med heparin under graviditet (21). Dock förekommer också spontana kotfrakturer under graviditet. Risken för osteoporotis-

ka komplikationer är väsentligen lägre vid LMWH jämfört med ofraktionerat heparin (10). Risken för osteoporotiska komplikationer vid LMWH är mycket låg. Skelettröntgen är indicerad vid symtom från ryggen och misstanke på kotfraktur. Vid uttalad osteopeni eller kotfrakturer övervägs fortsatt trombosprofylax med warfarin post partum. Observera dock att även warfarin kan ge viss urkalkning av skelettet varför symtom bör beaktas även vid behandling med orala antikoagulantia. Adekvat kalciumtillförsel under graviditeten är viktig.

Allergi

Allergiska reaktioner består vanligen av lokal irritation vid injektionsstället. Ett byte av typ av LMWH kan prövas, men det hjälper inte alltid. Vid utebliven förbättring och vid allvarligare allergier mot heparin/LMWH kan danaparoid (Orgaran) eller fondaparinux (Arixtra) användas (10).

Vid misstanke på heparininducerad trombocytopeni (HIT) analyseras förekomst av antikroppar mot heparin. Vid stark misstanke på eller säkerställd HIT skall heparin/LMWH utsättas omedelbart. Detta livshotande tillstånd innebär en antikroppsmedierad trombocyt konsumtion med utbredd paradoxal trombotisering. Behandling ges initialt med danaparoid (Orgaran) eller fondaparinux (Arixtra) under graviditet och postpartum även med warfarin.

Råd angående livsstil

Kvinnor med tidigare en trombos har omkring en procent årlig risk för retrombotisering (11). Alla kvinnor med tidigare eller aktuell VTE bör informeras om möjligheterna att själv kunna påverka sin trombosrisk genom så kallade livsstilsråd. Regelbunden motion halverar risken för trombos (22). Motion kan rekommenderas i form av att gå i snabb takt, gärna 30 minuter om dagen, förutom arbetet. Simning och vattengymnastik fungerar bra ända fram till förlossningen. Kvinnor med aktiva solvanor löper en lägre risk än de som väljer att inte sola (23). Brist på D-vitamin påverkar koagulationen i riktning mot en ökad trombosbenägenhet och risken för VTE är 50 procent högre under vintermånaderna (december-februari) än under resten av året (23). Den sannolika effekten är att en stor andel av befolkningen har en brist på D-vitamin speciellt under vintern. Rökning ökar risken för venös trombos och rökare skall rekommenderas att sluta (1). Normalviktiga kvinnor löper en mindre risk för blodpropp än överviktiga (BMI 25-30) och en mycket mindre risk än obesa (BMI 30+). Genom att hålla sig normalviktig, gärna genom motion, kan risken för blodpropp hållas nere (22).

FAKTARUTA 1

Riskpoäng summeras till ett riskscore

Riskpoäng	1p	2p	3p	>4p ⁵
Riskökning	5ggr	25ggr	125ggr	10% absolut risk
Heterozygot FV Leiden		Prot S brist	Homo FV Leiden	Tidigare VTE
Heterozygot protrombin mut		Prot C brist	Homo Protrombin	APLA utan VTE ⁶
Övervikt ¹		Immobilisering ⁴		
Kejsarsnitt				
Hereditet för VTE ²				
Ålder >40 år				
Preeklampsi				
Hyperhomocysteinemi ³				
Ablatio				
Inflammatorisk tarmsjukdom				
Annan större riskfaktor				

mut = mutation, VTE = venös tromboembolism, FV = faktor V, Homo = homozygot
 APLA = Antifosfolipidsyndrom med lupus antikoagulans eller kardiolipinantikroppar,

1. Övervikt = (BMI >28 tid graviditet) vid inskrivning MVC (referens 2)

2. VTE hos 1:a grads släkting <60 år

3. Homocystein >8 under graviditet

4. Vid gipsbehandling eller strängt sängläge rekommenderas korttidsprofylax

5. Kvinnor med tidigare VTE eller APLA utan VTE får 4 poäng oberoende av annan risk

6. Kvinnor med APLA skall ha tillägg av lågdos ASA, se behandlingsdel

FAKTARUTA 2

Handlingsplan baserat på riskscore (summan av riskpoäng i Faktaruta 1)

Riskscore 1	Ingen åtgärd
Riskscore 2	Korttidsprofylax postpartum (minst 7 dagar), samt korttidsprofylax i samband med tillfällig riskfaktor.
Riskscore 3	6 veckors profylax postpartum
Riskscore 4	Antepartumprofylax, samt minst 6 veckors postpartumprofylax*
Mycket hög risk	Högdos antepartumprofylax, samt minst 12 veckors postpartumprofylax

Specialtillstånd

Hereditär antitrombinbrist	Högdosprofylax LMWH plus antitrombinkoncentrat* vid komplikationer/partus, Individuell behandlingsplan, start före eller direkt graviditet är känd
----------------------------	--

APLA	Högdosprofylax LMWH plus ASA 75 mg x1
------	---------------------------------------

* Antepartum profylax påbörjas i tidig graviditet.

Ovariellt överstimuleringsyndrom (OHSS) skall ha normaldosprofylax 6 veckor efter hemgång.

Kvinnor med upprepade tromboser, kronisk warfarinbehandling, APLA med VTE och AT brist bedöms som "mycket hög risk" och skall ha högdosprofylax.

FAKTARUTA 3

Dosering av lågmolekylärt heparin vid trombosprofylax

	Kroppsvikt* (Kg)	Dalteparin (Fragmin) s.c. enh/24h	Tinzaparin (Innohep) s.c. enh/24h	Enoxaparin (Klexane) mg/24h
Riskscore = 2 till >4				
Normaldosprofylax	< 90	5000	4500	40
	> 90	7500**	75 enh/kg	60
"Mycket hög risk" för trombos***				
Högdosprofylax	< 50	2500 x 2**	20 x2	
	50 -80	5000 x 2	175enh/kg	40 x2
	> 80	7500 x 2**	60 x2	

* Inskrivningsvikt på mödravården

** Initialdoser

*** Skall ha mätbart anti Fxa aktivitet under hela dynet, dvs > 0.1E/ml före nästa dos

Referenser

- Lindqvist P, Dahlbäck B, Marsál K. Thrombotic risk during pregnancy: a population study. *Obstet Gynecol.* 1999;94:595-9.
- Knight M. Antenatal pulmonary embolism: risk factors, management and outcomes. *BJOG.* 2008 Mar;115:453-61.
- Marik PE, Plante LA. Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N Engl J Med.* 2008 Nov 6;359:2025-33.
- Rosfors S, Noren A, Hjertberg R, Persson L, Lillthors K, Torngren S. A 16-year haemodynamic follow-up of women with pregnancy-related medically treated iliofemoral deep venous thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2001 Nov;22:448-55.
- McCull MD, Ellison J, Greer IA, Tait RC, Walker ID. Prevalence of the post-thrombotic syndrome in young women with previous venous thromboembolism. *Br J Haematol.* 2000;108:272-4.
- Lindqvist PG, Torsson J, Almqvist A, Bjorgell O. Postpartum thromboembolism: severe events might be preventable using a new risk score model. *Vasc Health Risk Manag.* 2008;4:1081-7.
- Chauleur C, Quenet S, Varlet MN, Seffert P, Laporte S, Decousus H, et al. Feasibility of an easy-to-use risk score in the prevention of venous thromboembolism and placental vascular complications in pregnant women: a prospective cohort of 2736 women. *Thromb Res.* 2008;122:478-84.
- Chauleur C, Gris JC, Laporte S, Rancon F, Varlet MN, Decousus H, et al. Use of the Delphi method to facilitate antithrombotics prescription during pregnancy. *Thromb Res.* 2010 Aug;126:88-92.
- Wesseling J, Van Driel D, Heymans HS, Rosendaal FR, Geven-Boere LM, Smrkovsky M, et al. Coumarins during pregnancy: long-term effects on growth and development of school-age children. *Thromb Haemost.* 2001 Apr;85:609-13.
- SBU, Blodpropp - förebyggande, diagnostik och behandling av venös tromboembolism. Stockholm: SBU - Statens beredning för medicinsk utvärdering; 2002.
- Lindqvist PG, Bremme K, Hellgren M. Efficacy of obstetric thromboprophylaxis and the long-term risk of recurrences. *Acta Obstet Gynaecol scand.* 2010.
- Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood.* 2005 Jul 15;106:401-7.
- Ni Ainle F, Wong A, Appleby N, Byrne B, Regan C, Hassan T, et al. Efficacy and safety of once daily low molecular weight heparin (tinzaparin sodium) in high risk pregnancy. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2008 Oct;19:689-92.
- Andersen AS, Berthelsen JG, Bergholt T. Venous thromboembolism in pregnancy: prophylaxis and treatment with low molecular weight heparin. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89:15-21.
- Blombäck M, Bremme K, Hellgren M, Siegbahn A, Lindberg H. Thromboprophylaxis with low molecular mass heparin, 'Fragmin' (dalteparin), during pregnancy--a longitudinal safety study. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1998 Jan;9:1-9.
- Blombäck M, Bremme K, Hellgren M, Lindberg H. A pharmacokinetic study of dalteparin (Fragmin) during late pregnancy. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1998 Jun;9:343-50.
- Norris LA, Bonnar J, Smith MP, Steer PJ, Savidge G. Low molecular weight heparin (tinzaparin) therapy for moderate risk thromboprophylaxis during pregnancy. A pharmacokinetic study. *Thromb Haemost.* 2004 Oct;92:791-6.
- Schmid P, Fischer AG, Wuillemin WA. Low-molecular-weight heparin in patients with renal insufficiency. *Swiss Med Wkly.* 2009 Aug 8;139:438-52.
- Seguin J, Weatherstone K, Nankervis C. Inherited antithrombin III deficiency in the neonate. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1994 Apr;148:389-93.
- Lamy C, Hamon JB, Coste J, Mas JL. Ischemic stroke in young women: risk of recurrence during subsequent pregnancies. French Study Group on Stroke in Pregnancy. *Neurology.* 2000 Jul 25;55:269-74.
- Dahlman TC. Osteoporotic fractures and the recurrence of thromboembolism during pregnancy and the puerperium in 184 women undergoing thromboprophylaxis with heparin. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168:1265-70.
- Lindqvist PG, Epstein E, Olsson H. The relationship between lifestyle factors and venous thromboembolism among women: a report from the MISS study. *Br J Haematol.* 2009 Jan;144:234-40.
- Lindqvist P, Epstein E, Olsson H. Does an active sun exposure habit lower the risk of venous thrombotic events? A D-lightful hypothesis. *JTH.* 2009;7:605-10.

5. Antifosfolipidsyndrom

Leif Matthiesen och Margareta Hellgren

Antifosfolipidsyndromet (APS) är den bäst dokumenterade kopplingen mellan immunsystemet och koagulationsaktivering och är ett tillstånd med ökad risk för arteriella och venösa tromboser samt obstetriska komplikationer, såsom upprepade missfall, prematuritet, svår preeklampsi, och fosterdöd. I mycket sällsynta fall av APS under graviditet kan det snabbt uppstå multipla organskador på grund av generell trombotisering. Detta tillstånd kallas ”katastrofalt antifosfolipid syndrom” och har hög mortalitet (1-3).

APS beror på produktion av antikroppar riktade mot fosfolipider i cellmembranerna som leder till aktivering av komplement riktat mot trofoblaster (4-6). Histologiskt ses i placenta tecken på trombos, infarkt och inflammation, vilket resulterar i försämrad perfusion med risk för tillväxthämning och fosterdöd (5). För definition av APS se faktaruta 1.

Obstetriska komplikationer korrelerar bäst med kardiolipinantikroppar. Förekomst av kardiolipinantikroppar utan relation till beta 2-glykoprotein I anses ha mindre betydelse vid lägre titrar av kardiolipinantikroppar än kardiolipinantikroppar som är relaterade till beta2-glykoprotein I. Beta2-glykoprotein I-antikroppar ökar i sig risken för tromboemboliska komplikationer (TE). Andra antikroppar är lupus antikoagulans, som medför en förlängd APTT trots ökad trombosrisk (6). Vid lupus antikoagulans är risken stor för arteriell och venös TE hos kvinnan. Förlängningen av APTT vid förekomst av lupus antikoagulans ger in vitro hämning av aktivering av koagulationen och är inte någon markör för ökad blödningsbenägenhet. Därutöver finns andra antikroppar riktade bland annat mot annexin

V, fosfatidylserin och andra fosfolipider. Dessa antikroppar eftersöks inte i vårt land men väl i andra länder. Annexin V är ett lokalt placentärt antikoagulans och antikroppar mot denna substans orsakar tromboser och infarkter i placenta. Betydelsen av antikroppar riktade mot fosfolipiderna fosfatidylserin och fosfatidyletanolamin är mer osäker. Risken för komplikationer vid APS ökar med stigande antikroppstitrar. För verifiering av APS behövs upprepade provtagning med minst 12 veckors intervall eftersom övergående låga antikroppstitrar kan förekomma utan betydelse (faktaruta 1).

Trots potential för komplementaktivering förekommer ingen extensiv vävnadsskada i placenta vid normala graviditeter beroende på bland annat komplementreglerande proteiner (DAF, MCP, CD59) i placenta. Men vid antifosfolipidsyndromet blir komplementaktivering genom antikropp-antigen komplex och vävnadsskada så omfattande att komplementreglerande proteiner inte kan motverka destruktionsen (6, 7). APS är en inflammatorisk sjukdom som förstärks av koagulationssystemet genom vävnadsfaktorn (TF = tissue factor). Komplementfaktor C3 är ett centralt element i komplementkaskaden och den genererar genom klyvning av komplement faktor 3 (C3), dels C3a som leder till anafylatoxi och dels C3b som leder till opsonisering. Klyvning av C3a inducerar C5a som dels attraherar fagocyter till inflammationen dels ökar TF-uttrycket på neutrofila leukocyter och monocyter. När C5a binds till receptorer på neutrofila leukocyter frisätts fria radikaler, cytotoxiska enzymer och inflammatoriska cytokiner som i sin tur ledar till placentaskada och fosterdöd (8, 9,10) (figur 1).

Fosfolipidantikroppar kan inducera apoptos (celldöd), aktivera endotelceller och trombocyter och därmed aktivera blodkoagulationen. Fosfolipidantikroppar kan också binda till trofoblaster och påverka syncytiebildning, trofoblastinvasion och hormonproduktion. APS finns dels isolerat och dels tillsammans med andra autoimmuna sjukdomar, speciellt SLE.

Behandling vid förekomst av lupus antikoagulans eller kardiolipin-beta2-glykoprotein I-antikroppar

Tidigt insatt farmakologisk behandling, före graviditet eller så snart graviditet bekräftas, kan förbättra den obstetriska utgången och samtidigt skydda den gravida kvinnan mot TE. Noggrann övervakning av tillväxt av fostret och täta kontroller för att tidigt upptäcka pre-eklampsi är nödvändigt i denna patientgrupp. Trots behandling finns en ökad risk för tidiga och sena missfall, prematuritet, intrauterin fosterdöd och ökad morbiditet hos modern (faktaruta 2).

Vid tidigare TE

Vid tidigare förekomst av TE hos kvinnan rekommenderas idag en kombinerad behandling med lågdos acetylsalicylsyra (ASA), 75-160 mg, och heparin/lågmolekylärt heparin (LMWH) (11). Det är kontroversiellt huruvida hög eller normaldosprofylax är indicerad. Troligtvis är en högdosprofylax att föredra (se kapitel 4).

Figur 1. Mekanismer för antifosfolipidsyndrom.

Under utveckling av placenta blottläggs fosfolipider i trofoblasternas cellmembraner. Sensibiliserade IgG-antikroppar riktade mot fosfolipiderna aktiverar komplementfaktor C3 som sedan inducerar C5a. C5a attraherar och aktiverar neutrofila leukocyter med hjälp av tissue factor (TF). Aktivering av neutrofila leukocyter resulterar i produktion av fria radikaler, cytotoxiska enzymer och inflammatoriska cytokiner som leder till placentaskada.

Vid tidigare enbart obstetriska komplikationer

Vid tidigare enbart obstetriska komplikationer rekommenderas ibland endast behandling med ASA, 75 -160 mg dagligen. Kombinationsbehandling med ASA och heparin/LMWH rekommenderas av vissa centra även vid frånvaro av tidigare TE hos modern om det föreligger höga titrar av kardiolipinantikroppar eller kombination med beta 2-glykoprotein I- antikroppar och/eller lupus antikoagulans (10). Bedömning av hög titer av antikroppar varierar med metod och laboratorium så denna bedömning måste göras lokalt.

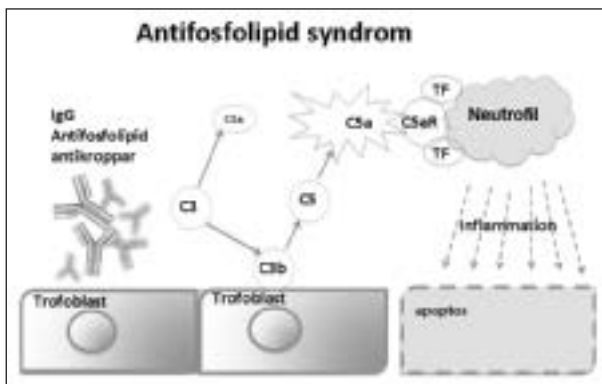
Tilläggsbehandling

Om inte behandling med ASA/LMWH lyckas bör kvinnorna behandlas mer intensivt och i samarbete med reumatolog, hematolog och koagulationsspecialist.

Kortikosteroider kan vara indicerade vid aktiv SLE för immunsuppression. Intravenös behandling med gammaglobulin eller plasmaferes kan försökas vid misslyckanden av graviditeter vid ovan rekommenderad behandling men det saknas bekräftelse på effekt genom randomiserade studier. I speciella fall med mycket höga antikroppstitrar kan också immunsuppressiv behandling vara indicerat.

Behandling vid förekomst av andra fosfolipidantikroppar

Val av behandlingsstrategi är en kontroversiell fråga då kunskapen är otillräcklig för att kunna ge välgrundade rekommendationer.



FAKTARUTA 1

Definition av antifosfolipidsyndrom (APS) enligt uppdaterade Sapporo kriterier. APS föreligger om minst ett kliniskt kriterium och ett laboratorie-kriterium uppfylls.

Kliniska kriterier

- 1) Arteriell eller venös tromboembolism
- 2) Obstetrisk morbiditet
 - a) Ett eller flera oförklarliga missfall med normalt foster efter v 10
 - b) En eller fler prematura födselar vid eklampsi/svår preeklampsi eller tillväxthämning på grund av placenta-insufficiens med normalt foster före v 34
 - c) Tre eller fler oförklarliga missfall före v 10

Laboriekriterier

- 1) Lupus antikoagulans vid två tillfällen med minst 12 veckors mellanrum
- 2) Kardiolipinantikroppar IgG och/eller IgM ak i medelhög titer (>40 GPL alt MPL eller >99:e percentilen) vid två tillfällen med minst 12 veckors mellanrum.
- 3) Beta2-glykoprotein-I ak IgG och/eller IgM (vanligen >99:e percentilen) vid två tillfällen med minst 12 veckors mellanrum.

FAKTARUTA 2**Behandling vid antifosfolipidsyndrom*****APS med tidigare TE***

- 1) 75-160 mg ASA dagligen
- 2) Högdosprofylax med LMWH, se kapitel 4
- 3) Påbörja LMWH och ASA före konception och ge den minst till och med 12 veckor postpartum

APS utan tidigare tromboemboliska komplikationer (TE)

- 1) 75-160 mg acetylsalicylsyra (ASA) dagligen
- 2) LMWH enligt normaldos för profylax övervägs, se kapitel 4
- 3) Påbörja LMWH/ASA så snart graviditeten blir känd och ge den till och med minst 12 veckor postpartum
- 4) Vid tidigare misslyckad graviditet med behandling enligt 1-3 enligt ovan påbörjas profylax före konception.

Observera! Patienter med lupus antikoagulans och kardiolipin/beta2glykoprotein I- antikroppar i hög titer har kvarstående risk för både venös och arteriell tromboembolism även efter graviditet och puerperium. Dessa remitteras till reumatolog/internmedicinare för fortsatt uppföljning. De fortsätter med ASA 75-160 mg dagligen som profylax mot framför allt arteriella TE.

Referenser

1. Carrington B, Sacks G, Regan L. Recurrent miscarriage: pathophysiology and outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2005; 17: 591 – 597.
2. Pandey MK, Rani R, Agrawal S. An update in recurrent spontaneous abortion. *Arch Gynecol Obstet.* 2005; 272:95 – 108.
3. Rai R, Regan L. Recurrent miscarriage. *Lancet.* 2006; vol 368, august 12: 601 – 611.
4. RCOG. The investigation and treatment of couples with recurrent spontaneous miscarriage. Guidelines no17. May 2003. 1 - 13.
5. Redecha P, Tilley R, Tencati M, Salmon JE, Kirchhofer D, Mackman N, et al. Tissue factor: a link between C5a and neutrophil activation in antiphospholipid antibody induced fetal injury. *Blood.* 2007; 110(7): 2423 – 2431.
6. Triplett DA. Lupus antikoagulans , diagnosis and management. *Curr Hematol Reports.* 2003;2:271-2.
7. Shamonki JM, Salmon JE, Hyjek E, Baergen R. Excessive complement activation is associated with placental injury in patients with antiphospholipid antibodies. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 196(2) 167.e1–167.e5.
8. Mackman N. Role of Tissue Factor in hemostasis, thrombosis, and vascular development. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004; 24:1015–1022.
9. Abbas AK, Lichtman AH (2003). Cellular and molecular immunology (5th ed.) 563p. Philadelphia: Saunders Girardi G, Bulla R, Salmon JE, Tedesco F. The complement system in the pathophysiology of pregnancy. *Molecular Immunol.* 2006; 43:68 – 77.
10. Mak A, Cheung M W-L, Cheak A A, Ho R C . Combination of heparin and aspirin superior to aspirin alone in enhancing live births in patients with recurrent pregnancy loss and positive anti-phospholipid antibodies: a meta-analysis of randomized controlled trials and metaregression. *Rheumatology Adv Acc.* 2009;dec:1-8.

6. Tromboembolism under graviditet och puerperium – diagnostik och behandling

Margareta Nyman och Eva Östlund

Under graviditet ökar frekvensen djup ventrombos (DVT) och lungemboli (LE). Risken för DVT ökar cirka tio gånger i samband med graviditet men under puerperiet är risken högst (1). I Västeuropa är LE orsak till mödramortalitet vid 1-2 per 100 000 graviditeter (1-3). Att trombosrisken ökar beror dels på förändringar i koagulationssystemet, dels på förlångsamt blodflöde i venerna, som påverkas av såväl progesteron som av minskat återflöde på grund av mekaniska hinder. Under graviditeten är det betydligt vanligare med bäckentrombos, 70 procent av tromboserna, jämfört med nio procent hos en icke-gravid population (4). Vänstersidig ileofemoraltrombos är vanligast, 80 procent, vilket delvis sammanhänger med att vänster vena iliaca kan komprimeras av höger arteria iliaca och arteria ovarica.

Kliniska symtom

Djup ventrombos

Det som skiljer djup ventrombos i benen hos gravida jämfört med icke-gravida är att trombosen oftare sitter proximalt. Proximala ventromboser leder till skador på venösa klaffar och ger venös insufficiens senare i livet. En bäckentrombos kan, innan den ger total avstängning, ge symtom i form av diffusa buk- och ryggsmärtor eller ischiasliknande smärta och kan därför vara svår att diagnosticera.

Femoralis/bäckentrombos orsakar vid total ocklusion svullnad av hela benet, ömhet i ljum-sken eller nedre delen av buken och smärta vid belastning av benet.

Underbenstrombos ger i regel svullnad och ömhet i vaden. Ofta kan man känna en ökad konsistens över kärlsträngen. Homans tecken kan finnas. Varicer ger två till tre gånger ökad risk för DVT.

Lungemboli

Klassiskt symtom vid en stor lungemboli är plötslig andnöd och ofta smärta i bröstet. Högerkammarebelastningen kan leda till akut hjärtstillstånd och död. Mindre lungembolier kan orsaka diffusa symtom såsom andfåddhet och ibland smärta vid djupandning samt hosta och hemoptys. Hos gravida kvinnor med oklara symtom enligt ovan måste man ha diagnosen lungemboli i åtanke. Kvinnor med diagnosen pneumoni som ej tillfrisknar normalt skall också misstänkas ha lungemboli (5).

Laboratorieundersökningar

D-dimer går inte att använda för uteslutande av venös tromboembolism (VTE) under graviditet till skillnad från hos icke-gravida. D-dimer kan öka till minst det dubbla på grund av fysiologiska förändringar under normal graviditet. Både normal nivå av D-dimer vid VTE liksom förhöjd nivå utan trombos förekom-

mer. Andra markörer som trombin-antitrombin komplex, lösligt fibrin och protrombin fragment 1+2 är förhöjda under normal graviditet (6,7). Leukocytyos och stegring av CRP kan förekomma och behöver således inte bero på infektion.

Diagnostik

Det är viktigt att säkerställa diagnosen tromboembolism eftersom en fördröjning kan leda till en mer utbredd trombos, eventuellt med sequelae, och/eller lungemboli. Det är också viktigt att få en korrekt diagnos eftersom falskt positiv VTE-diagnos påverkar kommande graviditet, val av preventivmedel (både för kvinnan själv och eventuella döttrar), postmenopausal östrogensubstitution och andra situationer med risk för VTE (5).

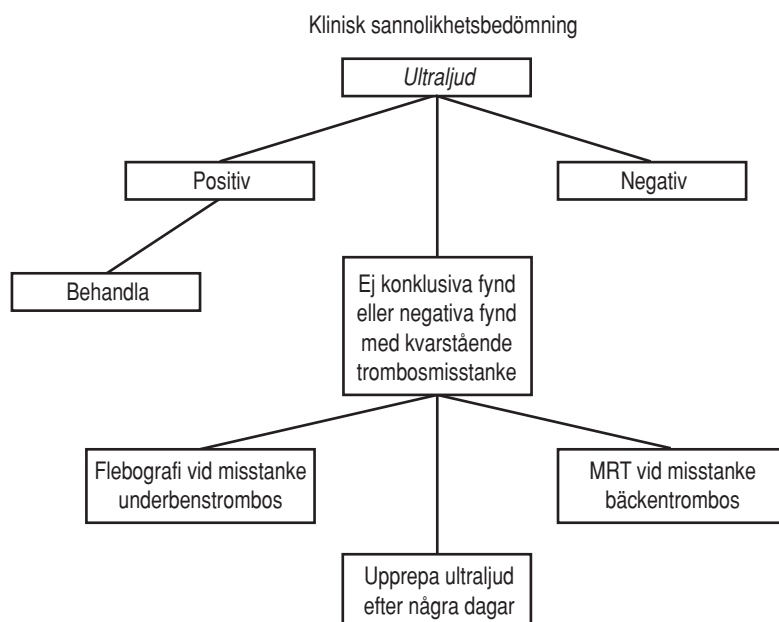
Djup ventrombos

Vid klinisk misstanke på tromboembolism krävs objektiv undersökning för diagnos. Ultraljudsundersökning är idag förstahandsmetod. Rekommendation är att följa hela kär-

let från vena poplitea hos gravida och även flöden i bäckenet (8). Diagnostik av trombos i vener distalt om vena poplitea är mindre säker med ultraljud. Vid oklart svar kan man komplettera med flebografi. Är misstanken svag kan man i stället göra om ultraljudsundersökningen efter några dagar; om man har två negativa ultraljud kan man avskriva trombosdiagnosen (9). Vid ultraljudsundersökning av femoralis/bäckentrombos kan man ibland få ett falskt positivt fynd på grund av yttre kompression av kärlen i slutet av graviditeten. Därför skall patienten också undersökas i sidoläge (8). Bäckentrombos kan konfirmeras med MRT utan kontrast för att undvika falskt positivt svar och också för att klarlägga övre begränsningen av trombosens. Jodhaltiga kontrastmedel kan påverka thyroidea såväl hos foster som hos moder (10). Risken förefaller dock liten (11). TSH bestäms numera på barnet i samband med PKU-test.

Vid stark klinisk misstanke på DVT som ej kan verifieras vid första undersökningen, bör man göra om undersökningen efter några dagar och behandla under tiden (figur 1).

Figur 1. Diagnostik av djup ventrombos hos gravida.



Lungemboli

Cirkulatoriskt påverkad patient med misstänkt lungemboli skall kontrolleras avseende syrgasmättnad (POX) och/eller blodgasanalys. Hjärtultraljud och EKG görs med frågeställning högerkammerbelastning. Vid cirkulatoriskt stabil patient kan symtomatologin vara mycket okarakteristisk. Lungröntgen kan differentiera mot pneumoni, men oklar feber och förhöjt CRP kan förekomma både vid pneumoni och lungemboli.

Perfusions/ventilationsscintigrafi eller spiral-CT används för diagnostik av lungemboli. Lungscintigrafi har bättre diagnostiskt värde hos gravida än hos äldre patienter där eventuell hjärt/lungsjukdom kan påverka resultatet och försvåra bedömningen. Tillförsel av halva mängden isotop rekommenderas (5). Eftersom isotopen utsöndras via urinen rekommenderas patienten att tömma blåsan ofta efter undersökningen.

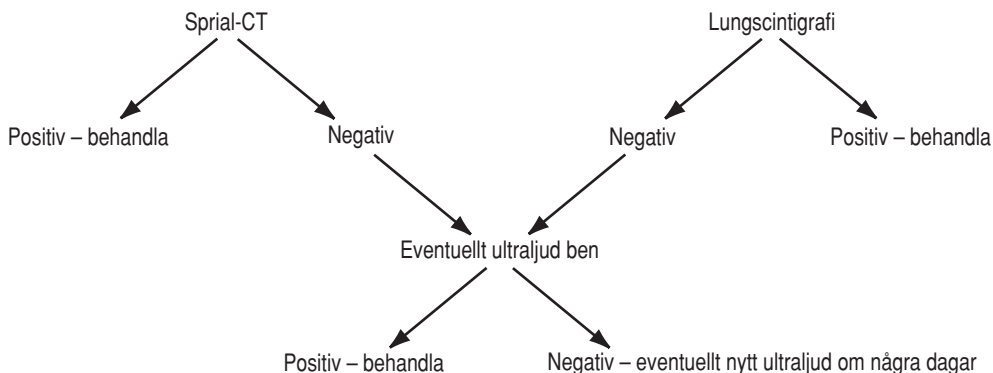
Spiral-CT är den diagnostiska metod som är vanligast och kan användas hela dygnet. Jodkontrasten kan försäkra hypothyreos hos fostret samt hyperthyreos hos modern. Detta bör kontrolleras efter förlossningen, se ovan. Stråldosen mot fostret är mindre vid CT än vid lungscintigrafi, men dosen mot moderns bröst är högre och risken för bröstcancer högre (12).

Små perifera lungembolier kan missas både vid spiral-CT och scintigrafi. Därför är det viktigt att komplettera undersökningen med ultraljud av benen för att hitta eventuell embolikälla om undersökningen är negativ för lungemboli (figur 2).

Tabell 1. Stråldoser mSv (milli-Sievert) (enligt Statens Strålskyddsinstitut).

Undersökning	Effektiv dos till patienten	Fosterdos
Lungscintigrafi		
- enbart perfusion	1.5	0.2
- perfusion och ventilation	2.4	1
Lungröntgen	0.1	<0.1
Lungarteriografi	6.6	<0.1
CT thorax	7.5	<0.1
SpiralCT thorax	2.5	<0.1
CT ben hos gravida	0.8	<0.1
Flebografi, unilateral (inklusive bäckenet)	3.5	3
Colon	10	10
Urografi	4	3
Ländrygggrad	1.8	2.5
Bäckenmätning	0.5	0.5
Naturlig bakgrundsbestrålning/år	1	0.7
Bentäthetsundersökning (helkropp)	0.01-0.3	
Mammografi	3.0	

Figur 2. Diagnostik av akut lungemboli hos gravida.



Där man har möjlighet att göra scintigrafi vid alla tidpunkter på dygnet kan man föredra att göra ultraljud ben innan man gör scintigrafi för att eventuellt slippa utsätta fostret för röntgenstrålning.

Sinustrombos/övriga hjärntromboser

Detta tillstånd är ovanligt (1 av 10 000 gravida) och ger ofta diffusa kliniska symtom. Risken är störst postpartum. Svår huvudvärk, illamående och medvetandeförändringar, och även kramper förekommer. MRT eller dator-tomografi används för diagnostik. Det är synnerligen viktigt att diagnosen ställs tidigt eftersom det är hög mortalitet vid obehandlat tillstånd (13). Sinustrombos skall alltid handläggas i samråd med neurolog.

Behandling

Provtagning avseende trombofili bör göras före behandlingsstart. Följande analyser utförs: protrombingenmutation och Faktor V mutation, fritt protein S och protein C, antitrombin, homocystein, lupus antikoagulans och kardiolin/beta2glykoprotein I-antikroppar. Om provtagning ej blivit utförd akut kan det göras i ett senare skede. Protein S är sänkt under graviditet och protein C kan öka något. Analys av lupus antikoagulans kan påverkas av heparin/LMWH. Vid utbredd trombotisering kan antitrombin vara sänkt. Vid behov av kontroll av någon av analyserna görs detta tidigast 12 veckor efter graviditet (13).

Effekten av antikoagulantia kan påverkas av njur- och leverfunktionen varför dessa skall undersökas.

Heparin eller lågmolekylärt heparin är de antikoagulantia som används under graviditet eftersom dessa medel inte passerar placenta-barriären. Dikumarolpreparat (Waran) passerar placenta och kan orsaka missbildningar i tidig graviditet och blödningar hos fostret senare under graviditeten och skall därför undvikas (14).

Ofraktionerat heparin ges initialt till patienter med lungemboli där trombolys kan bli aktuell och initialt vid vena cava tromboser och sinustrombos (15). Vid ökad blödningsbenägenhet eller misstanke om behov av kirurgi eller trombolys ges ofraktionerat heparin. För övrigt ges LMWH (16,17). 25-30 procent högre dos behövs ofta under graviditet jäm-

fört med icke-gravida. LMWH måste alltid monitoreras och anti-FXa skall ligga 0.2-0.3 E/ml före injektion och 0.6-1.0 E/ml tre timmar efter injektion. Medeldosering hos patient med vikt 70 kg brukar vara dubbel normaldos för profylax x 2. Den terapeutiska behandlingen med LMWH ges under minst en månad. Därefter ges reducerad dos i form av högdosprofylax under resten av graviditeten och minst sex veckor post partum. Högdosprofylax ges ofta med LMWH-injektioner två gånger dagligen i dos som ger mätbart anti-FXa hela dygnet, 0.1-0.2 E/ml före injektion. Behandling vid partus och i puerperiet, se kapitel 4. Den totala behandlingstiden bör vara minst lika lång som hos icke-gravida och dikumarolpreparat kan ges efter förlossningen, särskilt om längre behandlingstid planeras (18).

Vid lungemboli med instabil hemodynamik eller tromboser i vena cava rekommenderas sängläge ett dygn och därefter mobilisering. Övriga trombospatienter mobiliseras fritt.

Behandling av trombos/lungemboli vid nära förestående förlossning

Om patienten får en VTE vid tiden för förlossningen bör heparindropp ges, initialt med APTT 70-140 sekunder. Under värbearbetet minskas dosen och heparindropp ges med mål att ha lätt förlängd APTT, 5-10 sekunder över normalgränsen. Vid lungemboli eller bäcken-trombos kan man försöka fördröja förlossningen något eller några dygn om det går. APTT följs tätt, förslagsvis var sjätte timme under partus. Enstaka fallbeskrivning där man gett heparin endast post partum förekommer (19).

Kirurgisk behandling

Vid bäckentrombos med cirkulationsstörning i extremitet övervägs trombektomi. Trombektomi med arteriovenös fistel har utförts under graviditet utan allvarliga komplikationer. Det finns inga kontrollerade studier som visar bätt-

re resultat med kirurgi än med enbart anti-koagulantibehandling under graviditet beträffande senkomplikationer (20, 21).

Vena cava filter används mycket sällan i Sverige. Indikation för filter kan föreligga vid upprepade LE eller stor proximal trombos och samtidig kontraindikation till antikoagulationsbehandling, till exempel akut operation eller vid omedelbart förestående förlossning. Temporärt filter används i dessa situationer.

Trombolys

Trombolysbehandling skall ges vid hemodynamisk instabil lungemboli på samma indikation som till icke-gravida och då används rekombinant tissue plasminogen activator (t-PA (Actilyse)). Vid lungemboli rekommenderas bolusdos på 10 mg Actilyse följt av infusion med 40 mg Actilyse på en timme. Trombolys ges vid sinustrombos också på samma indikation som hos icke-gravida och övervägs även vid infarkt. Det kan vara livräddande. Läkemedel för trombolysbehandling (streptokinas, urokinas, t-PA) passerar inte placenta. Det påverkar därför inte barnet och medför ingen risk för missbildningar, men en ökad risk för ablatio placentae finns. Trombolys ger ökad blödningsbenägenhet framför allt om behandlingen sker vid eller inom 3–4 veckor efter partus. Trombolys skall alltid ges i samråd med van internmedicinsk kollega/neurolog (22,23).

Lokalbehandling

Kompressionsstrumpa rekommenderas efter en DVT för att motverka posttrombotiskt syndrom och recidiv (24). MABS™ eller TED™ kompressionsstrumpa rekommenderas och helst kompressionsstrumpa även på andra benet under graviditeten. Vid hög trombos övervägs initialt hög kompressionsstrumpa. Strumporna provas ut individuellt efter mätning av vad- och ankelomfång. De tillverkas i olika klasser med olika tryck vid ankeln, mätt i mm Hg. Initialt används klass I strumpa. Efter en månad, då ödemet på benet minskat,

görs ny mätning för kompressionsstrumpa klass II. Denna bör användas under två år efter det att trombosen diagnosticerats.

Sahlgrenska Universitetssjukhuset har ett omfattande vårdprogram för djup ventrombos, kallat Strumpskolan, med detaljerad information såväl till vårdpersonal som till patienter.

Tabell 2. Kompressionsstrumpor, klassindelning och användningsområde.

Klass	Kompression mm Hg	Användningsområde
I	15-21	Första strumpa vid akut trombos. Trombosprofylax
II	23-35	En månad efter akut trombos. Lymfödem. Venös insufficiens
III	36-45	Enligt ovan vid svårare problem
IV	Mer än 50 mm	Total klaffinsufficiens. Elefantiasis.

Tromboflebit

Utbredda eller migrerande tromboflebit behandlas med terapeutiska doser LMWH i två veckor, därefter individuell handläggning. Se kapitel trombosprofylax inom obstetrik. Vid lokalisering nära perforanter eller proximalt görs ultraljudsundersökning för att utesluta DVT. Vid symptomfrihet och beroende på graviditetstid kan seponering övervägas. Underbindning av vena saphena magna skall ej göras.

FAKTARUTA

Förekomst

- Trombosrisk ökar tiofaldigt under graviditet och puerperium
- Bäckentrombos är vanligt, majoriteten på vänster sida

Diagnos

- Objektiv diagnostik är viktig!
- Diagnostiken skall drivas extensivt
- Djup ventrombos:
 - Ultraljud
 - Flebografi vid osäker underbenstrombos
 - Magnetresonanstomografi vid osäkerhet om bäckentrombos föreligger och för bestämning av övre begränsning av bäckentrombos
- Lungemboli
 - Spiral-CT, alternativt perfusions/ventilationsscintigrafi
 - Initialt hjärtultraljud vid misstänkt lungemboli och allmänpåverkan
- Provtagning för koagulationsutredning skall utföras om möjligt före insättande av behandling

Behandling

- Vid DVT ges LMWH direkt
Förslag till initial behandlingsdos vid LMWH: Fragmin 125 E/kg kroppsvikt x 2
Anti-F Xa-aktivitet eftersträvas före injektion 0.2-0.3 E/ml plasma och 0.6-1.0 E/ml plasma 3 timmar efter injektion
Reducerad dos med anti-F Xa-aktivitet motsvarande 0.1-0.2 E/ml plasma övervägs efter 4-6 veckors behandling
- Vid lungemboli där trombolys kan bli aktuellt, vena cava trombos och sinustrombos initial behandling med ofraktionerat heparin intravenöst i minst 24 tim, APTT eftersträvas 1.5 – 2 gångers förlängning.
LMWH ges därefter med anti-F Xa-aktivitet 0.6-1.0 E/ml 3 timmar efter injektion under minst en månad och till symtomförbättring; därefter högdosprofilax med en anti-FXa 0.1-0.2 E/ml före injektion, fram till förlossningen.
- Reduktion av LMWH under partus, vanligen Fragmin 2500 E x 2-3 förlossningsdygnet
- Total behandlingstid vanligen 6-12 månader men alltid minst 6 veckor post partum.
Vid ny graviditet skall patienten ges trombosprofilax med LMWH.
- Dikumarolpreparat är kontraindicerade under graviditet men kan ges post partum.

Referenser

1. Drife J. Report on Confidential Enquiry into Maternal Deaths in the United Kingdom 2000-2002 HMSO;London 2004.
2. Högberg U, Innala E, Sandström A. Maternal mortality in Sweden, 1980-1988. *Obstet Gynecol.* 1994;84:240-4.
3. Samuelsson E, Hellgren M, Högberg U. Pregnancy-related deaths due to pulmonary embolism in Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86:435-43.
4. Simpson EL, Lawrenson RA, Nightingale AL, Farmer RDT. Venous thromboembolism in pregnancy and the puerperium: incidence and additional risk factors from a London perinatal database. *Br J Obstet Gynaecol* 2001;108:56-60.
5. Blodpropp – förebyggande, diagnostik och behandling av venös tromboembolism SBU-rapport 152:III, 2002.
6. Bremme K, Östlund E, Almqvist I, et al. Enhanced thrombin generation and fibrinolytic activity in normal pregnancy and in the puerperium. *Obstet Gynecol* 1992;80:132-7.
7. Kjellberg U, Andersson NE, Rosen S et al. APC resistance and other haemostatic variables during pregnancy and puerperium. *Thromb Haemost* 1999;81:527-31.
8. Le Gal G, Prins A-M, Righini M et al. Diagnostic value of a negative single complete compression ultrasound of the lower limbs to exclude the diagnosis of deep venous thrombosis in pregnant or postpartum women: A retrospective hospital based study. *Thromb Res* 2006;118:691-7.
9. Lensing AWA, Prandoni P, Prins MH, Büller HR. Deep vein thrombosis. *Lancet* 1999;353:479-85.
10. Pennington JA. A review of iodine toxicity reports. *J Am Diet Assoc.* 1990;90:1571-81.
11. Bourjeily G, Chalhoub M, Phornphutkul C et al. Neonatal thyroid function: effect of a single exposure to iodinated contrast medium in utero. *Radiology* 2010Sep;256(3):744-50.
12. Remy-Jardin M, Remy J. Spiral CT Angiography of the Pulmonary Circulation. *Radiology* 1999;212: 615-36
13. Blombäck M m fl. *Koagulationsnytt 2007, femte utgåvan*, Stockholm, Natur och Kultur, 2006.
14. Bates SM, Ginsberg JS. Anticoagulants in pregnancy: fetal defects. In: Greer IA, ed. *Bailliere's clinical obstetrics and gynaecology – thromboembolic disease in obstetrics and gynaecology*. London:Bailliere Tindall 1997:479-88.
15. Hellgren M, Nygårds EB. Long-term therapy with subcutaneous heparin during pregnancy. *Gynecol Obstet Invest.* 1982;13:76-89.
16. Thompson AJ, Walker ID, Greer IA. Low molecular weight heparin for immediate management of thromboembolic disease in pregnancy. *Lancet* 1999;353:932.
17. Bremme K, Bryngelsson AL. Low molecular weight heparin (LMWH) for management of thromboembolic disease in pregnancy. *Haemostasis* 2000;30:30-37.
18. McKenna R, Cole ER, Vasan U. Is warfarin sodium contraindicated in the lactating mother? *J Pediatr* 1983;103:325-7.
19. Ghanny S, Crowther M. Management of deep vein thrombosis diagnosed during active labour. *Thromb Res* 2010
20. Törngren S, Hjertberg R, Rosfors S et al. The long-term outcome of proximal vein thrombosis during pregnancy is not improved by the addition of surgical thrombectomy to anticoagulant treatment. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1996;12:31-6.
21. Rosfors S, Norén A, Hjertberg R et al. A 16-year haemodynamic follow-up of women with pregnancy-related medically treated iliofemoral deep venous thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001;00:1-8.
22. Patel RK, Fasan O, Arya R. Thrombolysis in pregnancy *Thromb Haemost* 2003Dec;90(6):1216-7.
23. Holden EL, Ranu H, Sheth A, Shannon MS, Madden BP. Thrombolysis for massive pulmonary embolism in pregnancy--a report of three cases and follow up over a two year period. *Thromb Res.* 2011 Jan;127(1):58-9.
24. Büchtemann AS, Steins A, Volkert B, Hahn M, Klyscz T, Jünger M. The effect of compression therapy on venous haemodynamics in pregnant women. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:563-9.

7. Obstetriska komplikationer med förvärvade hemostasrubbningar

Margareta Hellgren

Nedsatt trombocytfunktion eller otillräckligt antal trombocyter orsakar akut blödning. Vid brist på koagulationsfaktorer ses både akuta och fördröjda blödningskomplikationer.

Vid höga nivåer av koagulationsfaktorer eller brist på hämmare till koagulationen ökar risken för trombos och fibrinbildning. Fibrinolysen aktiveras alltid vid fibrinbildning, men kan också primärt aktiveras genom frisättning av fibrinolysaktivatorer. Vid överskott på vävnadsaktivator (plasminogenaktivator, t-PA), brist på plasminogenaktivator hämmare (PAI) och brist på antiplasmin ökar risken för blödningar. Vid brist på t-PA och/eller ökad halt PAI ökar risken för trombos och fibrinbildning.

Vid disseminerad intravasal koagulation (DIC) föreligger en aktivering av koagulation och fibrinolys med samtidig generell mikrotrombotisering och blödning. Det är viktigt med tidig upptäckt och behandling. DIC resulterar vid utbredd mikrotrombotisering i uttalad konsumtion av trombocyter och koagulationsfaktorer, inklusive fibrinogen, och ökad sekundär fibrinolys. Detta kan ge blödningar. DIC är ett livshotande tillstånd, som utan behandling har dödlig utgång på grund av multipel organ dysfunktion, och samtidig blödning (1). Mortalitet vid DIC beror vanligen på att den utlösande orsaken inte går att behandla. Lyckligtvis är detta mycket ovanligt vid obstetrisk DIC. Diagnostik av DIC sker genom klinisk bild och upprepad provtagning. Det har skapats scoringsystem avseende diagnostik av DIC hos icke-gravida patienter.

Detta kan inte användas för gravida kvinnor eftersom normalvärden för flera av de analyser som ingår i scoringsystemet är annorlunda under graviditet. Den viktigaste behandlingen vid DIC är eliminering av underliggande orsak. Understödjande symptomatisk behandling syftar till att vinna tid för åtgärdande av grundsjukdomen.

Även vid normal förlossning konsumeras koagulationsfaktorer och trombocyter och en ökad fibrinolys förekommer postpartum (2,3).

Ablatio placentae

Vid ablatio placentae aktiveras koagulationen i det retroplacentära hematomet och det bildas koagler lokalt. Detta kan medföra en närmast total konsumtion av fibrinogen. Genom öppetstående blodkärl i myometriet kan koagulationsaktiverande substanser passera in i blodbanan, vilket resulterar i DIC hos cirka 25 procent av alla kvinnor med ablatio placentae. Graden av DIC beror på storleken på avlossning och hemostasrubbningen progredierar under tiden fram till förlossningen. Vid en total avlossning föreligger alltid någon form av koagulopati. Vid mindre avlossning där expektans övervägs, ses vanligen övergående trombocyt-sänkning och D-dimerstegring. Vid mindre ablatio är processen självbegränsande och normalisering av hemostasen ses inom 24-48 timmar efter partus. Det är viktigt att följa hemostasen. Vid progress eller utebliven förbättring av hemostasen, vid blödning eller trombotisering ges behandling

i första hand med våt- eller lagrad plasma. Färskfrusen plasma, som innehåller instabila koagulationsfaktorer, kan ges i senare skede.

Den fibrinolytiska förmågan ökar efter placentas avlossning och uttalad fibrinolys är vanlig vid ablatio (4). Det kan vara nödvändigt att ge fibrinolyshämmare vid blödning. Vid svår konsumtion kan också fibrinogenkoncentrat vara nödvändigt efter initial tillförsel av plasma, och ibland antitrombinkoncentrat.

Den viktigaste behandlingen vid allvarlig hemostasrubbing på grund av ablatio placenta är förlösning och utrymning av uterus. Under tiden som detta pågår substitueras för förluster.

Om det bedöms att patienten kan förlösas vaginalt görs tidig amniotomi. Vaginal förlösning eftersträvas vid intrauterin fosterdöd, men vid omogen cervix kan blödning och utdraget förlopp kräva sectio på maternell indikation. Vid sectio och hemostasrubbing är det viktigt med atraumatisk teknik. Vid större avlossning och fördröjd utrymning av uterus, vid hypovolemi och/eller vid samtidig preeklampsi, är det inte ovanligt med njurskador. Vanligast är akut tubulär nekros på grund av hypovolemi och DIC, men ibland förekommer kortikal nekros (5,6).

Preeklampsi/eklampsi

Preeklampsi/eklampsi är ett inflammatoriskt tillstånd med endotelcells dysfunktion och genom skador på endotel sker en aktivering av trombocyter och koagulation (6). Därvid orsakas en lågradig DIC, som initialt är balanserad och inte visar sig vid bestämning av rutinmässiga laboratorieanalyser såsom APTT, PK, trombocyter, D-dimer eller antitrombin. Den ökade konsumtionen av trombocyter och koagulationsfaktorer balanseras initialt av en ökad syntes. Vid preeklampsi kan fibrinogen-nivån vara förhöjd på grund av en akutfasreaktion. Det sker en successiv fibrinbildning, i framför allt njurar och lever. Ökad turnover av trombocyter och fibrinogen samt antitrombin har påvisats (7). Vid allvarligare former av preeklampsi/eklampsi sker en övergång till

subakut/akut DIC med sjunkande trombocytantal och fibrinogennivåer samt konsumtion av antitrombin. Genom ökad frisättning av PAI-1 från endotelceller dämpas fibrinolysen. Så småningom stiger dock nivån av D-dimer och blir högre än normalt. Detta är ett tecken på ökad fibrinbildning och fibrinolys. Den senare aktiveras för att ta bort fibrin och motverka dålig funktion hos njurar, placenta och lever. Vid preeklampsi minskar PAI-2 så det lokala försvaret mot blödningar vid placenta minskar, vilket skulle kunna bidra till den ökade risken för ablatio placenta (8).

Vid preeklampsi med koagulationsrubbingar är det viktigt att behandla hypertonin eftersom högt blodtryck och ökad blödningsbenägenhet kan bidra till svåra intrakraniella blödningar med fatal utgång. Intrakraniella blödningar hos patienter med ökad blödningsbenägenhet blir diffusa och svåra att utrymma.

Vid nefrotiskt syndrom och vid leverpåverkan kan mycket låga antitrombinnivåer förekomma beroende på förluster, nedsatt syntes och konsumtion. Vid subnormala nivåer av antitrombin föreligger ökad risk för venös tromboembolism, om det inte förligger samtidig brist på koagulationsfaktorer. Vid nefrotiskt syndrom föreligger en ökad risk för venös tromboembolism (VTE) även vid normala AT nivåer delvis på grund av trombocytaktivering och förhöjda nivåer av fibrinogen, faktor VIII och von Willebrands faktor och dessutom ökad viskositet i plasma (9). Preeklampsi är en riskfaktor för VTE i puerperiet. Någon form av trombosprofylax är indicerad vid subnormala antitrombinnivåer, men det är osäkert hur LMWH påverkar antitrombinets anti-inflammatoriska effekt, vilken troligen är viktig för att förhindra progress av preeklampsin. Det är mest logiskt att vid preeklampsi och sänkt antitrombinaktivitet tillföra antitrombin i form av plasma eller antitrombinkoncentrat. Denna behandling behöver dock studeras mer innan generell rekommendation kan ges.

Vid HELLP sker trombocytkonsumtion ibland mycket snabbt. I levern bildas mikrotromber periportalt och det kan uppstå subkapsulära blödningar och i värsta fall lever-

ruptur. Det förekommer ibland mycket låga antitrombinnivåer men sällan brist på faktorer ingående i protrombinkomplex (10). Av de som utvecklar HELLP har 15-20 procent en isolerad HELLP utan blodtrycksstegring och proteinuri. HELLP-syndromet har ett tvåpuckligt naturalförlopp med övergående förbättring. Behandlingen består av tillförsel av plasma, trombocyt koncentrat, eventuellt antitrombinkoncentrat och vid svårare former även koagulationsfaktorkoncentrat. Exspektans under sträng övervakning av moder och foster kan tillåtas vid klinisk förbättring och stabilisering av hemostasen. Vid allvarliga tillstånd eller försämring hos modern eller foster föreligger indikation för förlossning. Det sker alltid en försämring under de första dagarna post partum, vilket måste beaktas vid förlossningsplanering. Behandling med kortison har rapporterats men fler studier krävs innan rekommendationer om detta kan ges. Plasmaferes och levertransplantation har använts vid utdragna förlopp. Även vid svår leverpåverkan tillfrisknar kvinnan utan framtida men om den akuta situationen kan hanteras. Recidiv vid ny graviditet har rapporterats hos ungefär 5 procent. Vid en ny graviditet är det därför viktigt att följa trombocytantal och transaminaser under andra och tredje trimestern vid oklara subjektiva besvär.

Akut fettlever i samband med graviditet

Akut fettlever förekommer vid cirka en per 20 000 graviditeter (10). Denna leverkomplikation skiljer sig från HELLP avseende klinisk bild genom uttalat illamående och mer sjukdomskänsla, mindre epigastralgi och vanligtvis icterus. Orsaken till detta tillstånd är okänd, men en gendefekt, GLU474GLN mutation, som påverkar syntesen av långkedjade fettsyror hos barnet, har relaterats till akut fettlever hos modern (11). Akut fettlever består av centrilobulär fettnekros i levern och nedsatt funktion av hepatocyterna hos modern. Tidigare rapporterades 75-80 procent morta-

litet. Idag, med bättre intensivvård och möjlighet till levertransplantation, har mortaliteten sjunkit till 20-30 procent. Den perinatale mortaliteten rapporteras till 20-50 procent (10).

Vid akut fettlever försämras snabbt leverns funktion med allvarlig hemostasrubbing och blödningar, vanligen gastrointestinala. Snabb försämring av allmäntillstånd, feber, allvarlig, och mycket svårbehandlad hypoglykemi kan förekomma. Behandlingen består av förlossning efter korrektion av hemostasrubbing och hypoglykemi. I enstaka fall har levertransplantation varit nödvändig. Hemostasrubbingen är ett resultat av minskad syntes, ökad förlust och konsumtion vid blödningar. Den behandlas genom tillförsel av såväl trombocyter som koagulationsfaktorer inklusive fibrinogen. Hämmare till koagulationen kan också behövas för att förhindra hyperkoagulabilitet. Detta kan åstadkommas genom att ge plasma och vid låga antitrombin nivåer övervägs även antitrombinkoncentrat (12). Vid försämrade syntes av koagulationsfaktor och hämmare kan dock en balans finnas mellan dessa. Denna rubbing behöver bara behandlas om blödningar förekommer eller invasiva ingrepp eller förlossning är aktuellt. Antifibrinolytisk behandling kan också vara nödvändig eftersom leverinsufficiens minskar inaktiveringen av fibrinolysen. Om intensivvård i det akuta skedet lyckas, sker tillfrisknandet utan bestående leverskada. Recidiv har rapporterats vid ny graviditet.

Fostervattenemboli

En uppskattad incidens är en per 20-30 000 förlossningar. Upp till tio procent av maternella dödsfall beror på denna fruktade komplikation och mödrarmortaliteten har rapporterats till omkring 60-90 procent (13). Etiologin anses vara tillträde av fostervatten till mammans cirkulation och liknas vid en anafylaktoid reaktion följt av DIC och blödningar. Amnion är mycket rik på vävnadsfaktorer, som snabbt kan aktivera blodkoagulationen. Initialt ses en frisättning av vasoaktiva substanser från trombocyter och den pulmo-

nella cirkulationen påverkas som vid massiv lungembolism. Den pulmonella hypertensio- nen och generell hypotension orsakas genom frisättning av flera olika vasoaktiva substanser. Reaktionen har likheter med den som ses vid anafylaxi och septisk chock. Cor pulmonale kan utvecklas snabbt och kvinnan avlider i total cirkulationssvikt. Om kvinnan överlever den initiala fasen (vid måttlig- liten mängd amnion till cirkulationen) tillstöter svårbehandlad blödning post partum med bilden av DIC. Vid en registerstudie i USA rapporterades att 12 av 40 kvinnor med hjärtstillestånd kunde återupplivas, men endast tre överlevde utan neurologiska sequele (14). Hjärtstillestånd inträdde inom minuter efter symtomdebut. Tidigare allergiska eller atopiska tillstånd rapporteras hos cirka 40 procent av de drabbade kvinnorna. Förekomst av manligt foster var vanligare. I samma registerstudie kunde det inte ses något samband mellan förlängt värkarbete, oxytocin och fostervattenemboli.

Behandlingen av fostervattenemboli bygger på empiri. Initialfasen behandlas genom intensivvård och hjärt-lungräddning. Kväveoxid-inhalation och kortison i högdos skulle kunna vara värdefullt, men studier avseende detta saknas. DIC behandlas enligt gängse principer. Heparin har föreslagits som initialbehandling, men används sällan på grund av den ökade risken för blödningskomplikationer. Snabb tillförsel av hämmare i form av antitrombin och protein C skulle kunna vara att föredra ur blödningsrisksynpunkt liksom för att minska den inflammatoriska reaktionen, men några studier avseende denna behandlingsform finns inte.

Intrauterin fosterdöd

Vid intrauterin fosterdöd sker en trombotisering i placenta. Konsumtion av koagulationsfaktorer inklusive fibrinogen kan leda till fibrinogennivåer på mindre än 0,5 g/L (15,16). Livshotande blödningar kan inträffa vid förlösningen eftersom det krävs fibrinogen på mer än 2,0-2,5 g/L för en acceptabel hemostas och sårsläkning. Allvarliga koagulations-

rubbnings ses mycket sällan i Sverige. TPK och fibrinogen kontrolleras inte regelbundet på dessa patienter, men det rekommenderas åtminstone kontroll inför partus. Vid verifierad hemostasrubbing består behandlingen av plasma och ibland fibrinogenkoncentrat.

Vid flerbörd med död av ett foster kan koagulationsrubbing uppträda. Där önskemål finns att fortsätta graviditeten kan behandling med LMWH försökas om konsumtion uppstår. Om behandlingen avbryter konsumtionen av trombocyter och koagulationsfaktorer inklusive fibrinogen, kan exspektans övervägas under noggrann övervakning. Vid fortsatt progress av hemostasrubbing ges substitution och det är indicerat med förlossning.

Septiska infektioner inkluderande septisk abort

I samband med graviditet och puerperium ökar risken för DIC vid svårare infektioner. Hemostasen aktiveras lättare än vid icke-gravida tillstånd och den dämpade fibrinolysen minskar också förmågan att lösa upp bildat fibrin. Vid septiska tillstånd är fibrinogennivån redan förhöjd på grund av akutfasreaktion och då kan nivån av fibrinogen initialt vid hemostasrubbing vara normal eller hög. Vid svårare infektioner har heparin prövats profylaktiskt och har kunnat förhindra DIC vid septisk abort (5). Observans på hemostas är indicerat och trombosprofylax med LMWH bör övervägas. Vid DIC kan behandling med aktivt protein C- och antitrombinkoncentrat utan LMWH/heparin övervägas i samråd med koagulationsspecialist.

Trombotisk trombocytopen purpura

Trombotisk trombocytopen purpura (TTP) är tillstånd med generell trombocytaktivering, trombocytopeni och bildande av trombocyt-pluggar i mikrocirkulationen, framför allt cerebralt (17,18). Cerebral påverkan, kramper, feber och medvetandestörning alternativt njur-

insufficiens förekommer. Tillståndet är vanligare sent under tredje trimestern och postpartum. TTP kan initialt vara svår att skilja från svår preeklampsi/HELLP. Tillståndet förbättras inte av förlossning. Utan behandling är mortaliteten närmast total men genom plasmaferes och tillförsel av plasma kan mortaliteten reduceras till omkring 25 procent. Ingen generell DIC ses initialt, men kan tillståta. Etiologin till detta tillstånd är brist på ADAMTS 13 och förekomst av stora von Willebrand monomerer. Dessa orsakar en trombocytaktivering och aggregation och mikroangiopatisk hemolys. Normalt bryts de stora von Willebrand monomererna ner av metalloproteaser men vid medfödd eller förvärd brist förekommer minskad aktivitet av metalloproteaser framför allt ADAMTS 13. Bristen på metalloproteas resulterar i minskad spjälkning av stora von Willebrand monomerer, vilka anses vara anledning till TTP. ADAMTS 13 kan bestämmas vid klinisk kemi laboratorierna i Malmö (MAS) och på Sahlgrenska. Behandling sker i samråd med hematolog och består av tillförsel av plasma, plasmaferes, kortikosteroider och i vissa fall cytostatica. TTP kan recidivera.

Essentiell trombocytos

Essentiell trombocytos, trombocytantal mer än $600 \times 10^9/L$ men vanligen över 1 miljon $\times 10^9/L$, är en myeloproliferativ sjukdom. Den innebär en ökad risk för trombotisering och blödningar på grund av defekta trombocyter, trots förhöjt trombocytantal (19,20). Obstetriska komplikationer är framför allt tidiga spontana missfall (19,20). Från ett italienskt register rapporteras fem VTE vid 122 graviditeter (20). Utredning görs och behandling ges i samråd med hematolog. Behandlingen sker individuellt med cytostatika, interferon och antitrombotisk behandling med ASA, som kombineras med LMWH vid akuta eller tidigare tromboemboliska komplikationer. Svåra komplikationer under graviditet har rapporterats (20), men med adekvat behandling kan graviditet genomföras om sjukdomen är stabil. Essentiell

trombocytos skall inte sammanblandas med reaktiv trombocytos som förekommer postpartum. Denna når sällan samma nivåer och går tillbaka utan behandling.

En sammanfattning av de olika hemostasrubbningarna vid ovanstående komplikationer visas i faktaruta 1.

Diagnostik av förvärd hemostasrubbning

Följande laboratorieanalyser rekommenderas vid misstanke på förvärd hemostasrubbning: **trombocytantal (TPK), aktiverad partiell tromboplastintid (APTT), protrombinkomplex (PK(INR)), antitrombin och D-dimer. Vid blödning bestäms också fibrinogen.** Det är viktigt att initialt upprepa provtagning med 2-6 timmars intervall (faktaruta 2).

Vid svåra komplikationer under graviditet och vid förlossning är det önskvärt att omedelbart kunna få en samlad bild av hemostasen. Detta kan fås med **viskoelastiska metoder/tromboelastografi ex. TEG™ eller Rotem™** (21-23). Dessa metoder innebär en samtidig bedömning av trombocytantal, koagulation och fibrinolys. Det finns idag inte någon bra metod för att snabbt bedöma trombocyttaggregation eller adhesion. Viskoelastiska metoder/tromboelastografi görs på helblod och speglar mer den hemostas som förekommer in vivo än enskilda laboratorieanalyser. Information erhålls inom 10-20 minuter jämfört med rutinanalyser som tar minst en timme. Initial behandling och uppföljning av behandling kan ske med vägledning av tromboelastografi. Enskilda analyser rekommenderas som komplement för uppföljning av hemostasrubbningen. Vid mycket allvarliga komplikationer kan det vara värdefullt att analysera även andra än ovan nämnda koagulations- och fibrinolysvariabler. Koagulationsspecialist kontaktas vid dessa tillstånd.

Trombocytopeni

Vid utredning av trombocytopeni kontrolleras det erhållna trombocytantalet i EDTA med

bestämning av trombocytantal i citratplasma för att upptäcka eventuell pseudotrombocytopeni. Denna har ingen funktionell betydelse in vivo utan beror på in vitro-reaktioner (24).

Koagulationsrubbingar

Förlängd APTT ses vid lupus antikoagulans (fosfolipidantikroppar), vid antikroppar mot enskilda koagulationsfaktorer det vill säga förvärvad hemofili, vid låga nivåer av koagulationsfaktor V, VIII, IX, X, XI och XII samt protrombin och fibrinogen ($< 1.5 \text{ g/L}$) (25). Låga koncentrationer av koagulationsfaktorer orsakas av konsumtion eller minskad syntes. Först vid en koagulationsfaktorhalt omkring 20 procent av det normala påverkas APTT.

Fibrinogen, faktor V och VIII kan också vara låga på grund av ökad fibrinolys.

Förhöjt PK(INR) (sänkt halt av protrombinkomplex) orsakas av nedsatt syntes vid lever-skador, av ökad konsumtion vid svår DIC och av vitamin K-brist på grund av minskad resorption vid gallvägssjukdomar och dålig nutrition (25).

Vid lokal eller generell koagulation konsumeras inte bara koagulationsfaktorer och trombocyter utan också **antitrombin**, som är en av kroppens viktigaste hämmare av blodets koagulation. Antitrombin hämmar förutom blodkoagulationen också inflammatoriska reaktioner och dämpar cytokineffekter (26). Denna effekt minskar vid samtidig närvaro av heparin. Prostacyclin frisätts från endotelceller av antitrombin (27). Mycket låga antitrombin-nivåer understigande $0,50 \text{ E/L}$ motsvarande mindre än 50 procent av normal plasma kan förekomma vid obstetriska komplikationer (12). Behandling med antitrombinkoncentrat har i en mindre studie förbättrat det obstetriska utfallet vid svår och tidigt debuterande preklampsi (28). Fler studier avseende denna behandling behövs.

Förvärvad antitrombinbrist ökar troligen risken för trombotisering. Det är dock inte känt om förvärvad antitrombinbrist innebär samma höga risk för VTE som hereditär antitrombinbrist. Den ökade risken för VTE vid

förvärvad antitrombinbrist kan balanseras genom konsumtion av koagulationsfaktorer och trombocyter vid blödningar och vid lever-skador. Vid behov att tillföra koagulationsfaktorer och trombocyter ökar troligen risken för DIC och VTE om mycket låg antitrombinaktivitet kvarstår. Detta gäller särskilt vid tillförsel av koagulationsfaktorkoncentrat. Ökad risk föreligger speciellt vid tillförsel av protrombinkomplekxkoncentrat. Hur stor risken är vid tillförsel av större mängder fibrinogen är okänt.

Protein C är en annan viktig hämmare, som aktiveras av trombomodulin i kärlväggen. För att aktiverat protein C skall kunna hämma faktor V och VIII behövs en co-faktor protein S. Acrocyanos vid svår DIC och perifera nekroses ses vid exempelvis meningokock- och streptokocksepsis och beror troligen på bristande protein C-aktivitet i mikrocirkulationen. Vid svår DIC, vid nedsatt leverfunktion och vid septiska tillstånd som ovan kan låga nivåer av protein C förekomma. Protein C-brist behandlas i samråd med koagulations-specialist. Betydelsen av förvärvad protein C-brist vid obstetriska komplikationer är inte klarlagd.

Tissue factor pathway inhibitor, **TFPI** och **TFPI-2** är hämmare till initiering av koagulationen genom att hämma vävnadsfaktor-faktor VII komplexet. TFPI-2 kallas i äldre litteratur för placenta protein -5 och bildas av syncytiotrofoblaster. TFPI och TFPI-2s betydelse i samband med graviditet studeras vid prematurbörd och preeklampsi och preliminära data talar för att dessa hämmare har betydelse vid båda komplikationerna (29,30). Någon specifik behandling vid brist tillstånd finns inte idag.

Fibrinolys

Vid fibrinbildning sker en aktivering av fibrinolysen. Den vanligaste metoden, som används för bestämning av detta, är bestämning av D-dimer. Förekomst av ökad mängd D-dimer är ett resultat av fibrinbildning intra- eller extravasalt. Ofta är detta kombinerat med

en ökad fibrinolys, som behövs för att återställa blodflödet i mikrocirkulationen. Nivån av D-dimerer normaliseras oftast av sig själv då en ökad fibrinbildning upphör. En ökning av D-dimer skall ses som ett svar på kroppens bortskaffande av fibrin från mikrocirkulationen och en naturlig process vid svår sjukdom. Endast vid blödning finns anledning att behandla ökad fibrinolys, D-dimer stegring, med fibrinolyshämmare.

Faktaruta 3 visar lägsta normala nivå av koagulationsanalyser under sista trimestern vid normal graviditet och lägsta nivåer som behövs för adekvat hemostas. Hemostasrubbningen ökar med antal påverkade parametrar. Det kan vara svårt att tolka resultat och kontakt rekommenderas med koagulationsspecialist vid svåra tillstånd.

Behandling av förvärvad hemostasrubbning med och utan DIC

Det är svårt att studera dessa heterogena patientgrupper och därför bygger rekommendationerna avseende behandling huvudsakligen på fallserier och klinisk beprövad erfarenhet. Behandling bör vid svåra fall ske i samråd med koagulationsspecialist.

Vid alla koagulationsrubbningar med blödningar eller pågående trombotisering är det viktigt att så snabbt som möjligt undanröja den bakomliggande orsaken och korrigera den störda hemostasen. Korrigering av hemostasen ger en tidsfrist så att andra åtgärder exempelvis förlossning och kirurgi hinns med och andra medel, exempelvis antibiotika, hinner verka. Det är en fördel att korrigera hemostasrubbningar före förlossningen eftersom denna i sig själv innebär en aktivering av koagulation och fibrinolys.

En snabb tillförsel av tillräcklig mängd av de komponenter som saknas krävs för att höja nivån i plasma över konsumtion och erhalla adekvat hemostas. Tillförseln skall ges till hemostatisk balans och inte till hyperkoagulabilitet, vilket ökar risken för venös trombo-

embolism. Hemostasen kan snabbt förbättras genom tillförsel av koagulationsfaktor- och hämmarkoncentrat utan risk för övervätskning. Trombosprofylax är viktigt så snart blödning och blödningsrisk är under kontroll. Behandling av blödningar har alltid prioritet före trombosprofylax.

Specifik behandling

Behandling vid förvärvad koagulationsrubbning med eller utan DIC kan alltid påbörjas med **färsk plasma**, cirka 10-15 ml/kg kroppsvikt, som tillför instabila koagulationsfaktorer såsom faktor V och VIII samt övriga koagulationsfaktorer och hämmare. Så snart som möjligt tillförs **färskfrusen plasma**, som är en bättre källa för instabila koagulationsfaktorer. Lagrad plasma kan användas för tillförsel av de vitamin-K beroende faktorerna, fibrinogen och hämmarna protein C och S, antitrombin och fibrinolyshämmare. För normalisering av låg fibrinogennivå behövs **fibrinogenkoncentrat** vid nivåer under 2-2,5 g/L. En enhet plasma höjer fibrinogennivån med omkring 0.25 g/L och 1g Hemocomplettan® höjer fibrinogennivån med omkring 0.5 g/L. Genom tillförsel av koncentrat kan korrigering ske utan överbelastning av cirkulationen. Vid plasmabehandling kan lungkomplikationer med svår andninginsufficiens inträffa så kallad TRALI. Detta beror på antikroppsreaktion och risken kan minskas genom tillförsel av plasma från enbart män, som har mindre förekomst av antikropparna.

Vid tillförsel av fibrinogen och koagulationsfaktorkoncentrat är det viktigt att en balans bibehålls inom hemostasen. Förvärvad brist på antitrombin kan normaliseras med lagrad plasma, men vid uttalad brist med nivåer under 0,5 E/L (mindre än 50 procent av normal plasmanivån) kan **antitrombinkoncentrat** ges för snabb normalisering utan risk för överbelastning av cirkulationen.

Protein C-systemets hämmare tillförs genom plasma eller protein C koncentrat.

Trombocytkoncentrat är indicerat vid allvarlig trombocytopeni. Spontana blödningar,

till exempel intrakraniella blödningar, kan inträffa vid trombocytantal mindre än $20 \times 10^9/L$. Vid trombocytantal mindre än $50 \times 10^9/L$ föreligger en ökad blödningsrisk vid partus, vid andra invasiva ingrepp och vid extrem hypertoni (risk för hjärnblödning). Maximal effekt av trombocytkoncentrat erhålls efter 3-4 timmar. Vid konsumtion är effekten av trombocytkoncentrat mindre och det krävs fler trombocyter för att nå önskad effekt. Det föreligger risk för infektioner vid behandling eftersom denna blodprodukt förvaras i rumstemperatur. Trombocytillförsel kan innebära risk för ytterligare aktivering av koagulationen vid DIC liksom sensibilisering och bildande av antikroppar. Funktionen hos trombocyter kan variera från unga aktiva trombocyter vid ITP till dåligt fungerande äldre trombocytpopulationer.

Vid uttalad fibrinolys och samtidig blödning kan fibrinolysen dämpas genom tillförsel av fibrinolyshämmare i form av **tranexamsyra (Cyklokapron)**. Vid kraftig fibrinolys kan

plasma och fibrinogen behövas på grund av nedbrytning av fibrinogen, fibrin, faktor V och VIII genom plasmin. Upprepad behandling med fibrinolyshämmare vid DIC kan teoretiskt minska bortskaffandet av fibrin i mikrocirkulationen och risk för en försämring av organfunktion, till exempel njursvikt, skulle då kunna öka. Det är kontraindicerat med fibrinolyshämmare vid blödningar i urinvägar eftersom koagelbildning där kan ge svåra komplikationer.

Desmopressin (Octostim), som frisätter faktor VIII, von Willebrands faktor och t-PA, kan vara indicerat vid ärftliga eller förvärvade trombocytopatier som vid behandling med ASA, NSAID eller Dextran, njur- och leverinsufficiens. Svår trombocytopeni medför en försämrad effekt av desmopressin. Den anti-diuretiska effekten av desmopressin är nödvändig att beakta. Kontroll av S-Na (>130 mmol/L) och diures är viktigt vid behandling med desmopressin. Risk finns för kramper.

FAKTARUTA 1
Obstetriska komplikationer med hemostasrubbingar

Obstetrisk komplikation	Utspädning	Konsumtion	Syntesdefekt	DIC
Ablatio placentae	X	X		X
Preeklampsi/eklampsi inklusive HELLP		X	(x)	X
Akut fettlever			X	X
Fostervattenemboli	X	X		X
Intrauterin fosterdöd		X		
Sepsis				X
TTP		X		(X)

x=förekommer (x)= kan förekomma efter initial fas

FAKTARUTA 2

Diagnostik av förvärvade hemostasrubbningar

A Tromboelastografi (TEG/Rotem) akutprovtagning, initialt svar inom 10-20 minuter

B Enskilda laboratorieanalyser, följs initialt var 2-6 timme

Laboratorieanalys

Tillstånd	APTT	PK(INR)	TPK	Antitrombin	Fibrinogen	D-dimer	TEG/ Rotem
Graviditet	↓=	↓	=(↓)	=	↑	↑	↑=
Partus	=	=↓	=↓	=↓	↓	↑↑	=↓
Puerperiet	=	=	↑	↑	↑	↓↓	=
Konsumtion/ utspädning	=↑	=↑	↓↓↓	↓↓↓	↓	=	↓
DIC	↓↑	↑↑	↓, ↓↓	↓↓↓	↓↓↓	↑↑	↑↓
TTP	=	=	↓	=	=	=	-

= oförändrad, ↓ minskar, ↑ ökar, ↓↓ minskar markant, ↑↑ ökar markant.

FAKTARUTA 3

Koagulationsanalyser i tredje trimester vid normal graviditet och gränser för normal hemostas

Laboratorieanalys	Tredje trimestern	Gräns för normal hemostas
APTT, s	Kort, normal	normal
PK, INR	< 1.0	< 1.6
TPK, x 10 ⁹ /L	> 150	> 50-70
Fibrinogen, g/L	> 3.0	> 2.0-2.5
D-dimer, mg/l	< 2.0	*
Antitrombin, IU/L	> 0.80	*

* Dessa analyser påverkar hemostasen, men absolut nivå för normal hemostas är svår att ange.

FAKTARUTA 4
Specifik behandling vid hemostasrubbing

<i>Preparat</i>	<i>Dosering</i>
Färskfrusen plasma	Cirka 10-15 ml/kg kroppsvikt, snabbt initialt.
Färsk plasma	Cirka 10-15 ml/kg kroppsvikt, initialt.
Lagrad plasma	Som ovan vid behov av vitamin K-beroende och stabila koagulationsfaktorer, antitrombin, protein C.
Fibrinogenkoncentrat	Vid fibrinogen < 2-2,5 g/L och blödning eller risk för blödning ges 2-4 g. Om låg AT nivå dessutom substitution med plasma eller AT koncentrat.
Trombocytkoncentrat	Vid TPK < 20 x 10 ⁹ /L för att förhindra spontanblödning. Vid TPK < 50 x 10 ⁹ /L vid blödning eller risk för detta.
Antitrombinkoncentrat	Övervägs vid AT nivå mindre än 0,50 kIE/L eller mindre än 50 procent av normal plasma.
Protein C koncentrat	Protein C ges vid svår sepsis i samråd med koagulationsexpert.
Koagulationsfaktorkoncentrat	Tillförsel olika koagulationsfaktorkoncentrat ges alltid i samråd med koagulationsexpert.
Tranexamsyra	Ges i enstaka doser 10-20 mg/ kg långsamt iv tillsammans med plasma vid blödning och kraftig fibrinolys. Obs! Kontraindicerat vid blödningar från övre urinvägarna. Försiktighet vid DIC och misstanke på tromboembolisk komplikation.
Desmopressin	Ges vid trombocytopeni, ASA-dextranblödning, njur- och leverinsufficiens, dosering, se FASS. Obs! Antidiuretisk effekt. Risk för kramper.
Vid svårare hemostasrubbing skall patient alltid skötas i samråd med koagulationsexpert.	

Referenser

1. Levi M , Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. *Br J Haematol.* 2009;145:24-33.
2. Bremme K. Haemostatic changes in pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2003;16:153- 68.
3. Sharma SK, Philip J, Wiley J. Thromboelastographic changes in healthy parturients and post partum women. *Anesth Anal J.* 1997; 85: 94-8.
4. Nolan TE, Smith RP, Devoe LD. A rapid test for abruptio placentae: Evaluation of a D-dimer latex agglutination test. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169: 265-9.
5. Bonnar J. Massive obstetric haemorrhage. *Bailliers Best Prac Res Clin Obstet Gynecol.* 2000;14:1-18.
6. Thachil J, Toh C-H. Disseminated intravascular coagulation in obstetric disorders and its acute haematological management. *Blood Reviews.* 2009;23: 167-76.
7. Paternoster DM, Fantinato S, Manganelli F et al. Efficacy of AT in preeclampsia; a case-control prospective trial. *Thromb Haemost.* 2004; 91: 283-9.
8. Koh SC, Anandakumar C, Montan S et al. Plasminogen activators, plasminogen activator inhibitors and markers of intravascular coagulation in preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest.* 1993; 35: 214-21.
9. Singhal R, Scott Brimble K. The thromboembolic complications in the nephrotic syndrome: Pathology and clinical management. *Thromb Res.* 2006;118: 397-407.
10. Hay JE. Liver disease in pregnancy. *Hepatology.* 2008;47:1067-76.
11. Browning MF, Levy HL, Wilkins-Haug LE, Larson C, Shih VE. Fetal fatty acid oxidation defects and maternal liver disease in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2006;107(1):115-20.
12. Castro MA, Goodwin TM, Shaw KJ et al. Disseminated intravascular coagulation and antithrombin III depression in acute fatty liver of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1996; 174 :211-6.
13. Conde-Agudelo A, Romero R. Amniotic fluid embolism:an evidence-based review *Am J Obstet Gyencol.* 2009;201:445.e1-13.
14. Clark SL, Hankins GDV, Dudley DA et al. Amniotic fluid embolism: Analysis of the national registry. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 172: 1158-69.
15. Maslow AD, Breen TW, Sarna MC, et al. Prevalence of coagulation abnormalities associated with intrauterine fetal death. *Can J Anaest.* 1996;43:1237-43.
16. Tempfer CB, Brunner A, BentZ EK et al. Intrauterine fetal death and delivery complications associated with coagulopathy: a retrospective analysis of 104 cases. *J Womens Health(Larchmt).* 2009;18:469-74.
17. McMinn JR, George JN. Evaluation of women with clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome during pregnancy. *J Clin Apheresis.* 2001; 16: 202-9.
18. Proia A, Paesono R, Torcia F et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: a case report and a review of the literature. *Ann Hematol.* 2002; 81: 210-4.
19. Niittyoupio R, Juvonen E, Kaaja R et al. Pregnancy in essential thrombocythaemia: experience with 40 pregnancies. *Eur J Haematol.* 2004;73:431-6.
20. Melillo L, Tieghi A, Candoni A, et al. Outcome of 122 pregnancies in essential thrombocythemia patients: A report from the Italian registry. *Am J Hematol.* 2009;84:636-40.
21. Kjellberg U, Hellgren M. Sonoclot signature during normal pregnancy. *Intensive Care Med.* 2000; 26: 206-11.
22. Huissoud C, Carrabin N, Benchaib M, Fontaine O et al. Coagulation assessment by rotation thromboelastography in normal pregnancy. *Thromb Haemost.* 2009;101:755-61.
23. Huissoud C, Carrabin N, Audibert F et al. Bedside assessment of fibrinogen level in postpartu haemorrhage by thromboelastometry. *BJOG.* 2009;116: 1097-1102.
24. Onder O, Weinstein A, Hoyer LW. Pseudothrombocytopenia caused by platelet agglutinins that are reactive in blood anticoagulated with chelating agents. *Blood.* 1980; 56: 177-82.
25. Blombäck M. Koagulationsnytt. *Natur och Kultur.* 2006.
26. Uchiba M, Okajima K, Murakami K et al. Attenuation of endotoxin-induced pulmonary vascular injury by antithrombin III. *Am J Physiol.* 1996; 270: 921-30.
27. Yamauchi T, Umeda F, Inoguchi T et al. Antithrombin III stimulates prostacyclin production in human endothelial cells. *Thromb Res.* 1990; 59: 895-904.
28. Maki A, Kobayashi T, Terao T et al. Antithrombin therapy in severe preeclampsia. Results of a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Thromb Haemost.* 2000; 84: 583-90.
29. Xiong Y, Zhou Q, Jiang F et al. Changes of plasma and placental tissue pathway inhibitor-2 in women with preeclampsia and normal pregnancy. *Thrombosis Research.* 2010;125:e317-22.
30. Erez O, Romero R, Vaisbuch E, Kusanovic JP High tissue factor activity and low tissue factor pathway inhibitor concentrations in patients with preterm labor. *J Maternal-Fetal and Neonatal Med.* 2010;23:23-33.

8. Stor postpartumblödning

Lars Thurn och Margareta Hellgren

Stor postpartumblödning kan vara en livshotande komplikation till både vaginal förlossning och sectio. Ur ett globalt perspektiv är det en av de vanligaste orsakerna till maternell mortalitet och morbiditet. I världen avlider över 500 000 kvinnor varje år i samband med graviditet och förlossning varav en fjärdedel orsakas av blödning (WHO). I Sverige och andra höginkomstländer är mödrarmortaliteten vid denna komplikation 1 per 100 000 jämfört med i vissa utvecklingsländer där mortaliteten uppges vara ända upp till 22 per 1000 förlossningar (1-3). I höginkomstländer är postpartumblödning tillsammans med tromboembolism och hypertension en av de tre vanligaste direkta orsakerna till maternell död (4). Under de senaste åren har en ökad incidens av postpartumblödning rapporterats från vissa höginkomstländer, vilket inte kunnat förklaras av ålder eller sectiofrekvens (5).

Den totala blödningsmängd som rapporteras vid en förlossning i Sverige är den blödning som uppmäts direkt vid partus och fram till placentas avgång tillsammans med den blödning som registreras under de nästkommande 2 timmarna.

Postpartumblödning indelas i:

Primär blödning: Onormal blödning inom 24 timmar post partum .

Sekundär blödning: Onormal blödning efter 24 timmar och upp till 6 (-12) veckor post partum.

Enligt WHO är en postpartumblödning en blodförlust på 500 ml eller mer. Enligt diagnosklassifikation ICD10 registreras i Sverige enbart postpartumblödningar över 1000 ml. Onormal blödning mer än 1000 ml förekom-

mer i 1-15 procent av alla förlossningar (6). En blodförlust över 1000 ml är fysiologiskt signifikant och kan påverka hemodynamiken (7), men i höginkomstländer klarar de flesta kvinnor en sådan blödning utan speciella åtgärder. Hos nyförlösta kvinnor med anemi, hjärtsjukdom, dehydrering, svår preeklampsi eller annat tillstånd som negativt påverkar hemodynamiken kan dock en mindre blödningsmängd vara betydelsefull och kräva aktiva åtgärder.

Fysiologi

Den ökade blodvolymen och hyperkoagulabilitet som normalt uppstår under graviditeten bidrar till den gravida kvinnans förmåga att hantera de blödningar som uppstår i samband med förlossning. Under graviditeten ökar blodvolymen med 40-50 procent på grund av en ökning av framförallt plasmavolymen. Erytrocytmängden ökar med ca 20 procent och en fysiologisk anemi uppstår. Den totala blodvolymen i liter hos en gravid kvinna kan skattas till 8,5-9 procent av vikten i kg (8). Vid kraftig övervikt överskattas dock blodvolymen genom denna beräkning.

I slutet på graviditeten är blodflödet till livmodern och placenta 600-700ml/min. Blödningen från uterus är huvudsakligen arteriell och det leder snabbt till stora mängder i frånvaro av normal uteruskontraktion och hemostas. Vid ohämmad blödning i 5 min kan detta innebära en blodförlust på 3,5 L. En blödning betraktas som livshotande när den överstiger 40 procent av beräknad blodvolym (9). Detta förekommer i ca 0,3 procent av alla förlossningar (7,10). Jämfört med en icke-

gravid kvinna tolererar en kvinna i samband med förlossning en större blodförlust innan blodtrycket/puls påverkas, men när detta väl inträffar kan det snabbt övergå till cirkulatorisk svikt och chock. En sänkning av det systoliska blodtrycket ses ibland först efter en blodförlust motsvarande 25-30 procent av totala blodvolymen. Vid komplikation ligger ofta nyförlösta kvinnan med benen i benstöd, vilket också försenar kliniska tecken på hypovolemi. Ofta underskattas blödningsmängden vid vaginal blödning, men vid sectio har en överskattning av blödningsmängden istället rapporterats (11-13).

Primär postpartumblödning

Etiologi

Risikfaktorer för stor postpartumblödning kan uppdelas i antenatalt kända och de som uppstår vid förlossningen. En sammanfattning av dessa ges i faktaruta 1 (4, 14,15).

Orsaker till primär postpartumblödning sammanfattas ofta med 4T enligt Tone, Trauma, Tissue och Thrombin, se tabell 1 (SOG Canada 2002).

Tabell 1. Orsaker och fördelning av postpartumblödning enligt 4T.

	Orsak	Fördelning
Tone	Atoni	50 – 80 procent
Trauma	Förlossningsskador	15 – 35 procent
Hematom		
Uterusruptur		
Uterusinversion		
Tissue	Placentarettention	10 procent
Placenta previa		
Placenta accreta		
Trombin	Koagulationsrubbnig	1 procent

Uterusatoni

Uterusatoni är den absolut vanligaste orsaken till postpartumblödning.

Korsande muskelfibrer i myometriet, så kallade naturliga ligaturer, kontraheras i olika grad och riktning efter förlossning, vilket aktivt

komprimerar de blodkärl som försörjt placenta. De vanligaste orsakerna till uterusatoni sammanfattas i tabell 2.

Ablatio placentae orsakar i första hand en antenatal blödning, men är även associerat med en efterföljande uterusatoni. I extremfallet pressas blodet från det retroplacentära rummet in i myometriet och skadar muskelfibrerna; Couvelaire uterus.

Tabell 2. Vanligaste orsaker till uterusatoni.

1. Uttänjd livmoder: Flerbörd, makrosomi, polyhydramnios och vissa fostermissbildningar
2. Sekundär värksvagheter, förlängt utdrivningsskede speciellt i samband med oxytocinstimulering
3. Multipara: mer än III-para
4. Infektion: chorioamnionit, septikemi
5. Anatomiska strukturella förhållanden: myom, uterusmissbildningar, placenta previa
6. Ablatio placentae och uterusinversion
7. Hypotermi
8. Läkemedelspåverkan. Betamimetika, isofluran, magnesiumsulfat, nifedipin och NSAID

Uterusruptur

Total uterusruptur som involverar hela uterusväggen inklusive serosan rapporteras i 0.07 procent av alla graviditeter. Risken ökar efter tidigare sectio eller annan uteruskirurgi, speciellt vid induktion med prostaglandiner. Efter ett tidigare sectio är risken 0.35 procent (16). Omkring en tredjedel av kvinnorna utvecklar cirkulatorisk svikt med tecken på hypovolemisk chock (17).

Uterusinversion

Total eller partiell uterusinversion är en sällsynt men allvarlig komplikation vid förlossning. Tillståndet orsakar ofta riklig blödning (94 procent) och kan utlösa kraftig vaso-vagal reaktion med cirkulatorisk chock (40 procent) (18). Det är viktigt med snabb reponering. Det anses att aktiv lösning av placenta innan reponering orsakar mer blödning och försämrade hemodynamik.

Placenta previa och placenta accreta/increta

Förekomst av placenta previa har ökat troligen till största delen beroende på högre sectiofrekvens och högre maternell ålder. Nullipara med placenta previa har en risk för accreta på 1-3 procent. I USA uppges inciden- sen av accreta vara mellan 1 per 2500 till 1 per 533 förlossningar (19). Risken för accreta ökar efter varje sectio även om placenta inte ligger över den tidigare hysterotomin. Risken är 5 gånger högre om placenta ligger över hysterotomin. Vid samtidig previa och tidigare sectio ökar risken för accreta dramatiskt (figur 1). Placenta previa med eller utan accreta är idag den vanligaste indikationen och står för 45 procent av alla peripartala hysterektomier (20).

Accreta kan indelas i olika stadier, accreta (80 procent) med ytlig inväxt i myometriet, increta (15 procent) med djupinväxt av trophoblaster i myometriet och percreta (5 procent) med växt av trofoblastvävnad genom hela myometriet med överväxt på när- liggande organ som urinblåsa och tarm. Ofta används bara indelningen placenta accreta och percreta. Diagnos ställs med ultraljud och färg- doppler samt ibland med magnetkamera vid bakväggspacenta eller vid behov att avgöra djupinväxt.

Vid misstanke på placenta accreta planeras elektivt sectio och patienten informeras om

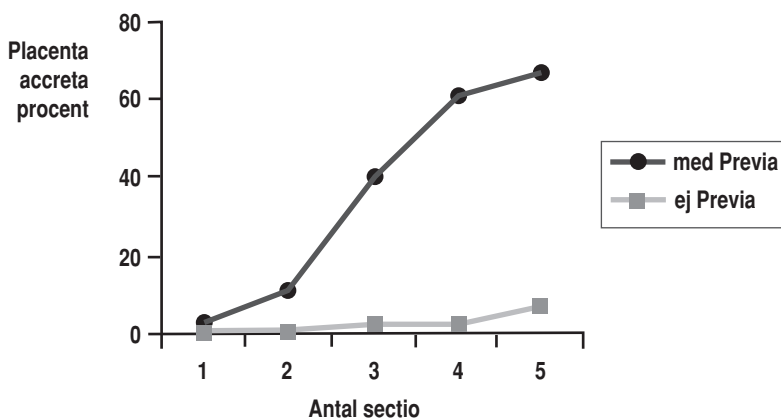
risken för hysterektomi. Förlossningen plane- ras av ett multidisciplinärt team bestående av operativt erfaren obstetrik, kärkirurg, uro- log, anesthesiolog, radiolog och koagulations- specialist. I förberedelsen inför sectio övervägs uretärkatetrar, preoperativt inlagda katetrar i arteria iliaca-uterina med möjlighet till radio- logisk intervention och eventuellt cellsaver (se senare i detta kapitel). Vid sectio är det viktigt att undvika incision i placenta, vilket oftast innebär fundusincision. Om inte placenta lossnar spontant eller lätt efter ett kort drag i navelsträngen rekommenderas att denna kvarl- ämnas i uterus. Fortsatt handläggning består av hysterektomi med placenta in utero alter- nativt selektiv resektion och konservativ behandling med metotrexat. Det senare är omdiskuterat och risken för efterföljande kom- plikationer i form av smärtor, blödning och allvarlig infektion är stor. Hysterektomi får ofta utföras i ett senare skede.

Profylax mot stor postpartum blödning

Före partus

Redan på MVC tillfrågas den gravida kvinnan om blödningsbenägenhet. Vid anamnes på blödningsbenägenhet eller tidigare onormal postpartumblödning utreds detta i god tid före

Figur 1. Risk för placenta accreta vid upprepade sectio.



beräknad partus. Risken för recidiv av stor postpartumblödning är 8-10 procent (21). Obehandlad hypothyreos medför en ökad risk för förvärvad brist på von Willebrand faktor och postpartumblödning (22). För utredning se faktaruta 2. Vid hemostasrubbnings följts kvinnans hemostas under graviditeten beroende på avvikelse vid utredning och behandlingsplan för åtgärder vid blödning och förlossning görs tidigt i graviditeten. Hemostasen optimeras före partus.

Vid tidigare sectio och lågt sittande placenta i aktuell graviditet skall riskbedömning för placenta accreta göras.

Vid obstetriska komplikationer

Vid obstetriska komplikationer med hemostasrubbnings, till exempel HELLP är det viktigt att om möjligt korrigerar hemostasrubbnings före partus eftersom själva förlossningen ytterligare aktiverar hemostasen och ökar konsumtionen av koagulationsfaktorer och trombocyter.

Vid partus

Aktiv handläggning av förlossningens tredje skede minskar blödning och innebär behandling med läkemedel som kontraherar uterus direkt efter att barnet framfötts, kontrollerat drag i navelsträngen, tidig avnavling samt därefter tryck mot uterus (6). Detta har rapporterats minska andelen blödningar mer än 500 ml, med 60 procent jämfört med expektativ handläggning. Blödningar mer än 1000 ml minskade med 20 procent. Tidig avnavling är omdiskuterat och görs inte idag på många kliniker på grund av risk för anemi och minskade järndepåer hos barnet (23-25).

Behandling med **enbart oxytocin** (Syntocinon) vid aktiv handläggning minskar risken för blödning mer än 500 ml med 40 procent (26). Om inte sekundär värksvaghet och stimulering med oxytocin har förekommit under förlossningen har oxytocin bättre eller lika god profylaktisk effekt som metylergometrin (Metergin) eller misoprostol (Cytotec). Oxytocin ger minst biverkningar (27).

Åtgärder vid etablerad stor postpartumblödning

Första timmens åtgärder spelar stor roll för prognosen vid postpartumblödning.

Omedelbara åtgärder

Barnmorskan bedömer blödningsmängd och kvinnans tillstånd inkluderande blodtryck, puls, och allmäntillstånd. Obstetriker och anestesilog larmas vid snabb onormal blödning eller tecken på allmän påverkan hos den nyförlösta kvinnan. **Aortakompression** kan vara livräddande. I faktaruta 3 redogörs för dessa omedelbara initiala åtgärder. När orsaken till blödningen diagnostiserats vidtar medicinska och eventuella kirurgiska åtgärder. Flertalet av nedanstående åtgärder sker samtidigt men tas här upp i separata stycken.

För algoritm för handläggning och protokoll vid stor postpartumblödning se figur 2.

Provtagning för hemostas och för organfunktion görs samtidigt som andra åtgärder, se faktaruta 4. Målvärden för adekvat hemostas anges i faktaruta 5.

Medicinska åtgärder

Nedan anges läkemedel vid atoni samt fibrinolyshämmare. Övriga läkemedel tas upp under rubriken behandling av hemostasrubbnings vid stor blödning.

Oxytocin (Syntocinon) är förstahandsmedel vid atonisk postpartumblödning och ger rytmiska kontraktioner av framförallt den övre delen av uterus (28). Halveringstiden är 4 min. Rekommenderad dos är 8,3 µg (5 enheter) som långsam bolusinjektion eller 8,3-16,6 mikrogram (5-10 enheter) intramuskulärt eller som infusion i 100ml NaCl. Vid behov av ytterligare oxytocin ges 50-66,4 µg (30-40 enheter) som infusion i 500 ml NaCl med hastigheten 120ml/h. Oxytocin har en antidiuretisk effekt.

Vid oxytocin, som intravenös bolusdos, har tecken på myokardischemi med ST påverkan på EKG noterats (2,29). 16,6 µg (10 enheter) oxytocin intavenöst som bolusdos sänker medelartärblodtrycket med cirka 30mmHg.

Oxytocin skall därför ges med försiktighet som infusion till instabila patienter med lågt systoliskt blodtryck och hypovolemi.

Oxytocin skall om möjligt undvikas vid hjärtsjukdom och om nödvändigt alltid ges som infusion.

Metylergometrin (Methergin) stimulerar hela uterus till en ihållande kontraktion. Halveringstiden är 30 min och rekommenderad dos är 0,2 mg intravenöst eller intramuskulärt. Denna dos kan vid behov upprepas 4 gånger.

Kontraindikationer: Svår preeklampsi, hypertoni, lever och njurskador.

Karboprost (Prostinfenem) är ett prostaglandin F2 α -preparat, som kontraherar hela uterus. Prostinfenem ges när inte oxytocin och metylergometrin ger tillräcklig effekt. Rekommenderad dos är 0,25 mg intramuskulärt. Alternativt administrationssätt är intramural injektion enligt klinisk praxis. Detta kan upprepas 5 gånger med 20 minuters intervall.

Kontraindikation: Astma, kan orsaka svår bronkospasm.

Misoprostol (Cytotec) är ett prostaglandin E1-preparat. Det är mindre effektivt än oxytocin och metylergometrin vid postpartumblödning (1). Bästa effektiva dos och administrationssätt är oklart. Peroral tillförsel ger snabbare men kortare effekt än rektal/vaginal administration. Under narkos ges misoprostol rektalt. Rekommenderad dos är 600-1000 μ g och kan upprepas efter 2 tim.

Kontraindikation: Allergi mot misoprostol.

Tranexamsyra (Cyklokapron) är en syntetisk serinproteasinhämmare som kompetitivt hämmar aktivering av plasminogen och förhindrar att plasmin bildas. Tranexamsyra dämpar den oftast ökade fibrinolysen men ökar inte risken för tromboembolism. FDP (fibrinolytiska produkter) vid fibrinolys försämrar kontraktiliteten i myometriet. Tranexamsyra ges som en dos redan innan andra transfusioner påbörjats.

Rekommenderad dos är 2 gram intravenöst, långsamt 1 ml/minut.

Vid kvarstående diffus blödning efter substitution med blod och plasmaprodukter kan

dosen upprepas alternativt infusion ges (kontakta koagulationsspecialist).

Vid snabb intravenös tillförsel förekommer blodtrycksfall och illamående.

Kontraindikationer: Blödning i urinvägar; försiktighet vid mikrotrombotiskt syndrom och DIC.

Kirurgiska åtgärder

Vid fortsatt onormal blödning postpartum trots initial handläggning och adekvat administration av läkemedel enligt ovan är nästa steg kirurgiska åtgärder. Skillnaderna i behandlingsframgång mellan de olika metoderna är inte stora. Totalt finns vid denna rapport 46 publicerade studier med minst 5 inkluderade fall. Metodernas genomsnittliga framgång att häva blödningen och undvika hysterektomi varierar mellan 84,0- 91,7 procent (tabell 3) (30). Ballongtamponad är den minst invasiva metoden och kräver mindre resurser än de övriga och bör av den anledningen komma först.

Tabell 3. Hämmning av blödning vid kirurgiska åtgärder i samband med postpartumblödningar.

Metod	Akkumulerat mean procent	Min-max, procent
Arteriell embolisering	90.7	85.7-94.0
Ballongtamponad	84.0	77.5-88.8
Kompressionssuturer	91.7	84.9-95.5
Kärlligaturer (devaskularisering)	84.6	81.2-87.5

Manuell placentlösning och suturering

Vid kvarsittande placenta och blödning utförs manuell placentlösning.

Vid fortsatt blödning efter placentaavgång kan kvarsittande placenta-rester eller stora koagler spänna ut uterus och försämrar kontraktionen. Manuell exploration av uterus måste då utföras. Ultraljud kan ibland vara behjälpligt vid dessa misstankar.

Vaginalrift och cervixrift sutureras. Vid diffus blödning eller mindre rift kan tamponad med adrenalinlösning användas.

Ballongtamponad

Vid atoni och utebliven effekt av bimanuell uteruskompression och administrering av läkemedel kan uterus tamponeras. Detta åstadkoms genom olika intrauterina ballongkatetrar eller genom att packa uterus med varma sterila dukar. Med en kateterballong kan uterus snabbt tamponeras även utan narkos. Bakri™, Sengstaken-Blakemore™- och Rusch™-kateterna har använts i olika studier med gott resultat (30).

Katetern appliceras antingen via vagina eller via uterus vid sectio (31). Hela ballongen ska passera cervix vid införande via vagina och ballongen fylls därefter med kroppsvarm koksaltlösning upp till ca 500 ml. Katetern kan sitta intrauterint i maximalt 24 timmar. Under denna tid ges uterotonika och antibiotika-profylax rekommenderas.

För att undvika att ballongen åker ut för tidigt kan en vaginaltamponad läggas.

”Tamponade test” (32) identifierar snabbt de patienter, som behöver laparotomeras vid svår postpartumblödning. Patient med utebliven

snabb normalisering av blödning trots adekvat medicinsk behandling och intrauterint applicerad ballongkateter behöver laparotomeras.

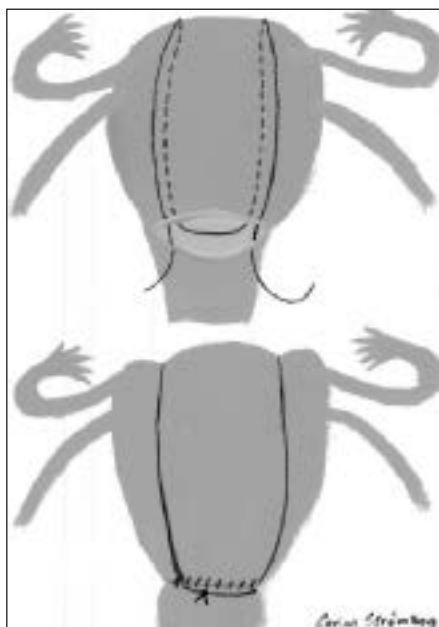
Bakri™ katetern har även kombinerats med kompressionssuturer av uterus (33) sk sandwich teknik. Rekommenderad fyllnadsvolym är då 100-200ml och att katetern tas bort redan efter 10-12 timmar.

Packning av uterus med sterila varma dukar tar längre tid, är mer smärtsamt och kan dölja ytterligare blödning längre upp i uterus. En kateter med fylld ballong döljer ingen ytterligare blödning. Vid borttagning av dukarna krävs oftast att patienten är sövd eller får annan effektiv smärtlindring, vilket inte behövs vid ballongkateter.

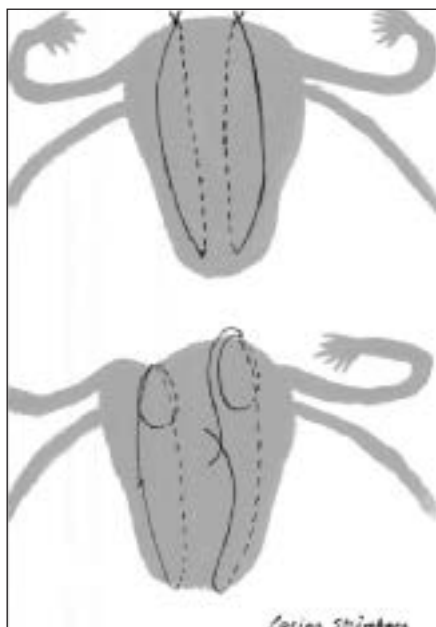
Laparotomi och kompressionssuturer

I samband med laparotomi utförs aortakompression och enligt klinisk erfarenhet kan en gummislang temporärt runt cervix strypa blodtillflödet till uterus och ge tid för mer per-

Figur 2. Beskrivning av B-Lynchsutur



Figur 3



manenta åtgärder. Christopher B Lynch var den förste som rapporterade fortlöpande sutur på uterus för att erhålla kontinuerlig kompression, se Figur 2 (34). Det finns ett antal beskrivna varianter på kompressionsuturer och därigenom har enligt en sammanställning från 2007 hysterektomi kunnat undvikas i 82 procent (35).

Modificeringar på Lynchsuturen har beskrivits där Hayman är en förenklad variant som inte förutsätter att hysterotomi gjorts och som beskrivits lika effektiv (övre bilden i figur 3) (36).

Cho beskrev multipla square suturer (37) och Marasinghe en variant som förhindrar att suturen glider av fundus och komprimerar den anteriora väggen mot den posteriora med en genomgripande sutur i fundusområdet (undre bilden i figur 3) (38).

Pyometra, synekier och Aschermans syndrom har rapporterats vid square suturer (39) och nekrosor samt suturerosioner vid B-Lynch suturer (40). Dock har efterföljande lyckade graviditeter rapporterats i flera studier av dem som behandlats med kompressionssutur (35,41).

Jämförande studier mellan val av suturteknik och typ av suturmaterial saknas.

Arbetsgruppen för denna rapport rekommenderar att man på respektive klinik väljer en av dessa olika kompressionsuturer som man i övningsituationer lär ut till kolleger och ser till att alla blir förtrogna med.

Radiologisk intervention

Genom profylaktisk ballongockkludering av kärl eller akut selektiv embolisering av arteria uterina kan blödningar behandlas (30,42). Det är viktigt att kärlligaturer inte görs före en radiologisk intervention.

Uppföljning av patienter med arteriell embolisering vid postpartumblödning har inte visat på någon påverkan på fertiliteten. Allvarliga sällsynta komplikationer är ischemiska skador på urinblåsa och glutealmuskel. Bäckenfektion har också rapporterats (43).

Kärlligaturer

Kärlligaturer kan övervägas vid utebliven effekt av kompressionsuturer och om radiologisk intervention inte är möjlig. Arteria uterina står för 90 procent av blodtillförseln till uteus medan arteria ovarica står för resterande 10 procent. Genom att stegvis ligera både arteria uterina och eventuellt arteria ovarica bilateralt har man rapporterat mycket god blödningskontroll (44,45). Ligerings av arteria iliaca interna uppges ge blödningskontroll i 40-60 procent och är ett mer komplicerat ingrepp med risk för skada på vena iliaca, arteria iliaca externa och uretär (46). Detta bör därför endast utföras av operatör med vana av bäcken och kärlkirurgi.

Hysterektomi

Hysterektomi måste tidigt övervägas om inte övriga åtgärder haft effekt.

Det är viktigt att, om möjligt, ha normaliserat - förbättrat hemostasen innan hysterektomin påbörjas.

Vid atoni utförs subtotal hysterektomi medan man vid accreta eller preavia måste överväga total hysterektomi även om detta innebär större komplikationsrisk. Hysterektomi postpartum förekommer vid 0,2-1,4 per 1000 förlossningar och är vanligare i samband med sectio (20).

Buckpackning och chockbyxa

Buckpackning görs när inga andra åtgärder får stopp på blödningen eller inför transport till annat sjukhus eller röntgen för embolisering. Vid behov av längre transport av dessa blödande patienter kan chockbyxa användas för att kraftigt minska blödningen.

Lokala hemostatika vid diffus blödning

Diffus blödning i lilla bäckenet trots normalisering av hemostasen kan bero på en ökad lokal fibrinolys. Det finns idag lokala medel att

applicera för att erhålla lokal hemostas, till exempel oxiderad cellulosaväv (Surgicel), koagulationsfaktorbaserade preparat som Tisseel eller Floseal och Tachoseal, som är en kombination av koagulationsfaktorer och koagulationsaktiverande gelatin.

Transfusionsbehandling vid stora blödningar

De vätskor som ges skall vara **kroppstempererade** för att undvika nedkylning, vilket negativt påverkar de flesta enzymsystem i kroppen inklusive koagulationen och effekten av rFVIIa (Novoseven). Det finns för- och nackdelar med både kristalloida lösningar och kolloider. Det viktiga är snabb volymersättning av blodförlusten (47). Vid preeklampsi begränsas tillförseln av stora mängder kristalloida lösningar (max 2000ml) och istället ersätts med blodprodukter.

Vid blödning postpartum mer än 1,5–2 L behövs substitution med blod, plasma och så småningom trombocyter. Studier har visat att tillförsel av erythrocyter/plasma/trombocyter i ett förhållande 4:4:1 förbättrar resultatet vid stor blödning (48).

Redan ett Hb under 90 g/L innebär en kraftig försämring av koagulationsförmågan delvis beroende på att trombocyter inte når endotelväggen på normalt sätt. Erythrocyter medverkar till att trombocyterna inte cirkulerar centralt i blodbanan.

Blod och plasmaprodukter skall ges tillsammans för att snabbt höja halten av faktorer i blodet. Samtidigt måste acidosis korrigeras till pH mer än 7.2 och patienten hållas varm vid temperatur mer än 36°C. Rekommendationer för blod-plasma produkter redovisas i faktaruta 6 och målvärden för optimal hemostas i faktaruta 5.

Behandling av hemostasrubbingar

Vanligaste anledningen till hemostasrubbing vid stor postpartumblödning är konsumtion av koagulationsfaktorer och trombocyter samt utspädning vid volymsubstitution.

Allvarliga obstetriska komplikationer som ablatio placentae, HELLP, fostervattenemboli eller septikemi kompliceras också snabbt av disseminerad intravasal koagulation (DIC). Detta innebär en ökad fibrinbildning generellt intravasalt som resulterar i organdysfunktion samtidigt med blödningar på grund av brist på trombocyter och koagulationsfaktorer inklusive fibrinogen och ökad fibrinolys.

Tromboelastografi (TEG eller Rotem) är viskoelastiska metoder som visar koagulation, delvis trombocytfunktion och fibrinolys inom 10–20 minuter se Kapitel 7. Metoden visar dock inte trombocyternas adhesion till endotel. En eventuell farmakologisk påverkan på trombocyterna vid behandling med exempelvis ASA eller andra trombocythämmare kan inte detekteras med dessa metoder. Flera studier framförligt vid lever och thoraxkirurgi har visat att användandet av TEG/Rotem minskar behov av transfusion vid stora blödningar (49). Erfarenheterna av metoden i samband med postpartumblödningar är begränsade. Metoden kan i framtiden bli ett viktigt verktyg för att mäta hemostas snabbt nära patienten vid stora blödningar.

Fibrinogen (Haemocomplettan) är idag virusinaktiverat och studier har visat att fibrinogen troligtvis är viktigare än trombocytantal vid stora blödningar. Ett rekombinant fibrinogen är under utveckling. Vid flera obstetriska komplikationer sker en snabb konsumtion och nedbrytning av fibrinogen, faktor V och faktor VIII genom plasmin. Studier har visat att tillgång till fibrinogen kan vara avgörande för resultatet vid behandling av blödningskomplikationer. Fibrinogen skall finnas lätt tillgängligt för en förlossningsavdelning idag.

rFVIIa (NovoSeven) är en rekombinant form av aktiverad faktor VII, vars indikation

är för behandling av blödning eller vid kirurgi hos patient med hemofili med antikroppar mot koagulationsfaktorer (VIII, IX), medfödd brist på FVII eller Glanzmanns trombasteni. rFVIIa har under de senaste åren även använts utanför dessa godkända indikationer vid svårbehandlade kirurgiska och obstetriska blödningar. rFVIIa verkar lokalt där en kärlskada uppstått och kommer då i kontakt med vävnadsfaktor (TF) och aktiverade trombocyter.

Komplexet FVII-TF aktiverar FIX och FX vilket i sin tur startar koagulationskaskaden. De nivåer av rFVII som uppnås vid behandling aktiverar dessutom direkt FX på ytan av aktiverade trombocyter oberoende av TF, FVIII och FIX.

Behandlingen är idag mycket dyr men även multitransfusioner och vård på intensivvårdsavdelning är kostsamt.

Rekommenderad dos är 0,1 mg/kg intravenöst. Denna dos upprepas inte.

För att få avsedd effekt krävs att trombocyter är $>50 \times 10^9/L$, fibrinogen $>1.0g/L$, pH >7.1 samt att patienten inte är hypoterm.

Antitrombinkoncentrat övervägs om antitrombinaktiviteten är <0.5 kIE/L. Vid substitution med koagulationsfaktorkoncentrat inklusive fibrinogen ökar risken för DIC och venös tromboembolism liksom risken för organdysfunktion vid dessa låga AT nivåer. Den allvarliga bristen påverkar både koagulationen och den anti-inflammatoriska effekten. Det är svårt att normalisera AT med plasma utan risk för övervätskning.

Dosering (1,0 - aktuell antitrombin aktivitet) x kroppsvikt (kg) x 100 enheter ges som intravenös infusion. Maximal infusionshastighet är 300 enheter/minut.

Desmopressin (Octostim) ges vid blödning hos en del blödarsjuka patienter med von Willebrands sjukdom och trombocytopenier.

Octostim kan ha effekt vid uremi, levercirrhos, eller läkemedelsinducerad trombocytopeni på grund av exempelvis medicineringsmedel ASA. För dosering se FASS. Detta läkemedel har en **antidiuretisk effekt** och risk finns för **vattenintoxikation**. Medlet verkar inte vid uttalad trombocytopeni.

Cell-Salvage

Autolog transfusion med "Cell-Saving" teknik har använts i samband med obstetriska blödningar. Fördelarna är minskat transfusionsbehov, minskad infektionsrisk och i sin förlängning minskat lagringsbehov av blod. Det finns idag filter, som till stor del tar bort fosterceller och andra beståndsdelar från amnion, leukocyfilter (ex LeucoGuard RS) för att minska risken för fostervattenemboli och immuniseringsreaktioner. Separat sug för fostervatten används. Några säkra fall med fostervattenembolier har hittills inte rapporterats i samband med Cell-Saver teknik (50). Det återförda blodet har låg halt av trombocyter och koagulationsfaktorer och består huvudsakligen av erythrocyter. Kontroll av hemostasen behövs när denna teknik används.

CellSalvage accepteras oftast av Jehovas vittne.

Trombosprofylax

Då blödningen är under kontroll är det viktigt att trombosprofylax insätts så snart som möjligt. Trombosprofylax inleds med låg dos lågmolekylärt heparin, exempelvis Fragmin 2500 enheter x 1-2 eller Innohep 50-75 IE/kg x 1 efter 6-12 timmars observationstid med stabilt Hb och normalisering av hemostasen.

Sekundär postpartumblödning

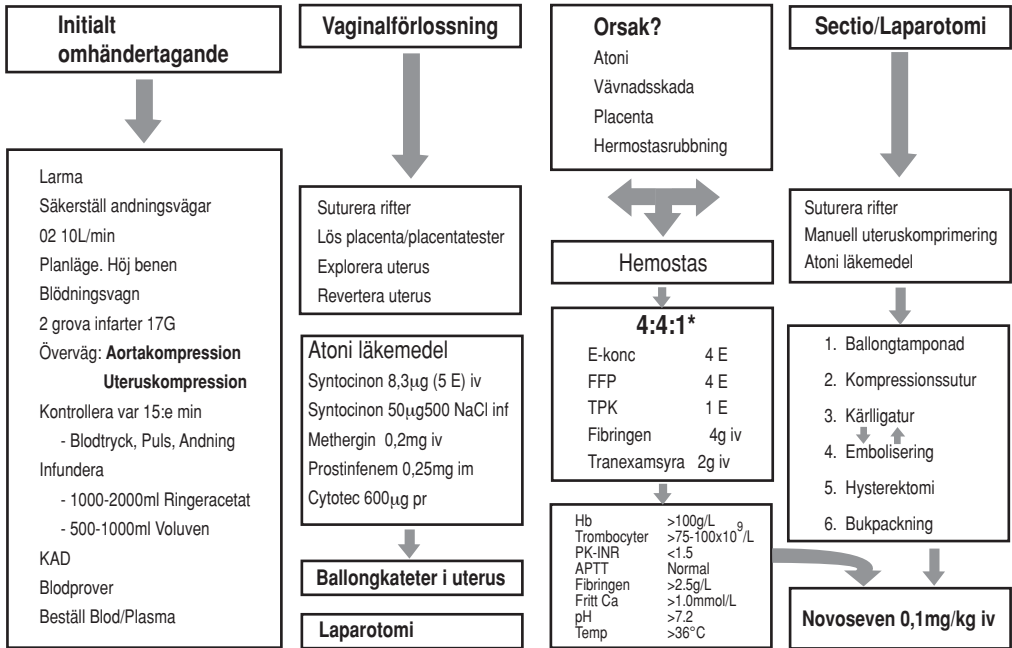
Vid patologiska blödningar efter de första 24 timmarna upptill 6-12 veckor efter förlossningen beror dessa vanligen på placentarester eller retinerade hinnor. Infektion förekommer med och utan blödningar. Det är ur hemostasynpunkt viktigt att beakta att kvinnor med blödningsbenägenhet, till exempel trombocytopenier, von Willebrands sjukdom eller specifik brist på enskilda koagulationsfaktorer ofta uppträder med sekundära blödningar.

Vid bärarskap av hemofili A och vid mild och måttlig form av von Willebrands sjukdom kan en låg nivå av faktor VIII respektive von

Willebrand faktor stiga under graviditeten, vilket gör att det inte innebär några problem precis vid förlossningen. Postpartum sjunker von Willebrand faktor och faktor VIII snabbt då östrogennivån sjunker. Dessa kvinnor drabbas då av blödningar efter hemgång från BB. För att undvika sekundära blödningar hos

dessa kvinnor ges i första hand fibrinolyshämmare tranexamsyra (Cyklokapron) ungefär 2 veckor postpartum. Vid svår von Willebrands sjukdom och mycket låg halt av faktor VIII kan det vara nödvändigt med faktorkoncentrat, som ges i samråd med koagulationsspecialist.

Massiv blödning



* Emergency Transfusion Package

FAKTARUTA 1
Risikfaktorer (OR) för stor postpartumblödning

Antentalt kända med mycket hög risk	<i>OR</i> <i>(approximerad)</i>
Placenta accreta + previa + sectio	24
Ablatio placenta	13
Placenta previa	3,3 ^x -12
Flerbörd	5
Hypertoni/Preeklampsi	1,7 ^x -4
<hr/>	
Antentalt kända med hög risk	
Tidigare postpartumblödning	3
Obesitas, BMI>35	2
Fetal makrosomi	2
Polyhydramnion	2 ^x
Antikoagulatiabehandling	4
Äggdonation	x
Ålder >40års ålder	1,4 ^x
Asiatisk etnicitet	2
<hr/>	
Uppstående i samband med förlossningen	
Placentarettention	3,5 ^x -5
Sectio akut/elektivt	4/2
Episiotomi	5
Instrumentell vaginal förlossning	2-2,4 ^x
Induktion av förlossning	1,4 ^x -2
Förlängt utdrivningsskede	2-3,4 ^x
Feber under förlossning	2
Generell anestesi kontra regional anestesi vid sectio	8,15 ^{xxx}

(OR för blödning >500ml förutom x = >1000ml, xx = risk 12%,
xxx = riskökning vid generell anestesi och sectio (51).

FAKTARUTA 2

Utredning vid tidigare stor postpartumblödning och/eller misstänkt ökad blödningsbenägenhet

Anamnes avseende

blödningskomplikation

Menorraghier av oklar genes,

hematom, tandextraktioner

Tidigare operationer och

förlossningar

Hereditet

Laboratorieanalyser

APTT, PK, (INR), TPK

Remiss till koagulationsspecialist så snart som möjligt vid positiv blödningsanamnes enligt ovan med eller utan patologiska prover.

Planering av partus, puerperium och åtgärder för barnet

FAKTARUTA 3

Omedelbara åtgärder vid stor postpartumblödning

Initialt omhändertagande

Larma (obstetriker, extra barnmorska, anesthesiolog)

Säkerställ andningsvägar och cirkulation (ABC)

Syrgas 10 L/min

Höj patientens ben

Kontroll av blodtryck, puls och allmäntillstånd

Överväg aortakompression

Två grova intravenösa infarter

Infundera **kroppsvarm** kristalloid vätska, Ringer-Acetat 1000 – 2000 ml

Töm urinblåsan – KAD

Om en blödningsvagn finns hämtas denna

Ge Oxytocin 5 – 10 E intravenöst/intramuskulärt vid behov. Kan upprepas

Utvärdera blödningsorsak

Tag blodprover. Bastest. I övrigt se faktaruta 4. Upprepas varannan till var fjärde timme om blödningsorsaken fortsätter

Håll patienten varm

Utse någon att dokumentera händelseförlopp och åtgärder enligt protokoll

Åtgärder vid fortsatt blödning

Aortakompression/bimanuell uterus-kompression

Beställ blod/plasma/trombocyter

Utförskaffa placenta/placentarester/koagler från uterus och vagina

Uteruskompression (bimanuell)

Ballongtamponad

Vaginal tamponad

Eventuellt chockbyxa

FAKTARUTA 4**Provtagning för hemostas och organfunktion vid stor blödning****Provtagning vid massiv blödning:**

Hb	S-Na
TPK	S-K
PK(INR)	Kreatinin
APTT	ALAT
Fibrinogen	S-Ca(fritt)
Antitrombin	Blodgas inkl pH
D-Dimer	

Temperatur

Tromboelastografi (TEG/Rotem) om möjligt

Provtagning upprepas var 2-4 timme

FAKTARUTA 5**Målvärden för hemostasvariabler vid stor blödning**

Hb	>100 g/L
TPK	>75 – 100 x 10 ⁹ /L
PK(INR)	<1.5
APTT	Normal
Fibrinogen	>2.5 g/L
Fritt Ca	>1.0 mmol/L
pH	>7.2
Temp	>36°C

FAKTARUTA 6**Behandling vid stora blödningar****Cyklokapron 2g långsamt i.v.**

E-konc/plasma/trombocyt koncentrat ges i förhållandet 4:4:1 (emergency transfusion package).

Fibrinogenkoncentrat 4g ges om indikation på lågt fibrinogen < 2 – 2.5 g/L föreligger. Det går inte att med plasma höja fibrinogennivån vid dessa värden utan risk för övervätskning.**Ca²⁺** tillförs 10 ml efter kontroll av temperatur, pH och fritt Ca²⁺.**Observera** att alla komponenter ges samtidigt för att erhålla god effekt.

Behandlingen följs om möjligt med respektive bed-side metodik på aktuell klinik.

Novoseven övervägs om ovan nämnda åtgärder inte resulterat i minskad blödning.**Novoseven** ges **0.1 mg/kg kroppsvikt intravenöst som bolusdos på 2 – 3 min.** Om då ingen effekt trots att allt ovan givits och pH och temp är enligt rekommendation är det inte lönt att upprepa. **För optimal effekt av Novoseven se målvärden i faktaruta 5.****Antitrombinkoncentrat** övervägs vid antitrombinaktivitet < 0.5 KIE/L trots transfundering med plasma. Dosering (1.0 – aktuell antitrombinaktivitet) x kroppsvikt (kg) x 100 E ges som intravenös infusion. Maxhastighet 300 E/min.**Octostim** kan ha effekt vid uremi, levercirrhos eller läkemedelsinducerad trombocytopeni.

Referenser

- Mousa HA, Alfirez Z. Treatment for primary postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 24;1:CD003249. Review.
- Lewis, G (ed). *The Confidential Enquiry into Maternal and Child Health (CEMACH). Saving Mothers' Lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer - 2003-2005. The Seventh Report on Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom*. London, 2007.
- Etuk SJ, Asuquo EE. Maternal mortality following post-partum haemorrhage in Calabar a 6-year review. *West African Journal of Medicine*. 1997; 16:165-9.
- Green top Guideline 52, Royal College of Obstetricians and Gynecologists, UK, 2009
- Knight M, Callaghan WM, Berg C, Alexander S, Bouvier-Colle MH, Ford JB, Joseph KS, Lewis G, Liston RM, Roberts CL, Oats J, Walker J. Trends in postpartum hemorrhage in high resource countries: a review and recommendations from the International Postpartum Hemorrhage Collaborative Group. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2009; 9:55
- Prendiville WJP, Elbourne D, McDonald SJ. Active versus expectant management in the third stage of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2000; 3: CD000007.
- Brace, V., Kernaghan, D., and Penney, G. Learning from adverse clinical outcomes: major obstetric haemorrhage in Scotland, 2003-2005. *BJOG*. 2007;114:1388-96.
- Christopher B-Lynch FRCS (ed) *A Textbook of Postpartum Hemorrhage* by FRCOG, p 36, Sapiens Publishing, UK, 2006.
- Jansen AJ, van Rhenen DJ, Steegers EA, Duvekot JJ. Postpartum haemorrhage and transfusion of blood and blood components. *Obstet Gynecol Surv*. 2005;60:663-71.
- Bais JM, Eskes M, Pel M, Bonsel GJ, Bleker OP. Postpartum haemorrhage in nulliparous women: incidence and risk factors in low and high risk women. A Dutch population-based cohort study on standard (> or = 500 mL) and severe (> or = 1000 mL) postpartum haemorrhage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004;115:166-72.
- Glover P. Blood losses at delivery: how accurate is your estimation? *Aust J Midwifery*. 2003;16:21-4.
- Stafford I, Dildy GA, Clark SL, Belfort MA. Visually estimated and calculated blood loss in vaginal and cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199:519.1-7.
- Larsson C, Saltvedt S, Wilkund I, Pahlen S, Andolf E. Estimation of blood loss after cesarean section and vaginal delivery has low validity with a tendency to exaggeration. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2006;85:1448-52.
- Sheiner E, Sarid L, Levy A, Seidman DS, Hallak M. Obstetric risk factors and outcome of pregnancies complicated with early postpartum hemorrhage: a population-based study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2005;18 (3):149-54.
- Abdalla, H. I., Billett, A., Kan, A. K. S., Baig, S., Wren, M., Korea, L. and Studd, J. W. W., Obstetric outcome in 232 ovum donation pregnancies. *BJOG*. 1998; 105: 332-7.
- Kieser KE, Baskett TF. A 10-year population-based study of uterine rupture. *Obstet Gynecol*. 2002;100:749-53.
- Smith GC, Pell JP, Pasupathy D, Dobbie R. Factors predisposing to perinatal death related to uterine rupture during attempted vaginal birth after caesarean section: retrospective cohort study. *BMJ* 2004;329:375-7.
- Poma PA. Recognizing postpartum uterine inversion. *Contemporary Ob/Gyn*. 1996; 41 (6):55-63.
- Silver RM, Landon MB, Rouse DJ, Leveno KJ, Spong CY, Thom EA, et al. Maternal morbidity associated with multiple repeat cesarean deliveries. *Obstet Gynecol*. 2006;107:1226-32.
- Rossi AC, Lee RH, Chmait RH. Emergency postpartum hysterectomy for uncontrolled postpartum bleeding: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2010;115:637-44.
- Bonnar, J. Massive obstetric haemorrhage. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2000; 14:1-18.
- Michiels JJ, Schroyens W, Berneman Z, van der Planken M. Acquired von Willebrand syndrome type 1 in hypothyroidism: reversal after treatment with thyroxine. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2001;7: 113-5.
- Ceriani Cernadas JM, Carroli G, Pellegrini L, Otano L, Ferreira M, Ricci C, et al. The effect of timing of cord clamping on neonatal venous hematocrit values and clinical outcome at term: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2006;117:e779-86.
- van Rheenen P, Brabin BJ. Late umbilical cord-clamping as an intervention for reducing iron deficiency anaemia in term infants in developing and industrialised countries: a systematic review. *Ann Trop Paediatr*. 2004;24:3-16.
- Rabe H, Reynolds G, Diaz-Rossello J. Early versus delayed umbilical cord clamping in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;4:CD003248.
- Nordstrom L, Fogelstam K, Fridman G, Larsson A, Rydhstroem H. Routine oxytocin in the third stage of labour: a placebo controlled randomised trial. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997;104:781-6.
- McDonald SJ, Abbott JM, Higgins SP. Prophylactic ergometrine-oxytocin versus oxytocin for the third stage of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2004;1: CD000201.

28. Blanks AM, Thornton S. The role of oxytocin in parturition. *BJOG*. 2003;110(suppl 20):46-51.
29. Svanström M. C. et al Signs of myocardial ischaemia after injection of oxytocin: a randomized double-blind comparison of oxytocin and methylergometrine during Caesarean section. *Br. J. Anaesth*. 2008; 100:683-9.
30. Doumouchtsis Stergios K; Papageorghiou Aris T; Arulkumaran Sabaratnam Systematic review of conservative management of postpartum hemorrhage: what to do when medical treatment fails. *Obstetrical & gynecological survey*. 2007;62:540-7.
31. Bakri YN , et al. Tamponade-balloon for obstetrical bleeding. *Int J. Gynecol. Obstet*.2001;74:139-142
32. Condous GS, Arulkumaran S, Symonds I, Chapman R , Sinha A, Razvi K. The "tamponade test" in the management of massive postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol*. 2003;101:767-72.
33. Nelson WL, John M. O'Brien. The uterine sandwich for persistent uterine atony: combining the B-Lynch compressionsuture and an intrauterine Bakri balloon. *Am J Obstet Gynecol*. 2007 ;196(5):e9-10.
34. B-Lynch C, Coker A, Lawal AH, Abu J, Cowen MJ. The B-Lynch surgical technique for the control of massive postpartum haemorrhage: An alternative to hysterectomy? Five cases reported. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997; 104: 372-375.
35. Baskett TF. Uterine compression sutures for postpartum hemorrhage: Efficacy, morbidity, and subsequent pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2007; 110: 68-71.
36. Hayman R, Arulkumaran S, Steer P. Uterine compression sutures: surgical management of postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol*. 2002;99:502-6.
37. Cho JH, Jun HS, Lee CN. Hemostatic suturing technique for uterine bleeding during caesarean delivery. *Obstet Gynecol*. 2000; 96:129 - 131.
38. Marasinghe JP, Condous G Uterine compression sutures for post-partum bleeding with atony; modification of the B-Lynch suture. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2009;49:67-70.
39. Wu HH, Yeh GP. Uterine cavity synechiae after hemostatic square suturing technique. *Obstet Gynecol*. 2005;105:1176-8.
40. Treloar EJ, Anderson RS, Andrews HS, Bailey JL. Uterine necrosis following B-Lynch suture for primary postpartum haemorrhage. *BJOG*. 2006;113: 486-8.
41. Api M, Api O, Yayla M; Fertility after B-Lynch suture and hypogastric artery ligation. *Fertil Steril*. 2005;84:509.
42. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists.. The Role of Emergency and Elective Interventional Radiology in Postpartum Haemorrhage. Good practice No 6, 2007.
43. Badaway SZA, Etman A, Singh M, Murphy K, Mayelli T, Philadelphia M. Uterine artery embolization: The role in obstetrics and gynecology. *J Clin Imag*. 2001; 25: 288-95.
44. AbdRabbo SA. Stepwise uterine devascularisation. A novel technique for management of uncontrollable postpartum hemorrhage with preservation of the uterus. *Am J Obstet Gynecol*.1994;171:694-700.
45. Salvat J et al Vascular ligation for severe obstetrical hemorrhage: review of the literature. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2002; Nov;31(7):629-39.
46. Joshi VM, Otiv SR, Majumder R, Nikam YA, Shrivastava M. Internal iliac artery ligation for arresting postpartum haemorrhage. *BJOG*. 2007;114: 356-61.
47. Finfer, S., Bellomo, R., Boyce, N., French, J., Myburgh, J., and Norton, R. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med*. 2004;350:2247-56.
48. Berntorp E (ed.) Hemostas vid allvarlig blödning. Vårdprogram utarbetat av arbetsgrupp inom Svenska Sällskapet för Trombos och Hemostas (SSTH), 2010.
49. Luddington R J. Thrombelastography/thromboelastometry. *Clin Lab Haematol*. 2005;27:81-90.
50. Allam J, Cox M, Yentis SM. Cell salvage in obstetrics. *Int J Obstet Anesth*. 2008 Jan;17:37-45.
51. Chang CC, Wang IT, Chen YH, Lin HC. Anesthetic management as a risk factor for postpartum hemorrhage after cesarean deliveries. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Nov;205(5):462.e1-7.

9. Trombocytopeni under graviditet

Gisela Wegnelius och Eleonor Tiblad

Maternell trombocytopeni förekommer vid 7 procent av alla graviditeter. Definitionen av trombocytopeni i internationella studier anges vanligen till ett trombocytvärde $<150 \times 10^9/L$, men i Sverige har idag många laboratorier $165 \times 10^9/L$ som lägre normalgräns. Den vanligaste formen är graviditetsutlöst trombocytopeni som är en mild form med trombocytvärden (TPK) oftast $>110 \times 10^9/L$ och förekommer vid 6 procent av alla graviditeter (1). Andra orsaker till trombocytopeni under graviditet är preeklampsi, B-12-brist, dissimilerad intravasal koagulation (DIC), hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS), human immundeficiency virus (HIV), andra infektioner, läkemedel, systemisk lupus erytematosus (SLE), malignitet, antifosfolipidsyndrom (APS), heparininducerad trombocytopeni (HIT) och idiopatisk trombocytopen purpura (ITP). Vid oklar isolerad trombocytopeni (TPK $<100 \times 10^9/L$) bör utredning övervägas avseende hematologisk malignitet, aplastisk anemi, ITP och TTP. Utredning görs i samarbete med hematolog. Utredningen kompletteras i första hand med hemoglobin, totalt antal leukocyter och differentialräkning av leukocyter (faktaruta 1). Isolerad trombocytopeni kan också ses vid SLE.

Graviditetsutlöst trombocytopeni

Graviditetsutlöst trombocytopeni definieras som en trombocytnivå mellan 70 och $150 \times 10^9/L$ upptäckt av en tillfällighet hos en gravid, frisk kvinna utan andra tillstånd som kan ge upphov till trombocytopeni. Trombocytantalet bör kontrolleras varje till var tredje vecka beroende på trombocytnivån och gravi-

ditetslängden. Kvinnan bör informeras om att trombocytvärdet bör vara $>100 \times 10^9/L$ för att hon ska få ryggbedövning vid förlossningen. Trombocytvärdet bör kontrolleras vid inkomsten till förlossningen. Trombocytantalet återgår till normala värden inom två månader postpartum.

Idiopatisk trombocytopen purpura – ITP

ITP är en autoimmun sjukdom som vanligen debuterar mellan 15 och 40 års ålder och drabbar kvinnor tre gånger mer frekvent än män. Incidensen anses vara omkring 2 per 1000 graviditeter (2). Diagnosen baseras på långvarig trombocytopeni (längre än 6 månader), och uteslutande av andra sjukdomar, som kan ge trombocytopeni (se kapitlet 7). Diagnosen är en uteslutningsdiagnos och vid benmärgspunktion ses normalt eller ökat antal megakaryocyter. Autoantikroppar riktade mot trombocyter orsakar ökad nedbrytning av trombocyter i det reticulo-endoteliala systemet, i synnerhet i mjälten, samt ökad perifer destruktionsreaktion. Vid låga trombocytvärden ges behandlingen med intravenöst immunglobulin eller prednisolon. Om svår trombocytopeni kvarstår trots denna behandling utförs splenektomi vilket vanligen leder till att kvinnans trombocytantal (TPK) återgår till normala värden ($150 - 400 \times 10^9/L$).

Autoantikroppar vid ITP

Om kvinnan blivit splenektomerad får hon ofta normala trombocytnivåer men cirkule-

rande maternella autoantikroppar kan finnas kvar. Dessa kan passera placenta och i sällsynta fall orsaka fetal trombocytopeni men oftare neonatal trombocytopeni. Endast en undersökning har visat att närvaro av maternella trombocytantikroppar kan prognostisera blödningsrisken för det nyfödda barnet, men detta samband har inte kunnat visas i andra studier (3-5).

Antikropparna vid ITP är av IgG-typ och binds till trombocyternas ytantigen. Antikropparna kan påvisas med MAIPA-test (monoclonal antibody immobilization of platelet antigens). Detta bygger på att trombocytantigen binds till monoklonala antikroppar. Sensitiviteten för MAIPA anges till 49 procent och specificiteten till 78 procent (6). Detta innebär att många ITP-patienter får falskt negativa testresultat och för att ställa diagnosen ITP krävs inte heller att trombocytantikroppar kan påvisas. Mätmetoder för trombocytantikroppar och dess betydelse har beskrivits (7). I kliniken har man ingen hjälp av att mäta autoantikroppar vid ITP.

Fostrets och det nyfödda barnets trombocytvärden vid maternell ITP

Det saknas korrelation mellan moderns och det nyfödda barnets trombocytvärden (1). Det har tidigare antagits att ett foster med trombocytopeni skulle löpa ökad risk för allvarlig blödningskomplikation, speciellt intrakraniell blödning, vid vaginal förlossning (8).

Behandling av modern med intravenöst immunglobulin eller kortikosteroider i slutet av graviditeten har inte kunnat förebygga trombocytopeni hos barnet (2,9). Tidigare har man bestämt fostrets trombocytvärde före förlossningen med hjälp av ultraljudsledd cordocentes (PUBS = percutaneous umbilical blood sampling) i sen graviditet för att därefter kunna planera kejsarsnitt för dem som hade lågt trombocytvärde i navelsträngsprovot (10,11). Frekvensen av komplikationer relaterade till själva provtagningen vid PUBS varierar i olika studier. Data rapporterade gällande cordocentes på gravida kvinnor med ITP från 224 fos-

ter i nio publicerade studier gav en sammanlaggen komplikationsfrekvens på 5 procent. Andelen foster i dessa studier med TPK $<50 \times 10^9/L$ i navelsträngen var 7 procent (12). I en översiktsartikel fastslogs att risken för fetal komplikation vid cordocentes var större än vinsten eftersom perinatal intrakraniell blödning är en sällsynt komplikation vid ITP hos modern och därför rekommenderas inte cordocentes för mätning av fostrets trombocytantal (2).

Många har dock visat att den största risken för trombocytopeni uppstår under de första dagarna efter födelsen, men kan vara fördröjd upp till någon vecka (8,11,13). De flesta nyfödda barn har trombocytvärden $>100 \times 10^9/L$ strax efter födelsen, vare sig modern är splenektomerad eller ej. I den svenska studien av 15 splenektomerade kvinnor med ITP sjönk trombocytvärdet hos sex (40 procent) av barnen till under $40 \times 10^9/L$ efter det första levnadsdygnet (12). I en retrospektiv genomgång av 119 graviditeter fann man att hos mödrar med ITP och fler än en graviditet låg det senare födda barnets trombocytvärden vid födelsen på samma nivå som hos det tidigare födda (14). Det är viktigt att följa trombocytvärdet hos nyfödda barn till mödrar med ITP under de första levnadsdagarna, eftersom barnen kan få allvarlig neonatal trombocytopeni som kan kräva behandling.

Handläggning under graviditeten av kvinnor med ITP

Den gravida kvinnan med ITP handläggs av obstetrikern i samarbete med hematolog och neonatolog/barnläkare. Kvinnan har vanligen fått diagnosen ITP före graviditeten och kan även vara splenektomerad. Behandlingen av ITP med splenektomi kan ha skett flera år före den graviditet och förlossning som ska handläggas, och där blödningsproblem inte längre är aktuella för kvinnan. Efter splenektomi är trombocytantalet vanligen normalt. Trombocytvärdet hos kvinnor med ITP kan sjunka under graviditeten och bör följas regelbundet - se vårdprogram i slutet av detta kapitel. En

patient med ITP och trombocytopeni har ”unga” cirkulerande trombocyter som har hög blodstillande kompetens. Allvarliga spontana blödningar vid ITP är ovanligt om trombocytnivåerna ligger över $10 \times 10^9/L$ och blödning vid kirurgi eller förlossning är ovanligt om trombocytnivån ligger över $50 \times 10^9/L$.

Under graviditeten bör trombocytnivåer över $50 \times 10^9/L$ eftersträvas och inför förlossningen helst över $100 \times 10^9/L$. Om behandling blir aktuell ska denna ges i samråd med hematolog.

Behandling ges i första hand med intravenöst immunglobulin $0,4 \text{ g/kg/d}$ i minst 3 dagar alternativt $0,8 - 1 \text{ g/kg/d}$ i 1-2 dagar. Denna behandling har en snabbt insättande effekt men är dyrbar. Biverkningarna är lätt feber och ryggvärk. Alternativ behandling är prednisolon i dosen 1 mg/kg/d i minst 7-10 dagar. Denna behandling har långsamt insättande effekt. Den har många biverkningar såsom hypertoni och förhöjt blodsocker hos modern. Plasmaferes för att reducera mängden trombocytantikroppar finns beskrivet hos enstaka patienter med mycket låga trombocytvärden ($<10 \times 10^9/L$), vilka inte förbättrats trots behandling med både intravenöst immunglobulin och prednisolon (15,16). Ett sista alternativ som måste övervägas för patienter, som inte svarat på medicinsk behandling, är splenektomi på vitalindikation för modern. Ett fåtal fall av splenektomi under pågående graviditet finns rapporterade i litteraturen (1,17). Kvinnor med ITP skall under graviditeten informeras om möjligheten att trombocyterna hos hennes nyfödda barn kan sjunka till så låga nivåer att behandling av barnet kan bli aktuellt.

Handläggning inför och vid förlossningen vid ITP

Blödningsskomplikationer hos barnet har inte visats vara relaterade till förlossningssättet och därför bör planerade kejsarsnitt utföras enbart på gängse obstetriska indikationer. Mödrar med ITP och mycket låga trombocytnivåer löper en ökad risk för blödning i samband med

förlossningen, vare sig denna sker vaginalt eller med kejsarsnitt. Inför förlossningen eftersträvas en trombocytnivå på minst $100 \times 10^9/L$. Därmed minskar risken för blödningsskomplikation och det anses vara den lägsta gränsen för att det ska vara lämpligt att anlägga epiduralanestesi. Spinalanestesi kan läggas om trombocytnivån är minst $80 \times 10^9/L$ enligt riktlinjer från Svensk Förening för anestesi och intensivvård (SFOAI) – se Addendum.

Den trombocythöjande behandlingen sker med intravenöst immunglobulin ett par dagar före förlossningen. Om behandling med prednisolon väljs måste denna startas två veckor före väntad förlossning. Induktion av förlossningen planeras när önskad trombocytnivå är uppnådd.

Vid blödning eller blödningstendens i samband med förlossningen kan det bli aktuellt att ge fibrinolyshämmare såsom tranexamsyra (Cyklokäpron). Vid livshotande blödning eller $TPK < 50 \times 10^9/L$ strax före vaginal förlossning eller kejsarsnitt ges transfusion med trombocyter. Effekten förväntas kvarstå endast någon timme eftersom denna patientgrupp har snabb nedbrytning av trombocyter. Trombocyt-koncentratet ska därför ges strax före ett planerat ingrepp med blödningssrisk. En allvarlig biverkning efter tillförsel av trombocyt-koncentrat kan vara lungfunktionsstörning hos modern och aktivering av trombocytantikroppar.

Frekvensen intrakraniell blödning vid förlossningen hos barn till mödrar med ITP kan inte anges, då endast enstaka fall finns beskrivna. I en artikel redovisades utfallet för 601 barn till mödrar med ITP och sex barn hade intrakraniell blödning av vilka två var födda med kejsarsnitt (18). Det finns inga publicerade rapporter gällande blödningssrisk på grund av skalpelektrod, skalpblodprov eller instrumentell vaginal förlossning. Det kan inte uteslutas att barnen till mödrar med ITP har trombocytopeni. Långvarig förlossning och medelhög instrumentell extraktion av barnet bör undvikas.

Fetal neonatal alloimmun trombocytopeni – FNAIT

Vid fetal neonatal alloimmun trombocytopeni får en frisk mor med normalt antal trombocyter ett barn med trombocytopeni, som kan vara svår. Modern har immuniserats under graviditeten och bildat alloantikroppar av IgG-typ mot trombocyt-specifikt HPA-antigen (human platelet antigen) som fostret har ärvt från fadern. HPA-antikropparna från modern kan passera placenta och destruera fostrets trombocyter vilket kan leda till fetal och/eller neonatal trombocytopeni. Likheter finns med Rh-immunisering men en viktig skillnad är att 50 procent av immuniseringarna vid FNAIT uppstår redan under första graviditeten och screening förekommer inte i Sverige.

Föräldrarna bör utredas med typning av trombocyter vid misstänkt FNAIT

HPA-1a-antigenet finns hos 97,5 procent av den kaukasiska befolkningen. Omkring 2,5 procent av gravida kvinnor är vid trombocyt-typning HPA-1a-negativa (= HPA-1b/1b) och kan utveckla immunisering. FNAIT anses uppstå vid 1:1100 – 1500 graviditeter och det är den vanligaste orsaken till allvarlig trombocytopeni hos fullgångna barn. Detta är ett underdiagnostiserat tillstånd sannolikt på grund av bristande kunskaper och stor variation av de nyfödda barnens symtom (19). Allvarlig fetal eller neonatal trombocytopeni med blödningsrisk föreligger om trombocyttalet är $<50 \times 10^9/L$. De kan vara symptomfria eller visa tecken på blödningsrubbing i form av petekier eller allvarligare symtom såsom gastrointestinal eller intrakraniell blödning (ICH). Risken för ICH uppges vara 10-20 procent varav hälften sker under fostertiden (20). FNAIT kan också leda till intrauterin fosterdöd orsakad av blödning. Om ett barn föds med allvarlig trombocytopeni utan specifik orsak alternativt om ett dödfött barn eller fos-

ter har tecken på svår blödning ska diagnosen FNAIT övervägas.

Båda föräldrarna och barnet bör utredas med typning av trombocyter och modern ska dessutom testas för förekomst av HPA-antikroppar. Sensitivitet och specificitet är hög avseende anti-HPA-1a immunisering. Inkompatibilitet av trombocytantigen mellan moder och foster samt påvisade HPA-1a-antikroppar hos modern ger diagnosen. Transfusionslaboratorium bör kontaktas – se faktaruta 3. Om kvinnan är immuniserad kvarstår antikropparna hela livet. Det är angeläget att ställa rätt diagnos och att föräldrarna blir utredda eftersom det är stor risk för att immunisering uppstår även under efterföljande graviditeter. Det är viktigt att göra planering inför kommande graviditet.

Handläggning under efterföljande graviditet och förlossning vid FNAIT

Om ett nyfött barn har trombocytopeni och trombocytimmunisering påvisas kan man överväga behandling av modern under kommande graviditeter. Syftet med behandling är att förebygga ICH hos barnet. Om det tidigare syskonet inte fått ICH rapporteras att 7 procent av de nyfödda får ICH vid FNAIT om modern inte behandlas. Men om det tidigare födda syskonet hade ICH uppges risken för ICH vara 79 procent utan behandling. Värdet av att följa antikroppskoncentrationer under graviditet för att förutsäga graden av fetal trombocytopeni är under utvärdering bland annat i Norge (21).

Incidensen av FNAIT är låg och optimal behandling samt handläggning under graviditet diskuteras. Därför bör dessa patienter centraliseras till ett fåtal enheter i landet, som har erfarenhet av detta tillstånd. Tidigare behandlingsstrategi med kordocentes för mätning av fostrets trombocytvärden och trombocyttransfusion har övergivits på grund av komplikationsrisken. Modern kan istället ges regelbun-

den behandling med intravenöst immunoglobulin (IVIG) under graviditeten utan att fostrets trombocyter monitoreras.

Hypotesen är att IVIG minskar den transplacentära transporten av IgG antikroppar och blockerar bindningen till receptorer på fetala trombocyter (22). Den obstetriska anamnesen avgör om behandling ska ges och när den ska inledas. Förlossnings sätt bestäms beroende på anamnes och skattad risk i varje enskilt fall. Kvinnorna ska följas under samtliga graviditeter.

Det finns idag ingen profylax mot FNAIT.

FAKTARUTA 1

Trombocytopeni förekommer vid 7 procent av alla graviditeter

Graviditetsutlöst trombocytopeni är vanligaste orsaken

Trombocyt nivån ligger då mellan 70 och 150x10⁹/L, vanligen högre än 110x10⁹/L

Förslag till utredning av trombocytopeni (TPK<100x10⁹/L) under graviditet:

TPK, CRP, Hb, LPK, diff, APTT, PK(INR), kobolamin (B-12) ALAT, kreatinin

Kardiolipin-antikroppar och lupus antikoagulans kan övervägas

FAKTARUTA 2

Hem-ARGs vårdprogram vid maternell ITP – med eller utan tidigare splenektomi
Kvinnorna informeras om att TPK-nivån kan sjunka under graviditet. Hon ska vara uppmärksam på blödningar från slemhinnor eller petechier i huden.

Kontroll under graviditeten

Trombocytnivå $>150 \times 10^9/L$ – kontroll av TPK varannan månad.

Trombocytnivå $100-150 \times 10^9/L$ – kontroll av TPK varje månad.

Trombocytnivå $50-100 \times 10^9/L$ – kontroll av TPK varannan vecka. Samarbeta med hematolog

Trombocytnivå $<50 \times 10^9/L$. Kontroll av TPK minst varje vecka. Samarbeta med hematolog.

Behandling under graviditeten

Ska övervägas om TPK $<20 \times 10^9/L$ eller vid blödningskomplikation. Trombocytnivå $>50 \times 10^9/L$ eftersträvas och inför förlossning/sectio om möjligt $>100 \times 10^9/L$.

Intravenöst immunglobulin $0,4g/kg/d$ intravenöst i 3 dagar alternativt $0,8-1g/kg/d$ i 1-(2) dagar –effekt inom 1-3 dygn och liten risk för biverkningar.

Prednisolon, $1 mg/kg/d$ i 7-10 dagar –vanligen långsamt insättande effekt och stor risk för biverkningar.

Om behandlingssvikt och TPK $<10 \times 10^9/L$ kan **splenektomi** övervägas på vitalindikation. Fibrinolyshämmare, tranexamsyra (Cyklokapron), ges förebyggande om TPK $<100 \times 10^9/L$ vid blödning.

Transfusion med trombocytkoncentrat ges vid livshotande blödning eller vid TPK $<50 \times 10^9/L$ strax före vaginal förlossning eller kejsarsnitt. Trombocyterna bryts ned snabbt på grund av cirkulerande antikroppar.

Förlossning

Tag TPK, APTT och PK-INR vid ankomsten till förlossningen.

Kejsarsnitt planeras på sedvanlig obstetrisk indikation. Blödningskomplikationer hos barnen har inte visats vara relaterade till förlossningssätt. Fetal trombocytopeni kan dock inte uteslutas. Undvik långdragen förlossning och halvhög extraktion.

EDA kan läggas om TPK $>100 \times 10^9/L$ och spinalanestesi vid TPK $>80 \times 10^9/L$.

Det nyfödda barnet

Cirkulerande autoantikroppar kan passera placenta under graviditeten och förorsaka neonatal trombocytopeni. ITP är inte ärftligt men det är viktigt att informera modern redan under graviditeten om risken för övergående trombocytopeni hos barnet. Barnläkare bör informeras under graviditeten och bedöma barnets trombocytvärden efter födelsen.

Kontrollera TPK i navelsträngsblod. Barnläkare bör bedöma barnet inom första dygnet. TPK ska följas minst 3 dagar och eventuell behandling sker med immunglobulin. Trombocytnivåerna normaliseras under barnets första månader.

Exempel på tillgängliga preparat för intravenös tillförsel av immunglobulin:

Kiovig, Gammagard, Octagam och Xepol.

FAKTARUTA 3

Fetal neonatal alloimmun trombocytopeni

Om ett barn föds med uttalad trombocytopeni, alternativt om ett foster eller dödfött barn visar tecken på inre blödning, ska diagnosen övervägas. Båda föräldrarna bör utredas.

1. Blodprov från båda föräldrarna för typning av trombocyter (var sitt EDTA-rör)
2. Blodprov från barnet för typning av trombocyter (EDTA-rör)
3. Blodprov från modern för analys av trombocytantikroppar (EDTA-rör)

Analys utförs endast vid ett laboratorium i Sverige:

TROLL (Trombocyt- och Leucocytlab)

Avdelningen för klinisk immunologi och transfusionsmedicin C2:58

Karolinska universitetssjukhuset Huddinge

141 86 Stockholm

Telefon växel: 08-58580000

Referenser

1. Burrows RF, Kelton JC. Fetal thrombocytopenia and its relation to maternal thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 1993;329:1463-6.
2. Gill KK, Kelton JG. Management of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Semin Hematol.* 2000;37:275-89.
3. Samuels P, Bussel JB, Braitman LE, et al. Estimation of the risk of thrombocytopenia in the offspring of pregnant women with presumed immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 1990;323:229-35.
4. Burrows RF, Kelton JG. Low fetal risks in pregnancies associated with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163:1147-50.
5. Cook RL, Miller RC, Katz VL, Cefalo RC. Immune thrombocytopenic purpura in pregnancy: a reappraisal of management. *Obstet Gynecol.* 1991;78:578-83.
6. Brighton T, Evans S, Castaldi P, Chesterman C, Chong B. Prospective evaluation of the clinical usefulness of an antigen-specific assay (MAIPA) in ITP and other immune thrombocytopenias. *Blood.* 1996;88:194-206.
7. Winiarski J. Measurement of platelet antibodies: where do we stand? *Acta Paediatr Suppl.* 1998;424: 51-3.
8. Jones RW, Asher MI, Rutherford CJ, Munro HM. Autoimmune (idiopathic) thrombocytopenic purpura in pregnancy and the newborn. *Br J Obstet Gynecol.* 1977;84:679-83.
9. Marti-Carvajal AJ, Peña-Martí GE, Comunián-Carrasco G. Medical treatments for idiopathic thrombocytopenic purpura during pregnancy. *Cochrane Database Syst rev.* 2009 Oct 7;(4): CD007722.
10. Kaplan C, Daffos F, Forestier F, et al. Fetal platelet counts in thrombocytopenic pregnancy. *Lancet.* 1990;336:979-82.
11. Garmel SH, Craigo SD, Morin LM, Crowley JM, D'Alton ME. The role of percutaneous umbilical blood sampling in the management of immune thrombocytopenic purpura. *Prenat Diagn.* 1995; 15:439-45.
12. Wegnelius G, Elinder G. Idiopatisk trombocytopeni under graviditet. Risken vid provtagning i navelstängen sannolikt större än vinsten. *Läkartidningen.* 2001;98:3403-9.
13. Silver RM. Management of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 1998;41:436-48.
14. Webert KE, Mittal R, Sigouin C, Heddle NM, Kelton JC. A retrospective 11-year analysis of obstetrical patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2003;102(13):4306-11.
15. Pettersson T, Riska H, Nordstrom D, Honkanen E. Plasmapheresis for idiopathic thrombocytopenic purpura unresponsive to intravenous immunoglobulin. *Eur J Haematol.* 1987;39(1):92-3.
16. Schneider KM. Plasmapheresis and immunoadsorption: different techniques and their current role in medical therapy. *Kidney Int Suppl.* 1998;64:61-5.
17. Griffiths J, Sia W, Shapiro AM, Tataryn I, Turner AR. Laparoscopic splenectomy for the treatment of refractory immune thrombocytopenia in pregnancy. *J Obstet Gynecol Can.* 2005;27(8):771-4.
18. Payne SD, Resnik R, Moore TR, Hedriana HL, Kelly TF. Maternal characteristics and risk for severe neonatal thrombocytopenia and intracranial hemorrhage in pregnancies complicated by autoimmune thrombocytopenia. *Am J Obstet Gynecol.* 1997; 177:149-55.
19. Tiblad E, Westgren M. Fetal neonatal alloimmune trombocytopeni – underdiagnostiserad komplikation. *Läkartidningen* 2005;102(3):130-32.
20. Van den Akker ESA, Oepkes D. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecology.* 2008;22:3-14.
21. Killie MK, Husebekk A, Kjeldsen-Kragh J, Skogen B. A prospective study of maternal anti-HPA 1a antibody level as a potential predictor of alloimmune thrombocytopenia in the newborn. *Haematologica.* 2008 Jun;93(6):870-7.
22. Murphy MF, Bussel JB. Advances in the management of alloimmune thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2007;136(3):366-78.

10. Blödningssjukdom hos kvinnor – handläggning under graviditet och förlossning

Margareta Holmström

Bakgrund

Under graviditet ändras kvinnans hemostas i protrombotisk riktning. Många koagulationsfaktorer stiger i koncentration under graviditeten och vissa koagulationshämmare sjunker. Inte sällan framkommer blödningsanamnes hos kvinnor under graviditeten som föranleder vidare utredning. Hörnstenen i utredningen är en noggrann blödningsanamnes som innefattar följande.

Blödningsanamnes

- Tendens till blåmärken
- Menorrhagi
- Näsblödningar
- Onormal blödning efter tandextraktion
- Onormal blödning efter operation
- Transfusionskrävande blödning vid förlossning
- Led-muskelblödning
- Ärflighet
- Blödning från magtarm-kanalen eller från urinvägar

Flera av dessa blödningssymtom är vanligt förekommande i befolkningen och behöver inte tyda på bakomliggande sjukdom. Allvarlighetsgraden i blödningssymtom hos en enskild patient får avgöra vidare utredning (1-4).

Laboratorieprover

I basal blödningsutredning ingår kontroll av blodstatus, PK, APTT, fibrinogen, VWF, RCoF akt och FVIII samt eventuellt kapillär blödningstid om denna metod används på det lokala sjukhuset.

Koagulationsprover som tas på en gravid kvinna kan vara svåra att utvärdera på grund av de förändringar som sker av koagulationsfaktorer, och man kan alltså inte helt säkert frikänna från hemostasrubbnings vid provtagning under graviditet. I sådana fall rekommenderas att utredning upprepas efter avslutad amning.

Diagnoser

De vanligaste diagnoserna som ligger bakom ökad blödningsbenägenhet hos kvinnor är så kallad trombocytfunktionsdefekter och von Willebrands sjukdom typ 1 (mild form). Utöver dessa finns ovanligare sjukdomar som von Willebrands sjukdom typ 2 och 3, samt ovanliga enskilda brister på koagulationsfaktorer (hypofibrinogenemi, FII-brist, FV-brist, FVII, FVIII, FIX, FX, FXI, FXIII-brist). I de flesta fall är dessa kvinnor kända och utredda vid någon av landets tre koagulationsmottagningar (Stockholm (Karolinska/Solna), Göteborg och Malmö).

Det är viktigt att observera att anlagsbärare för hemofili A och B kan ha en sänkt nivå av FVIII eller FIX i blodet som gör dessa

kvinnor blödningsbenägna, vilket bör beaktas och kontrolleras under graviditet inför förlossning.

Provtagning under graviditet

Kvinnor som är utredda tidigare och fått en diagnos för sin blödningsbenägenhet kontrolleras i graviditetsvecka 32 då man räknar med att koagulationsfaktorer stigit maximalt.

Kvinnor med von Willebrands sjukdom provtas avseende FVIII och VWF, RCoF akt och eventuellt kapillär blödningstid, om denna användes på det lokala sjukhuset.

Handläggning under förlossning

På basen av de prover som tas i graviditetsvecka 32 görs en plan inför förlossningen avseende vilka läkemedelsbehandling kvinnan behöver vid förlossning. Vid trombocyt-funktionsdefekter och von Willebrands sjukdom typ 1 räcker i allmänhet att ge tranexamsyra (Cyklokapron) och/eller desmopressin (Octostim). Tranexamsyra ges från värkstart eller inför kejsarsnitt i dosen 10 mg/kg x 3 intravenöst alternativt 20 mg/kg peroralt och behandlingen ska pågå en-två veckor postpartum. Desmopressin ges vanligen efter barnets födelse.

Vid svårare former av von Willebrands sjukdom eller om effekten av desmopressin är otillräcklig behövs behandling med koagulationsfaktorkoncentrat i samband med och efter förlossning.

Planering av läkemedelsbehandling görs vid Koagulationsmottagning/Koagulationscentrum och kräver ett multidisciplinärt omhändertagande av kvinnan i samråd med obstetriker och anestesilog.

I planen ska framgå hur man ställer sig till epidural-spinalanestesi. Om kvinnan uppvisar normala nivåer av FVIII och von Willebrandfaktorn i graviditetsvecka 32 finns i regel inga hinder för sådan bedövning, men annars avråds från epidural-spinalanestesi. Kvinnor som har svår form (typ III) av von Willebrands sjukdom är inte aktuella för epi-

dural-spinalanestesi då deras plasmanivåer av FVIII och von Willebrandfaktorn ej stiger under graviditet.

Referenser

1. Hemostasis and Thrombosis in Obstetrics and Gynecology. Edited by Paidas M J, Hossain N, Shamsi T S, Rodger M A, Langhoff-Roos J, Lockwood C J. Wiley Blackwell, 2010.
2. Essential Guide to Blood Coagulation. Edited by Blombäck M, Antovic J. Wiley-Blackwell, 2009.
3. Chi C, Lee CA, England A, Hingorani J, Paintsil J, Kadir RA. Obstetric analgesia and anaesthesia in women with inherited bleeding disorders. *Thromb haemost.* 2009;101(6):1104-11.
4. Demers C, Derzko C, David M, Douglas J; Society of obstetricians and Gynaecologists of Canada. Gynaecological and obstetric management of women with inherited bleeding disorders. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006;95(1):75-87.

11. Graviditet och förlossning hos kvinnor med von Willebrands sjukdom eller anlag för hemofili

Pia Petrini

Blödarsjuka orsakas av medfödd brist på eller total avsaknad av fungerande koagulationsfaktor VIII (F VIII) (hemofili A), koagulationsfaktor IX (F IX) (hemofili B) eller von Willebrandfaktorn (VWF). Hemofili A och B är könsbundet nedärvda och drabbar nästan uteslutande pojkar medan von Willebrands sjukdom är autosomt nedärvt och drabbar båda könen. Blödarsjuka kännetecknas av en benägenhet för långvariga blödningar. Blödningarna kan uppkomma till synes spontant eller efter minimalt trauma. Karakteristiskt för svårare former av blödarsjuka är att blödningarna drabbar leder och muskler. Vid framförallt von Willebrands sjukdom, men även vid hemofili förekommer slemhinneblödningar.

Hemofili A och B samt svår form av von Willebrands sjukdom är sällsynta. I Sverige finns ungefär 800 personer med dessa typer av blödarsjuka. Vården är i dag uppdelad på tre hemofilicentra: Karolinska Universitetssjukhuset/Solna, Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg och Universitetssjukhuset MAS i Malmö. Samtliga tre centra har jourverksamhet dygnet runt för rådgivning till patienter och vårdpersonal (se Appendix 2). Hemofili A drabbar ungefär 1 av 10 000 män och motsvarande siffra för hemofili B är 1 av 30 000. I drygt 50 procent av fallen finns ingen känd ärftlighet för hemofili, vilket bör beaktas vid utredning av barn med blödningsbenägenhet.

Incidensen av blödarsjuka är väsentligen lika i olika delar av världen. En ökning av incidensen har noterats i länder där blödningsprofylaktisk behandling finns sedan länge. Blödarsjuka män har i allt högre grad bildat familj och deras döttrar som obligat är anlagsbärare är de kvinnor som skall erbjudas rådgivning inför graviditet och förlossning.

Kvinnor med anlag för hemofili A eller hemofili B har ungefär 50 procent av normal halt av F VIII eller F IX. Halten kan således variera mellan 20-70 procent (0,20-0,70 IE/ml). Detta innebär att anlagsbärande kvinnor kan ha värden som vid mild hemofili och att normal faktorhalt ej utesluter att man är anlagsbärare. Flickor som är obligata eller möjliga anlagsbärare för hemofili rekommenderas därför utredning redan i förskoleåldern avseende faktornivå, medan DNA diagnostik kan vänta till tonåren om familjen så önskar. En fullständig utredning kräver tillgång till släktträdsanalys, koagulationsanalyser samt indirekt eller direkt gendiagnostik. Anlagsbärande kvinnor bör informeras om möjligheterna till prenataldiagnostik. Rådgivningen bör vara så objektiv som möjligt och bygga på kunskap om hemofili och genetik. Föräldrarna skall erhålla tillräcklig information för att kunna fatta ett självständigt beslut. Etiken förknippad med prenataldiagnostik av hemofili är särskilt svår eftersom sjukdomen idag kan behandlas framgångsrikt med regelbunden blödningsprofylax. En del kvinnor önskar pre-

nataldiagnostik även om de inte har för avsikt att avbryta graviditeten. I dessa situationer bör samma vida indikationer gälla som för andra sjukdomar där prenataldiagnostik erbjuds.

Skriftliga rekommendationer angående graviditet och förlossning utfärdas av behandlande läkare på hemofilicentrum. I dessa ingår könsbestämning av fostret via ultraljud om könet inte är känt. Analys av F VIII och/eller VWF hos kvinnor med subnormala värden rekommenderas, då dessa värden stiger under tredje trimestern varvid den gravida kvinnans värden på F VIII och VWF kan normaliseras. Efter förlossningen sjunker dessa värden åter vilket kan orsaka långdragna blödningar postpartum. I första hand rekommenderas behandling med Cyklokapron (20 mg/kg var 8:e timme peroralt) Vid behov kan även Octostim ges. Försiktighet rekommenderas vid upprepade doser på grund av risk för elektrolytrubbningar. Observera att F IX inte stiger i slutet av graviditeten, varför kvinnor med anlag för hemofili B kan ha större risk för blödningar under förlossning. Octostim påverkar inte F IX nivån varför effekten på dessa kvinnor är osäker. Vid större blödningar rekommenderas behandling med F IX koncentrat efter kontakt med hemofilicentrum.

Vaginal förlossning rekommenderas till dessa kvinnor även om det väntade barnet har eller kan ha hemofili. Underlag för dessa rekommendationer erhöles genom en retrospektiv studie där förlossningsjournalen hos barn födda 1970-1990 i Sverige med moderat och svår hemofili granskades. Av 117 förlossningar var 104 vaginala. Tretton kvinnor förlöstes via sectio, men bara två av dessa på grund av känd hereditet för hemofili. Den vanligaste blödningskomplikationen hos de blödarsjuka barnen var subgaleala blödningar eller kefalhematom. Tio av de tolv som visade dessa symptom förlöstes med sugklocka. Fyra barn utvecklade cerebraltblödning. De var samtliga sporadiska fall utan känd hereditet (1).

Studier från andra länder har visat liknande resultat och i flertalet hemofilicentra anses inte hemofili var en indikation för sectio annat än

om förlossningen blir långdragen eller komplicerad. Undvik sugklocka samt skalpelektrod (2).

Om barnet är pojke rekommenderas provtagning via navelsträng för analys av APTT samt F VIII eller F IX. Provet sändes omedelbart till koagulationslaboratoriet för analys. Föräldrarna bör erhålla svar före hemgång. Vid fastställande av svår hemofili hos barnet rekommenderas ultraljudsundersökning av skallen före hemgång.

FAKTARUTA

- Kontroll av basalnivå F VIII, F IX eller VWF om ej tidigare känd. Ny kontroll av F XIII och/eller VWF i 3:e trimestern.
- Könsbestämning av fostret via ultraljud om ej prenataldiagnostik är utförd.
- Hemofili är i sig inte indikation för sectio annat än om förlossningen blir långdragen eller komplicerad.
- Undvik vacumextraktion samt skalpelektrod.
- Navelsträngsprov på gossebarn med analys av F VIII eller F IX vid hereditet för hemofili.

Referenser

1. Ljung R, Lindgren AC, Petrini P, Tengborn L. Normal vaginal delivery is to be recommended for haemophilia carrier gravidae. *Acta Paediatr.* 1994;83:609-11.
2. Giangrande PL. Management of pregnancy in carriers of haemophilia. *Haemophilia.* 1998;4:779-84.

12. Trombosprofylax inom gynekologi

Aino Fianu Jonasson och Margareta Nyman

Sedan föregående rapport från Hem-ARG (2004) har det kommit ett flertal studier som visar minskad frekvens av lungemboli och djup ventrombos efter gynekologisk kirurgi vid trombosprofylax med ofraktionerat eller lågmolekylärt heparin (1,2). Utvecklingen de senaste tio åren har inneburit kortare vårdtider, ökad andel minimalinvasiv operationsteknik, utökat antal vaginala hysterektomier och en minskning av totalantalet hysterektomier, det sistnämnda genom att andra metoder att komma tillrätta med blödningsproblem har införts. Det innebär att tidigare rekommendationer inte är helt applicerbara idag.

Utvärdering av evidensbaserade studier har försvårats, vilket illustreras av att The Cochrane Collaboration:s tidigare review från 2003 har dragits tillbaka 2005 och ännu ej uppdaterats (3). I CHEST från 2008 (4) har man funnit tillräcklig evidens för att kunna gå ut med rekommendationer.

I Sverige registreras gynekologiska operationer kontinuerligt via gynekologiska operationsregistret (Gyn-op-registret) (5).

Indikation för trombosprofylax vid operativa ingrepp

Vid större operativa ingrepp rekommenderas trombosprofylax vid: tidigare VTE, trombos hos förstagradssläkting, känd trombofili, svår infektion med hög feber, autoimmuna sjukdomar, nefrotiskt syndrom och vissa andra njurmedicinska sjukdomar (serumalbumin < 20 g/L), malignitet, re-operation inom en månad, ålder över 40 år (i några studier 50 respektive 60 år), uttalad övervikt (BMI > 30

kg/m²), uttalade varicer, p-piller, hormonsubstitution, graviditet, hjärt/kärl-sjukdom, kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) och operationstid > 90 minuter (6-11).

Vad gäller operation med patient i benstöd finns ringa dokumentation, men vi rekommenderar trombosprofylax vid operationstid överskridande en timme. Vid laparoskopi utan kända riskfaktorer anses inte trombosprofylax behövas; däremot om riskfaktorer föreligger (4,12).

Mindre ingrepp såsom abrasio och hysteroskopi torde normalt inte vara indikation för trombosprofylax.

Patienter med malignitet har ökad risk för VTE. Postoperativt rekommenderas trombosprofylax under minst fyra veckor eller längre om patienten är immobiliserad (13,14). Detta gäller i första hand patienter med ovarialcancer, framför allt av endometrioid typ (11), eller avancerad corpus/cervixcancer. Vid cytostatikabehandling ökar risken för trombos, framför allt första månaden enligt di Niso et al (15). Risken förefaller störst vid solida tumörer. Författarna rekommenderar inte trombosprofylax under hela behandlingstiden, men ytterligare studier erfordras för att säkra råd skall kunna ges.

Epidural- och spinalanestesi kan ges till patienter som får trombosprofylax i samband med gynekologiska operationer om profylax med LMWH påbörjats antingen kvällen innan operation eller startas tidigast två timmar efter operationens slut.

Mekanisk trombosprofylax i form av kompressionsstrumpor kan vara ett komplement till LMWH.

Trombosprofylax vid IVF-behandling

IVF medför en ökad risk för VTE beroende på de höga hormondoserna. Såväl arteriella som venösa trombosor förekommer, de arteriella i regel tidigt under behandlingen, medan de venösa kan komma betydligt senare (16). Vid IVF, framför allt vid överstimuleringsyndrom, är det vanligare med trombosor i vena jugularis/subclavia. En hypotes är att en ansamling av lymfa i brankiom (tumörer utvecklade från rester av gälbågar) som förstöras av tillflöde av lymfa och trycker på kärlen (17). En annan förklaringsmodell skulle vara att lymfan i ductus thoracicus innehåller höga östrogenhalter efter hormonstimuleringen och skulle då verka i trombosbildande riktning (16).

Indikationer

1. Vid *tidigare* VTE ges profylax under IVF-behandlingen och under resten av graviditeten enligt kapitel 4.
2. *Överstimuleringsyndrom*. Patienter i ambulansvård ges trombosprofylax till symptomen gått i regress. Om patienten behöver sjukhusvård ges trombosprofylax tills överstimuleringsymptomen gått tillbaka och ska ges under hela första trimestern. Förlängd trombosprofylax under resten av graviditeten bestäms genom riskfaktorer enligt kapitel 4.
3. Vid *hereditet för trombos och/eller känd trombofili* ska individuell bedömning göras – se SFOG riktlinje som hittas på www.sfog.se/SFOG_riktlinjer. Förlängd trombosprofylax ges under graviditeten om ytterligare riskfaktorer föreligger, till exempel obesitas (se kapitel 4) (18).
4. Vid IVF i ostimulerad cykel ges trombosprofylax som vid spontan graviditet (se kapitel 4).

Hyperemesis/dehydrering

Vid uttalad hyperemesis eller dehydrering av andra orsaker ökar risken för trombos vilket gör att trombosprofylax övervägs (19).

Administrering av trombosprofylax

Vid bukkirurgi skall LMWH ges i låret för att undvika onödiga blödningskomplikationer i bukväggen. Vid planerad kirurgi ges LMWH (motsvarande dalteparin 5000 E) kvällen före operation, alltid vid malignitetsmisstanke, eller sex timmar efter operationens avslutande. Vid större blödning avvaktas med trombosprofylax tills blödningen är under kontroll, överväg därefter att ge reducerad dos av LMWH var tolfte timme i något dygn. Trombosprofylax ges minst sju dagar postoperativt. Längre tids profylax kan vara indicerad vid omfattande kirurgi och transfusioner och vid kvarstående riskfaktorer såsom immobilisering, malignitet eller svår infektion (20,9,10).

Vid operationer som medför att graviditeten avslutas tidigt (exeres, utomkvedshavandeskap) hos patienter som redan står på trombosprofylax bör denna behandling fortgå under fjorton dagar. Hos patienter som står på högdosprofylax (se kapitel 4) rekommenderas längre behandlingstid, fyra veckor såväl vid tidiga som sena avbrytanden eller laparotomi.

Trombosprofylax, daglig dosering

Vikt (kg)	Dalteparin (Fragmin)	Enoxaparin (Klexane)	Tinzaparin (Innohep)
<50	2 500 E	20 mg	3 500 E
50 – 90	5 000 E	40 mg	4 500 E**
>90	7 500 E*	60 mg*	7 000 E*

* kan eventuellt delas upp i två doser

** alternativ dosering enligt FASS

Kontraindikationer för trombosprofylax

Leversjukdom med INR > 1.6

Allmän blödningsbenägenhet, exempelvis von Willebrands sjukdom, trombocytopeni med TPK < 100 x 10⁹/L), trombocytopatier. Dessa kvinnor sköts i samråd med koagulations-expert.

Vid kirurgi som utlöser riklig blödning avvaktas med trombosprofylax till blödningen är under kontroll.

Vid nedsatt njurfunktion skall dosen av LMWH reduceras då det finns risk för ackumulation. Eventuellt är tinzaparin (Innohep) att föredra framför dalteparin (Fragmin). Vid nedsatt njurfunktion följs effekten av LMWH med bestämning av anti-FXa-aktivitet.

Hos de patienter som står på warfarin bör preparatet sättas ut vid planerad kirurgi några dagar preoperativt till INR < 1.6 och därefter övergång till LMWH. Vid akut kirurgi justeras INR till < 1.6 med protrombinkomplexkoncentrat och K-vitamin. I denna situation ska koagulationsmottagningen kontaktas (se appendix).

Det har tidigare ansetts att antikoagulantia hos patienter med hjärtklaffprotes aldrig får sättas ut helt. Övergång till LMWH från warfarin rekommenderas nu vid elektiv kirurgi. Vid stor blödning är dock behandlingen av denna viktigare än bibehållen effekt av antikoagulantia. Patienterna sköts i samråd med koagulationsspecialist och kardiolog enligt lokala vårdprogram.

Blödningskomplikationer vid trombosprofylax

Blödningskomplikationer vid trombosprofylax kan förekomma och är dosberoende. I en studie från 2002 har man dock inte funnit några statistiska skillnader i blödning mellan en grupp patienter med placebo och en med LMWH-profylax (14). Försiktighet bör iakttagas vid högt blodtryck och nyligen genomgången stroke (21).

FAKTARUTA 1

Indikation för postoperativ trombosprofylax föreligger vid

- tidigare VTE, hereditet, känd trombofili
- infektion och hög feber
- autoimmun sjukdom och vissa njursjukdomar
- malignitet
- re-laparotomi inom en månad
- ålder över 40 år (50 el 60), BMI > 30 kg/m²
- varicer
- graviditet, p-piller, HRT
- lång operationstid
- transfusionskrävande blödning

FAKTARUTA 2

Indikation för trombosprofylax vid IVF

- tidigare VTE, hereditet, trombofili
- överstimuleringsyndrom
- hereditet, trombofili - se www.sfog.se/SFOG_riktlinjer

Dosering individualiseras beroende på indikation

Indikation för trombosprofylax vid hyperemesis och dehydrering

Normaldosprofylax med LMWH övervägs.

Referenser

1. Madden S, Porter TF. Deep Venous Thrombosis: Prophylaxis in Gynecology. *Clin Obstet Gynecol.* 1999;42(4):895-902.
2. Rasmussen MS, Jorgensen LN, Wille-Jorgensen P. Prolonged prophylaxis with dalteparin to prevent late thromboembolic complications in patients undergoing major abdominal surgery: a multicenter randomized open-label study. *Thromb Haemost.* 2006;4:2384-90
3. D'Angelo A, Mol BWJ. Anticoagulant and aspirin prophylaxis for preventing thromboembolism after major gynaecological surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(4):CD003679. Review.
4. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF et al. Prevention of Venous Thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practical Guidelines (8th Edition) *Chest* 2008;138:381S-453S.
5. Gynop-registret.
6. Stashenko G, Lopes RD, Garcia D, Alexander JH, Tapson VF. Prophylaxis for venous thromboembolism: guidelines translated for the clinician. *J ThrombThrombolysis.* 2011 Jan;3 1(1):122-32. Review.
7. SBU. Blodpropp – förebyggande diagnostik och behandling av venös tromboembolism. 2003:Volym II.
8. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer avseende venös tromboembolism 2004.
9. Huo MH, Muntz J. Extended Thromboprofylaxis With Low-Molecular-Weight Heparins After Hospital Discharge in High-Risk Surgical and Medical Patients: A Review. *Clin Ther.* 2009;31(6):1129-41.
10. Rasmussen MS, Jörgensen LN, Wille-Jörgensen P. Prolonged thromboprofylaxis with Low Molecular Weight heparin for abdominal or pelvic surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009; 1. Art. No.: CD004318 DOI:10.1002/14651858.CD004318.pub2.
11. Suzuki N, Yoshioka N, Ohava Y et al. Risk factors for perioperative venous thromboembolism: a retrospective study in Japanese women with gynaecologic diseases. *Thromb J.* 2010;8:7.
12. Nick AM, Schmelzer KM, Frumovitz MM et al. Risk of thromboembolic disease in patients undergoing laparoscopic gynecologic surgery. *Obstet Gynecol.* 2010;116(4):956-61.
13. Kakkar AK. Prevention of venous thromboembolism in the cancer surgical patient. *J Clin Oncol.* 2009 Oct 10;27(29):4881-4.
14. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med.* 2002;346 (13):975-80.
15. Di Nisio M, Ferrante N, de Tursi M, et al. Incidental venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Thromb and Haemost.* 2010;104 (5):1049-54.
16. Chan WS. The 'ART' of thrombosis: a review of arterial and venous thrombosis in assisted reproductive technology. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2009 Jun;21(3):207-18.
17. Salomon O, Schiby G, Heiman Z et al. Combined jugular and subclavian vein thrombosis following assisted reproductive technology – new observation. *Fertil Steril.* 2009; 92:620-5.
18. Nelson SM. Prophylaxis of VTE in women – during assisted reproductive techniques. *Thromb Res* 2009;123 (3):58-S15.
19. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Green-top Guideline No.37 November 2009. Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium.
20. Abu-Rustum NR, Richard S, Wilton A et al. Transfusion utilization during adnexal or peritoneal cancer surgery: Effects on symptomatic venous thromboembolism and survival. *Gynecol Oncol* 2005;99:320-6.
21. Hill J, Treasure T. Reducing the risk of venous thromboembolism in patients admitted to hospital: summary of NICE guidance. *BMJ*2010;340:c95.

13. Koagulation och inflammation vid upprepade missfall

Leif Matthiesen och Lars Thurn

Introduktion

Upprepade missfall definieras som tre eller fler konsekutiva spontana missfall och i hälften av dessa fall påvisas ingen sannolik orsak. Incidensen för upprepade missfall är ca 1 procent. Efter tre eller fler konsekutiva missfall försämras prognosen för kommande graviditeter (1). De mekanismer som har förknippats med upprepade missfall är kromosomrubbingar, endokrina sjukdomar, avvikelser i uterus och cervix, trombofili, immunologiska rubbningar och kvinnans ålder (2–5).

I den grupp av upprepade missfall där ingen uppenbar förklaring har funnits (härefter benämnd RSA) har det in vitro och in vivo kunnat påvisas ökad inflammatorisk aktivitet i ett samspel med aktivering av koagulations-systemet i placenta och i blodet. Detta kan leda till generell aktivering av immunsystemet och initiering av koagulationskaskaden. Därmed triggas bildandet av inflammation, trombos och infarkt i placenta som kan resultera i avstötning av graviditeten (6–10).

Det finns i dag ingen evidensbaserad studie för behandling av RSA (4). RSA behandlas empiriskt - ”på vinst och förlust” - med lågmolekylärt heparin (LMWH), acetylsalicylsyra, cytokinblockerare, progesteron och kortikosteroider som man vet kan påverka immunförsvaret och koagulationssystemet (11–16).

Kliniska observationer samt studier i laboratoriemiljö på både humana graviditeter och djurmodeller indikerar att LMWH kan hämma trombos och inflammation samt ha gynnsam effekt på kärlnybildning (angiogenes) i

placenta. På detta vis främjas moderkakans funktion ledande till bra graviditetsutfall (6, 8, 17). Därmed utgör LMWH ett nytt tänkbart terapeutisk val vid RSA (15, 16).

Detta kapitel tar upp mekanismerna inom inflammation och koagulation som skulle kunna påverka graviditetsutfallet negativt ledande till upprepade missfall. För andra orsaker hänvisas till annan litteratur.

Reproduktionsimmunologi

Immunsystemet har en essentiell betydelse för graviditetsutfallet. Graviditet kan ses som naturens egen transplantation där kroppsfrämmande vävnad innefattande foster och placenta tolereras under nio månader. För tolerans av graviditeten måste immunsystemets avstöttningsreaktioner mot placenta och foster dämpas samtidigt som kvinnan måste ha ett fungerande försvar mot infektioner (6).

Under normal graviditet är det maternella immunologiska svaret på närvaro av placenta och foster kännetecknad av anti-inflammatoriska cytokiner (figur 1). Denna process startar när de embryonalt deriverade trofoblasterna invaderar livmoderns decidua, myometri-um och vid bildandet av spiralartärerna när den speciella placentalcirkulationen mellan moder och foster skapas (9, 10).

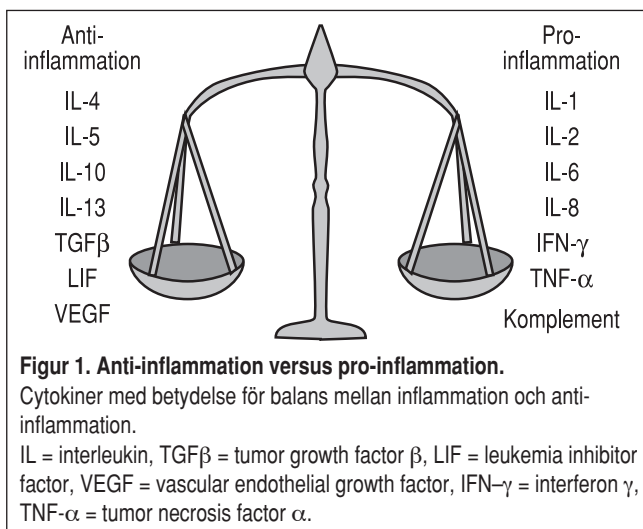
Tolerans av trofoblasterna samt deras invasionsdjup och bidrag till den viktiga kärlnybildningen är noga reglerad av specifika lymfocytpopulationer i uterus. Särskilda uterina Natural Killer celler (uNK) och regulatoriska T celler (Tregs) i deciduan har unika

funktioner som befrämjar kärlnybildning i placenta och acceptans av de paternella alloantigena trofoblasterna (18, 19). Som tillägg till ovanstående mekanismer finns åtskilliga molekyler som ytterligare bidrar till tolerans av foster och placenta (10). Störd angiogenes förekommer vid missfall, tillväxthämning, fosterdöd och preeklampsi. Vid dessa graviditetskomplikationer ses dominans av pro-inflammatoriska cytokiner (figur 1), reducerat antal Tregs och ökad inflammatorisk aktivitet hos uNK (9, 10, 17, 19).

Implantationen kan ses som en fysiologisk inflammation där trofoblasterna med hjälp av pro-inflammatoriska cytokiner, adhesionsmolekyler och uNK celler invaderar deciduan och skapar nya kärl som ger förutsättning för tillförsel av näring och syre till fostret. Under implantationen finns stor risk för exponering av paternella antigener lokaliserade i trofoblasternas cellmembran med risk för sensibilisering mot dessa. Under normal graviditet nedregleras kvinnans inflammatoriska immunsvaret till dominans av tolerans och anti-inflammation för att undvika avstötning av fostret. Mycket talar för att denna dämpning av inflammatorisk aktivitet under graviditet styrs av Tregs (20-22). Under slutet av graviditeten uppstår återigen en pro-inflammation ledande till hinnbristning och värkstart (9, 10, 17, 19).

Inflammation och koagulationsaktivering vid missfall

Om den fysiologiska inflammationen under graviditet inte är optimalt reglerad uppstår risk för vävnadskada och koagulationsaktivering liknande den vid sepsis. Oftast finns inga påvisbara symptom på den ökade inflammatoriska aktiviteten förutom upprepade missfall. Pro-inflammatorisk aktivitet i uterus eller i blodcirkulationen kan medföra påverkan på den gravida kvinnans immunsvaret mot trofoblasterna ledande till avstötningsreaktion och trombotisering i placenta (6, 10, 22).



Den bäst dokumenterade kopplingen mellan immunsystemet och koagulationsaktivering är antifosfolipid syndromet. Det är ett tillstånd med förekomst av antifosfolipid antikroppar och ökad risk för arteriella och venösa tromboser samt obstetriska komplikationer, som upprepade missfall, fosterdöd, prematuritet och svår preeklampsi (se kapitel 7) (2, 3, 7, 8, 23, 24).

I detta speciella fall har en kombination av acetylsalicylsyra och LMWH visat sig framgångsrikt.

En grupp av kvinnor med ärftliga avvikelser i blodets koagulationssystem, trombofili, har ökad risk för tromboemboli. Vanligast är en mutation i faktor V (APC resistens), protrombin gen mutationen följt av mutation i protein C och S samt antitrombin brist (se kapitel 3). Dessa koagulationsdefekter är oftare associerade till sena missfall, preeklampsi och fostertillväxthämning än till upprepade tidiga missfall (25).

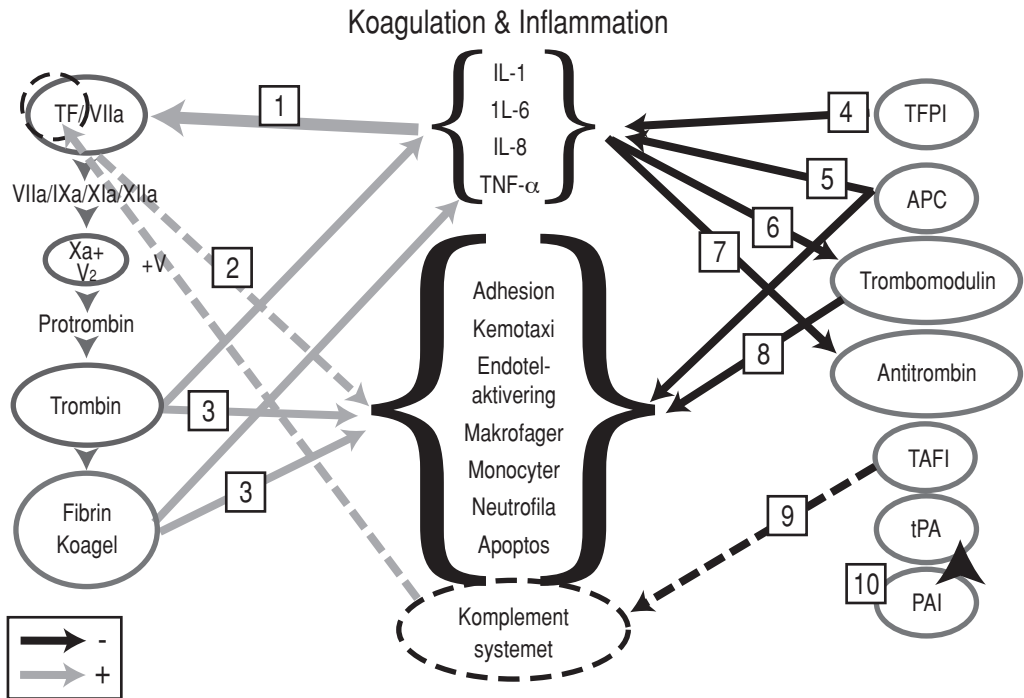
En kvinna med habituellt abort och samtidigt trombofili och utan annan sannolik förklaring till återkommande missfall bör, enligt författarna till detta kapitel, behandlas med lågmolekylärt heparin (LMWH) under kommande graviditeter även om hon aldrig själv drabbats av trombos.

Hos majoriteten av par med upprepade missfall kan vi inte påvisa någon orsak, men

det är i denna grupp det i flera studier har påvisats en koppling mellan pro-inflammatorisk reaktivitet och koagulationsaktivering. Förutom infarkter i placenta ses ökad andel cytotoxiska NK celler, pro-inflammatoriska cytokiner (figur 2), komplement aktivering, autoantikroppar i cirkulationen och decidua. Kvinnor med upprepade missfall har i högre

grad förekomst av ANA vilket indikerar bakomliggande autoimmun process som kan påverka placentabildningen (6, 22, 26, 27).

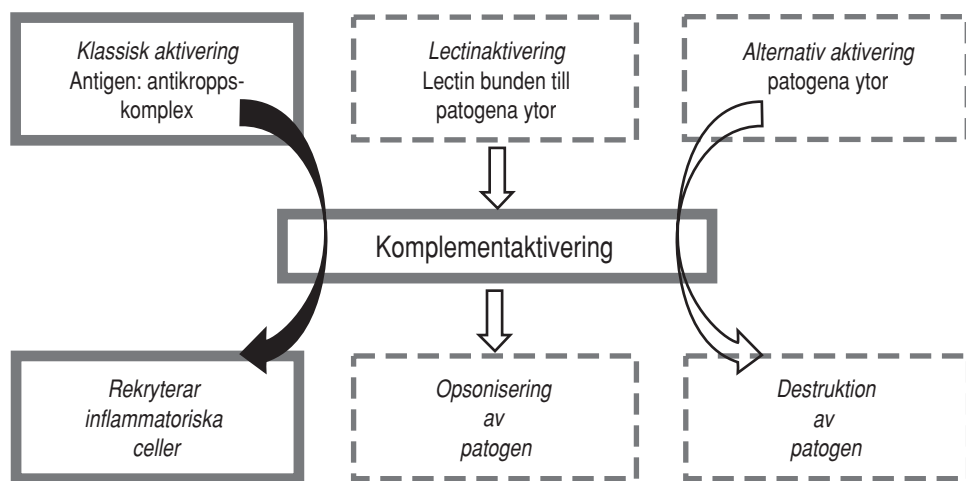
När den normala graviditetens balans mellan pro- och anti-inflammatorisk reaktivitet rubbas kan inflammationen komma att dominera. Dessutom är koagulationssystemet under graviditet förskjutet mot trombosbildning. Då



Figur 2. Schematisk och förenklad bild av feed-back-mekanismer inom koagulationssystemet och inflammation

1. Inflammatoriska cytokiner (TNF-, IL-1, IL-6, IL-8) och komplement inducerar vävnadsfaktor (TF) på endotel och granulocyter och därmed aktivera koagulationskaskaden och inflammation.
2. Koagulationsfaktorer (TF, FVIIa, FXa) inducerar secretion av fria radikaler från makrofager, uppreglering av adhesionsmolekyler, infiltration av neutrofila och produktion av TNF- och IL-1,.
3. Trombin, FVIIa, FXa, fibrinogen, fibrin ökar inflammationen genom stimulering av sekretion av inflammatoriska cytokiner, uttrycket av adhesionsmolekyler och kemotaksi på endotelet.
4. Hög koncentration av tissue factor pathway inhibitor (TFPI) reducerar inflammatoriska cytokiners kapacitet att inducera trombin produktion.

5. Aktiverad protein C är essentiell som hämmare av inflammation.
6. Inflammatoriska cytokiner hämmar trombomodulin på endotelceller och blockerar därmed protein C aktiveringen.
7. Antitrombin nivån sänks av inflammatoriska cytokiner och följaktligen ökar tromboserisken.
8. Trombomodulin hämmar adhesion av granulocyter.
9. Trombin aktiverar fibrinolys inhibitor (TAFI) inaktiverar komplement (C5a) vilket skyddar mot kärlskada.
10. Inflammatoriska cytokiner aktiverar plasminogen som dock hämmas av ökad produktion av plasminogen aktivator inhibitor 1 (PAI-1) ledande till inhibering av fibrinolysen och trombos i mindre kärl. PAI-1 hämmar cell adhesion och migration samt TNF-produktion medan fibrinolys aktivatorer (tPA) har motsatt effekt.



Figur 3. Komplementsystemet.

Komplementsystemet består av mer än 30 proteiner som via en kedjereaktion aktiveras till ett försvar mot mikroorganismer och tar bort immunkomplex och nekrotisk vävnad. Komplement aktiveras av: 1) antigen-antikropps-komplex, membranlipider och apoptotiska cellrester (*classical pathway*), 2) kolhydrater på patogena mikroorganismer (*lectin pathway*) och 3) främmande celltytor (*alternative pathway*).

Den biologiska funktionen av komplement åstadkommes av lysning av celler, opsonisering av mikrober, kemotaxi och aktivering av fagocyter. Överdriven celldestruktion via komplementaktivering förebyggs genom produktion av reglerande proteiner (membrane cofactor protein, MCP; decay accelerating faktor; DAF; membran attack komplex hämmare, CD59) som uttrycks på trofoblasterna och celler i decidua varvid placenta och fostret skyddas mot destruktion.

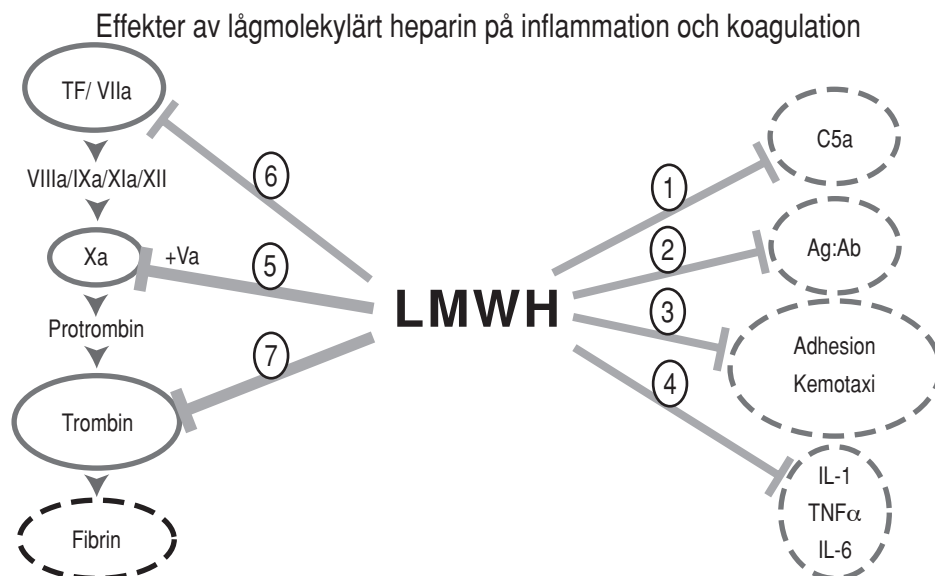
uppstår samverkan mellan patologisk proinflammatorisk aktivitet och den fysiologiska förstärkningen av koagulationen som tillsammans kan attackera trofoblasterna i placenta och störa implantationen (6, 8, 21, 24, 26, 28).

Det finns i dag inga evidensbaserade studier för behandling av upprepade missfall utan känd orsak. LMWH används primärt som antikoagulantia men har även anti-inflammatoriska egenskaper vilket gör det till ett tänkbart terapeutisk val även vid upprepade missfall (4, 15, 16) (figur 2). Likaledes har man påvisat lyckade graviditetsutfall hos kvinnor med antifosfolipidsyndrom som har fått behandling med LMWH i kombination med acetylsaltsyra under graviditet (4).

På grund av likheter i den inflammatoriska bild som ses i placenta och i blod båda hos kvinnor med habituellt abort utan känd orsak och hos kvinnor med antifosfolipidsyndrom har detta lett till förslag om behandling med

LMWH i båda patientgrupperna (7, 29). Dessutom finns studier som har visat på att LMWH påverkar angiogenesen positivt under bildningen av placenta (17). Trots avsaknad av evidens i randomiserade kliniska studier har dessa resultat legat till grund för användning av LMWH i flera guidelines vid behandling av kvinnor med habituellt abort utan känd orsak (4, 8, 15, 16, 27, 29). Den optimala doseringen av LMWH är inte känd, men i flera studier med positiva graviditetsutfall har man använt antikoagulantia i profylaxdos (faktaruta).

Om LMWH används ex juvantibus till gravida med anamnes på habituellt abort utan känd orsak måste behandlingen påbörjas tidigt under graviditeten - eller teoretiskt sett till och med före graviditet - för att ha optimal effekt på kärlnybildningen i placenta-decidua (15, 16, 17). Behandlingen bör pågå under större delen av graviditeten då det i denna patientgrupp med upprepade missfall även finns en



Figur 4. Effekter av lågmolekylärt heparin på koagulations-systemet och inflammatorisk reaktivitet.

Effekt av lågmolekylärt heparin på inflammation och koagulation:

- 1) Blockerar komplementkaskaden via: a) C1q bindning till immun komplex, b) inhibering av C3b, c) hämning av membran attack complex och d) inhibering av C5a och därmed bindning till receptor på neutrofila och TF induktion av inflammation (11 – 12, 34).
- 2) Inhiberar antifosfolipidantikroppars (ex: cardiolipin antikroppar) bindning till antigen i cellmembranen (3, 12, 26).

- 3) Inducerar trofoblasternas differentiering, proliferation och migration i decidua (34).
- 4) Antagonist mot IFN_α och flera andra pro-inflammatoriska cytokiner (34 - 35).

Effekt av lågmolekylärt heparin på koagulation:

- 5) Blockerar FXa och trombin.
- 6) Aktiverar bindning av antitrombin till TF:FVIIa, FIXa, FXa och trombin (27, 31).
- 7) Förebygger fibrin utfällning, trombos och infarkt i den etablerade intervillösa cirkulation under senare del av graviditeten (29, 33).

ökad risk för sena graviditetskomplikationer. Kvinnor med anamnes på upprepade missfall utan känd orsak bör därför övervakas med extra ultraljudundersökningar under graviditeten på grund av ökad risk för preeklampsi, tillväxthämning och fosterdöd (2, 3, 4, 9).

Sammanfattning

Mekanismer vid upprepade missfall utan känd orsak

Normal graviditet karakteriseras av en immunologisk balans mellan inflammation och anti-inflammation för tolerans av foster och placenta.

Immunologisk tolerans reglerar trofoblasternas invasionsdjup och angiogenes i placenta.

Störd angiogenes förekommer vid missfall, tillväxthämning, fosterdöd och preeklampsi. Vid dessa graviditetskomplikationer ses ökad inflammation och koagulationsaktivering i cirkulationen och i uterus.

Pro-inflammatorisk aktivitet i uterus eller i cirkulationen kan medföra påverkan på den gravida kvinnans immunsvaret på trofoblasterna ledande till avstöttningsreaktion och trombotisering i placenta.

Lågmolekylärt heparin hämmar koagulationskaskaden och har anti-inflammatoriska egenskaper vilket gör det till ett tänkbart terapeutisk val vid upprepade missfall utan känd orsak.

FAKTARUTA

Behandlingsförslag vid upprepade missfall utan känd orsak

Start: Patienten bör påbörja behandling så "tidigt som möjligt" under graviditet och när vaginal ultraljudundersökning påvisar intrauterin levande graviditet. Behandlingen bör pågå under större delen av graviditeten.

Dosering: 4500 IE Innohep subkutant dagligen. Dosering oberoende av patientens vikt och ändras inte under graviditeten.

Den optimala doseringen av LMWH vid upprepade missfall är inte känd.

Blodprover: Trombocyter, PK-INR, APT-tid, Hemoglobin före start med Innohep och efter 2 veckor.

Slut: graviditetsvecka 37+0.

Kontroll: Kvinnor med anamnes på upprepade missfall utan känd orsak bör övervakas med extra kontroller under graviditeten på grund av ökad risk för preeklampsi, tillväxthämning och fosterdöd.

Optimalt med samma läkare och barnmorska vid kontrollerna på specialist MVC alternativt gynekologisk mottagning.

Vaginal ultraljud varannan vecka under första trimestern.

KUB och dateringsultraljud enligt avdelningens rutiner.

Fostertillväxt, amniotic fluid index och doppler graviditetsvecka 28 och 34.

MVC: Basprogrammet.

Förlossning: Diskussion om induktion "i fullgången tid" på dels obstetrisk indikation dels av humanitära skäl.

OBS: Det finns i dag ingen evidensbaserad studie för behandling av RSA och det finns ingen vetenskaplig evidens för strategin ovan eller för LMWHs effekt på graviditetsutfallet!

Referenser

1. Stirrat GM. Recurrent miscarriage II: Clinical associations, causes, and management. *Lancet* 1990; 336,8717:728-33.
2. Carrington B, Sacks G, Regan L. Recurrent miscarriage: pathophysiology and outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2005;17:591-597
3. Rai R, Regan L. recurrent miscarriage. *Lancet.* 2006;vol 368, august 12:601-611.
4. The investigation and treatment of couples with recurrent spontaneous miscarriage. RCOG Guidelines no17, May 2003; 1-13.
5. Stray-Pedersen B, Stray-Pedersen S. Etiologic factors and subsequent reproductive performances in 195 couples with a prior history of habitual abortion. *Am J Obstet Gynecol.* 1984;148(2):140-6.
6. Clark DA, Arck PC, Chaouat G. Why did your mother reject you? Immunogenetic determinants of the response to environmental selective pressure expressed at the uterine level. *Am J Reprod Immunol.* 1999;41:5-22.
7. Girardi G, Bulla R, Salmon JE, Tedesco F. The complement system in the pathophysiology of pregnancy. *Molecular Immunol.* 2006;43:68-77.
8. Redecha P, Tilley R, Tencati M, Salmon JE, Kirchhofer D, Mackman N, Girardi G. Tissue factor: a link between C5a and neutrophil activation in antiphospholipid antibody-induced fetal injury. *Blood.* 2007;110:2423-2431.
9. Matthiesen L. Immunsystemet under graviditet. *Obstetrik.* Editors Hagberg H, Marsal K, Westgren M. Studentlitteratur 2008;83-91.
10. Thellin O, Coumans B, Zorzi W, Igout A, Heinen E. Tolerance to the foeto-placental graft: ten ways to support a child for nine months. *Current Opin Immunol.* 2000;2:731-737.
11. Fawzy M, Shokeir T, El-Tatongy M, Warda O, El-Refaiey A-A, Mosbah A. Treatment options and pregnancy outcome in women with idiopathic recurrent miscarriage: a randomized placebo-controlled study. *Arch Gynecol Obstet.* 2008;278:33-38.
12. Kwak-Kim J, Yang KM, Gilman-Sachs A. Recurrent pregnancy loss: a disease of inflammation and coagulation. *J Obstet Gynecol Res.* 2009;Vol35:609-622.
13. Clark D. Anti-TNF therapy in immune-mediated subfertility: state of the art. *J Reprod Immunol.* 2010;85:15-24.
14. Skjöldebrand A-C, Jablonowska B. Upprepade missfall. *SFOG Rapport nr 64,2010;45-50.*
15. Kaandorp SP, Goddijn M, van der Post JA, Hutten BA, Verhoeve HR, Hamulyák K, et al. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. *N Engl J Med.* 2010 Apr 29;362(17):1586-96.
16. Mantha S, Bauer KA, Zwicker JI. Low molecular weight heparin to achieve live birth following unexplained pregnancy loss: a systematic review. *J Thromb Haemostasis.* 2010;8:263 – 268
17. Kalkunte S, Boij R, Norris W, Friedman J, Lai Z, Kurtis J, et al. Preeclampsia is a systemic syndrome that occurs in Sera from Preeclampsia Patients Elicit Symptoms of Human Disease in Mice and Provide a Basis for an in Vitro Predictive Assay. *Am J Pathol.* 2010 Nov;177(5):2387-98.
18. Moffett-King A. Natural killer cells and pregnancy. *Nature Reviews.* 2002; 2:731-737.
19. Karimi K, Blois SM, Arck PC. The upside of natural killers. *Nature Medicine.* 2008;14:1184-1185.
20. Yang H, Qiu L, Chen G, Ye Z, Lu C, Lin Q. Proportional change of CD4+CD25+ regulatory T cells in decidua and peripheral blood in unexplained recurrent abortion patients. *Fertil Steril.* 2008; 89:656- 661.
21. Mjösberg J. Regulatory T cells in human pregnancy. Linköping University Medical Dissertations No 1163, Linköping, Sweden 2010.
22. Levi M, van der Poll T. Two-way interactions between inflammation and coagulation. *Trends Cardiovasc Med.* 2005;15:254- 259.
23. Shamonki JM, Salmon JE, Hyjek E, Baergen R. Excessive complement activation is associated with placental injury in patients with antiphospholipid antibodies. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(2): 167.e1-167.e5.
24. Mackman N. Role of Tissue Factor in hemostasis, thrombosis, and vascular development. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24:1015-1022.
25. Rai R. Is miscarriage a coagulopathy?. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2003; 15: 265-268.
26. Norris LA. Blood coagulation. *Best Practose Res Clin Obstet Gynecol.* 2003;17:369-383.
27. Porter TF, Scott JR. Evidence-based care of recurrent miscarriage. *Best Practice Res Clin Obstet Gynecol.* 2005; 19:85-101.
28. Levi M, de Jonge, van der Poll T. Plasma and plasma components in the management of disseminated intravascular coagulation. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2006;19(1):127-42. Review.
29. Girardi G, Redecha P, Salmon JE. Heparin prevents antiphospholipid antibody-induced fetal loss by inhibiting complement activation. *Nature Med.* 2004;10:1222 -1226.

14. Rikliga menstruationsblödningar

Miriam Mints och Måns Edlund

Omkring 10 procent av alla kvinnor i fertil ålder lider av rikliga menstruationer. Rikliga mensblödningar (RMB), tidigare benämnt menorrhagi, är orsak till en stor andel av alla undersökningar och behandlingar inom gynekologi. RMB är den vanligaste orsaken till järnbristanemi bland kvinnor världen över. Då RMB endast är ett symptom på en underliggande sjukdom är det avgörande att all behandling föregås av adekvat utredning.

Definition

Man har enats om att beskriva menstruationen i fyra kliniska dimensioner: frekvens, regelbundenhet, varaktighet och volym (figur 1) (1). Genomsnittlig normal menstruationsblödning är 40 ml per cykel och blödning över 80 ml per cykel är riklig (2).

Prevalens

Förekomst av RMB är cirka 10 procent i väster-

ländsk befolkning (3). Prevalensen ökar med åldern till menopaus, ofta med ökande inslag av att blödningarna blir långvariga och oregelbundna mot slutet. Den subjektiva upplevelsen av riklig menstruation varierar i olika undersökningar: i genomsnitt upplever 30 procent av alla kvinnor vid något eller några tillfällen att menstruationen är besvärande riklig (4).

Etiologi

Upp till 80 procent av de kvinnor som genomgår behandling för riklig mensblödning har inte någon anatomiskt definierad patologi. En studie i Storbritannien visade att hos 50 procent av de som under 1990-talet genomgick hysterektomi återfanns ingen patologi i uterus (5). Trots detta bör strävan vara inte bara att behandla symtomet utan också att försöka finna den bakomliggande orsaken.

Figur 1.

Klinisk dimension av menstruation och menstruationscykel	Deskriptiva termer	Normala gränser (5-95 procent)
Frekvens	Ofta förekommande	<24 dagar
	Normal	24-38 dagar
	Sällan förekommande	>38 dagar
Regelbundenhet (variation över 12 månader)	Frånvarande	
	Regelbunden	Variation +/- 2 till 20 dagar
	Oregelbunden	>20 dagar
Varaktighet (antal dagar)	Långvariga	>8,0
	Normal	4,5-8
	Korta	<4,5
Volym av menstruationsblödning (ml)	Rikliga	>80
	Normal	5-80
	Sparsamma	<5

Lokala faktorer

Myom hör till de vanligaste tumörerna och kan orsaka symptom bland annat i form av rikliga menstruationsblödningar och/eller trycksymptom. Prevalensen av symptomgivande myom är 50 procent bland svarta kvinnor och 35 procent bland vita kvinnor över trettio år i USA (6). Jämfört med normalt myometri har myom en högre koncentration av estrogen- och progesteronreceptorer och aromataser, enzymer som är viktiga för lokal produktion av estrogener. Andra faktorer som är associerade med myom är tidig menarche och fetma. Risken hos en kvinna att utveckla myom ökar två till tre gånger om hennes mor eller systrar har haft myom (7).

Asymptomatiska myom behöver inte behandlas. Submukösa eller intramurala myom står för 40 procent av alla myom och kan orsaka rikliga blödningar. Det är inte enbart den nära relationen till kaviteten, utan även myomassocierade förändringar i myometriets kärlsystem och kontraktion samt kärlförändringar i endometriet som är bidragande faktorer till RMB.

Förekomsten av endometriepolyper ökar med stigande ålder. Den totala prevalensen av endometriepolyper ligger på 25 procent. Dessa orsakar vaginala blödningar i 13 till 50 procent. Risken för att endometrie cancer ska utvecklas i endometriepolyper ligger mellan 0,8-4,8 procent (8).

Lokala endometriefaktorer

Rubbing i prostaglandinbalansen

Vid undersökningar av endometriet hos kvinnor med RMB har man funnit förhöjda nivåer av prostaglandin E2 och F2-alfa, förskjuten kvot PGE2/PGF2 samt förskjuten kvot prostacyclin/tromboxane. Delvis kan detta förklara en del av blödningsökningen för kvinnor med myom men det finns studier som visar på ett inslag av rubbad prostaglandinblandning även hos kvinnor med anatomiskt helt normal uterus (9).

Fibrinolytisk rubbning

En ökad nivå av plaminogenaktivatorer har återfunnits i endometriet samt i menstruationsvätska (10) hos kvinnor med RMB. Kausalsambandet mellan dessa förändringar och RMB är okänt. Behandling med tranexamsyra har en direkt hämmande effekt på den fibrinolytiska aktiviteten.

Patologisk angiogenes

Angiogenes (kärlnybildning) är en grundläggande process för kroppens tillväxt från foster till vuxen. Hämmas fostrets angiogenes uppstår fosterskador (t ex Neurosedyn-skadorna). Mutationer i angiogenes-gener leder till medfödda kärlskador (t ex tie-2 genen) eller aneurysm (t ex Osler's sjukdom, CD105). Uppbyggandet av ny slemhinna i livmodern efter menstruationen är helt beroende av en fungerande angiogenes.

Angiogenes är en komplex process där angiopoetiska faktorer utövar sin effekt i en väl reglerad sekvens. Hypoxi är den enskilt viktigaste fysiologiska startsignalen, där cellens sensor för det omgivande syrgasstrycket reglerar halten av hypoxia-induced factor (HIF-1): vid hypoxi ökar intracellulära koncentrationer av transkriptionsfaktorn HIF-1, som då startar transskribering av flera gener, bland annat av VEGF (vascular endothelial growth factor). VEGF har därför en central roll vid nybildandet av blodkärl (11).

VEGF ökar frisättningen av NO från endometriets celler, som i sin tur minskar tonus i blodkärlen. VEGF samspelar med koagulationssystemet, till exempel ökar VEGF och tissue factor (TF) varandras produktion. En bristande mängd TF kan medföra ökade blödningar.

Förutom angiopoetiska faktorer finns ett antal angiostatiska faktorer, det vill säga faktorer som hämmar nybildandet av blodkärl. Nya studier tyder på att RMB uppstår till följd av intensiv angiogenes och ökad frisättning av VEGF och dess receptorer. Detta medför att kärlväggen inte blir stabil nog att motstå det lokala blodtrycket vilket medför ökad blödningsbenägenhet (12).

Systemisk orsak

Systemisk orsak har traditionellt betraktats som ovanlig som bakomliggande orsak till rikliga mensblödningar. Sambandet mellan hypothyreos och RMB har varit välkänt och förklarar 1-2 procent av all RMB (13). I övrigt har hemostasrubbningar, medfödda såväl som förvärvade, tidigare betraktats som en uppenbar men mycket ovanlig orsak till RMB och framför allt noterats i samband med att flickor de första åren efter menarche uppvisat RMB (14).

Hemostasdefekt

RMB hos flickor i anslutning till menarche orsakas inte sällan av hemostasrubbningar. Studier visar även en relativt hög frekvens av tidigare icke diagnostiserade hemostasdefekter hos vuxna kvinnor med RMB (15). Av kvinnor med RMB har 13 procent von Willebrands sjukdom (VWD). Utöver detta finner man trombocyt dysfunktion, faktor VIII- och XI- brist (bärare av hemofili A och B) och avvikande fibrinolys. Upp till 50 procent av alla kvinnor med RMB har avvikande hemostas.

Iatrogen orsak

Kopparspiral ökar menstruationsblödningen med 45 procent (16) och blödningsproblem är den vanligaste orsaken till att kopparspiral tas ut. Medicinering med antikoagulantia ökar risken för riklig menstruationsblödning. Läkemedel som påverkar trombocytfunktionen, huvudsakligen NSAID och ASA-preparat, kan påverka menstruationens storlek.

Utredning vid misstanke om rikliga mensblödningar

Första steget i utredningen av patient med RMB är att fastställa hur stor blödningen är. Den vanligaste metoden som används kliniskt är Pictorial Blood Assessment Chart (PBAC) eller mensbedömningsmall (17). Genom att registrera och poängsätta hur mycket genomblödda bindor och tamponger som går åt per mensperiod kan man få ett mått på om en kvinna lider av RMB eller ej. Vid en viss summa anses riklig menstruationsblödning föreligga (figur 2).

Den till idag enda helt objektiva metoden

Figur 2. Blödningsschema

- Det kan ibland vara svårt att veta hur mycket man blöder under sin menstruation. För att ta reda på hur riklig din menstruation är har du fått ett blödningsschema att fylla i.
- Börja med att fylla i smärta i schemat dagen före första menstruationsdagen.
 - Notera antal bindor och/eller tamponger per dag genom att sätta ett streck för varje använd tampong/binda, i rutan under den bild som bäst illustrerar hur genomblödd tampongen/bindan är.
 - Det finns även kolumner för att rapportera antal levrade blodklumpar och genomblödningar per dag. Sätt streck för antal levrade blodklumpar/genomblödningar per dag.
 - I sista kolumnen uppger du om du haft smärta under dagen på grund av din menstruation. Ange smärtans intensitet genom att sätta ett kryss på linjen. Första raden i blödningsschemat visar ett exempel på hur du fyller i schemat.
- Sänd in blödningsschemat tillsammans med de andra formulären i det frankerade kuvertet.

Datum	Tampong			Binda			Blodkvar hårdhet menskydd	Genom- blödning	Smärta	
									_____	_____
Exempel 17/01/16									<input checked="" type="checkbox"/>	Vänta till nästa smärta
Dagen före menstru-										Vänta till nästa smärta
Day 1										Vänta till nästa smärta
Day 2										Vänta till nästa smärta
Day 3										Vänta till nästa smärta
Day 4										Vänta till nästa smärta
Day 5										Vänta till nästa smärta
Day 6										Vänta till nästa smärta
Day 7										Vänta till nästa smärta
Day 8										Vänta till nästa smärta

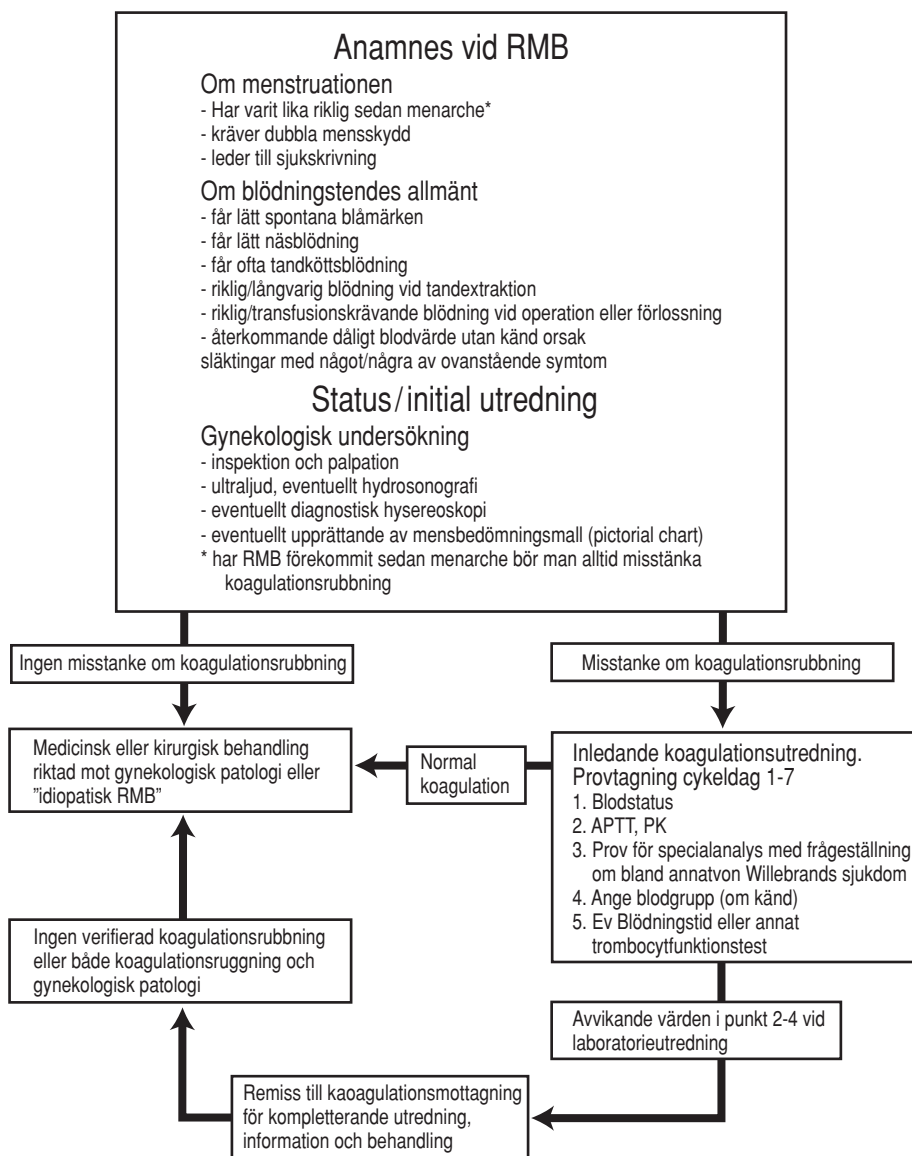
är insamling av samtlig menstruationsvätska och analys av hemoglobinnehållet med alkaliskt hematin metoden (18). Dessvärre är metoden dyr och omständlig varför den endast används i begränsad utsträckning för analys i forskningssammanhang.

Klinisk utredning

Alla kvinnor som söker för riklig menstruationsblödning bör genomgå en klinisk under-

sökning inför behandling. Exempel på utredningsalgoritm beskrivs i figur 6. Gynekologisk undersökning kan utlämnas för den som ej har debuterat sexuellt. I rutinundersökningen ingår också ett vaginalt ultraljud. Intrauterina förändringar diagnosticeras företrädesvis med hydrosonografi (19). Vid osäkerhet kan komplettering med hysteroskopisk undersökning krävas. Hos kvinnor över 40 år med oregelbunden blödning bör även en endometrie-biopsi tas (20).

Figur 3.



Blodprover

Hemoglobinvärdet och vid behov nivåer av järndepåer ska analyseras. Thyroideaprover tas vid misstanke på hypothyreos. Om anamnesen, inklusive hereditet, inger misstanke om koagulationsdefekt så ska patienten screenas för de vanligaste hemostasrubbningarna såsom VWD, faktor VIII brist och trombocytdysfunktion (figur 3). En av de starkaste prediktorerna för hemostasrubbning är rikliga menstruationsblödningar sedan menarche, något som talar emot att den bakomliggande orsaken enbart är lokala faktorer i endometriet/uterus (figur 3).

De yttre omständigheterna inklusive tid i menstruationscykeln är av betydelse vid dessa provtagningar. Stress påverkar nivåerna av vissa koagulationsfaktorer och i anvisningarna från koagulationslaboratoriet finns instruktioner om vila inför provtagning. Tidpunkten i menstruationscykeln kan påverka nivåerna av koagulationsfaktorer, varför provtagning bör utföras i början av menstruationscykeln lämpligast cykeldag 3-7 (21).

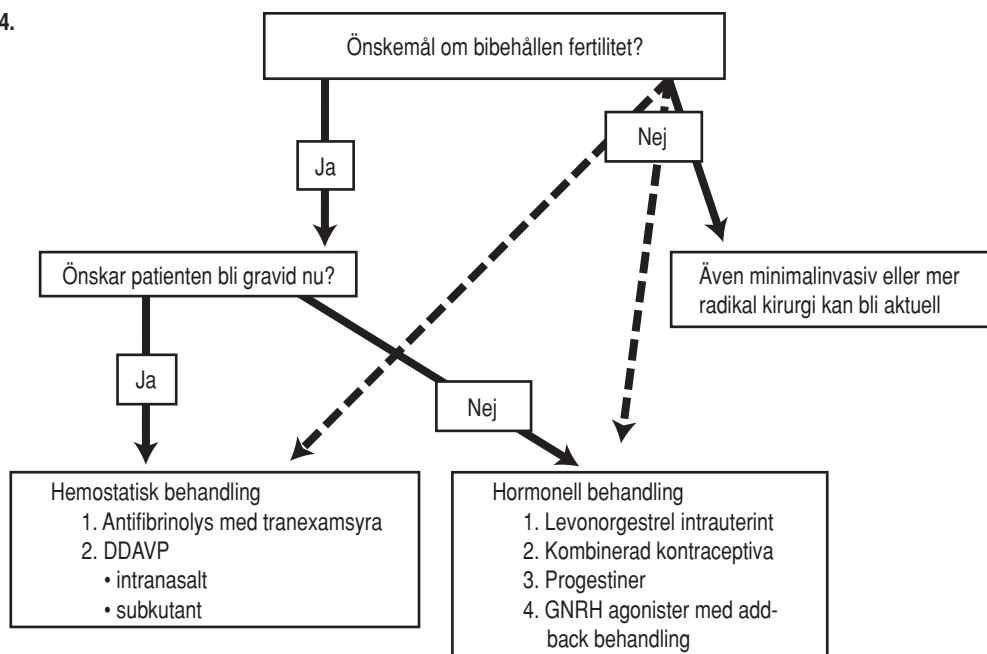
Behandling av rikliga menstruationsblödningar

Behandlingen av RMB måste relateras till bakomliggande orsak med målet att reducera eller eliminera det aktuella symptomet RMB. Således bör all behandling relateras till den bakomliggande orsaken. Flera av dessa bakomliggande orsaker behandlas dock på samma sätt. Vi bör dock i möjligaste mån ange behandlingseffekt med hänvisning till respektive bakomliggande orsak.

Behandling vid hemostasdefekt

En expertpanel av gynekologer, hematologer och laboratorieläkare har arbetat fram en algoritm för behandling av RMB orsakade helt eller delvis av en hemostasrubbning (figur 4) (22). I Skandinavien har vi sedan länge tillgång till fibrinolyshämmaren tranexamsyra (Cyklokapron, Cyklo-F, Tranone) som minskar blödningen upp till drygt 50 procent. Detta, eventuellt i kombination med DDAVP (Desmopressin) i injektionsform eller nasal

Figur 4.



inhalation, är den behandling som kan erbjudas kvinnor som inte vill erhålla samtidig anti-konception. Övriga behandlingar omfattar könssteroider i olika form och har en anti-konceptiv effekt. Exempel är intrauterint levonorgestrel (Mirena), kombinerade hormonella kontraktiva (peroralt, transdermalt eller vaginalt), progestiner (injektioner eller subkutana inplantat) eller GNRH-agonister (Figur 5).

De mest effektiva av dessa behandlingar är intrauterint levonorgestrel, kombinerade hormonella kontraktiva i förlängda cykler eller kombinationen estradiol/gestagen. Om cykelintervallet med monofasiska kombinerade hormonella kontraktiva förlängs till 3-12 månader så kan en blödningsreduktion på upp till 90 procent över tid sannolikt uppnås.

Kirurgisk behandling

Den enda kirurgiska behandlingen som garanterat kan åstadkomma amenorré är hysterektomi. Hysterektomi utförs antingen abdominalt, vaginalt eller laparoskopiskt. Hysterektomi innebär en relativt hög risk för komplikationer. Mortalitet vid hysterektomi, som utförs på benigna indikationer ligger på en på 1000 fall (23). Allvarliga komplikationer som lungemboli, blödning och skador på närliggande organ inträffar i 8 procent av fallen. Långtidseffekterna av hysterektomi är otillräckligt undersökta. Altman et al har visat att risken för urininkontinens mer än fördubblas efter genomgången hysterektomi (24). Kom-

plikationsfrekvensen skiljer sig inte avsevärt mellan olika teknikerna. Trots 100 procent amenorré, ger ingreppet enbart 93 procent nöjda patienter. Ingreppet kan vara psykiskt påfrestande för en kvinna eller upplevas alltför definitiv. Därför har flera "minimalinvasiva" metoder utvecklats för att behandla RMB.

"Första generationen" av teknik för ablation av endometrium

Pionjären bland "minimalinvasiva" metoder är transcervikal resektion av endometriet med eller utan myom (TCR-E/M). Metoden lämpar sig för uterus-kaviteter ≤ 11 cm, vid submukösa myom < 5 cm, eller polyper. Endometrieablation utförs som resektion med bipolär diatermislynga alternativt monopolar teknik. Till allvarliga peroperativa komplikationer vid TCR hör vätskeresorption, uterusperforation och blödning, som dock drabbar färre än 2 procent (25). För att minimera de peroperativa komplikationerna och åstadkomma en förtunning av endometriet, rekommenderas förbehandling med GnRh-analog i 6-8 veckor.

Risken för vätskeresorption betraktas som minimal med utvecklingen av bipolär teknik och monitorering av in- och utflöde, så kallad "Hysteromat". Den största fördelen med bipolär teknik är att NaCl används som distensionsmedium och därför är risken för vätskeresorption med hjärnödem (s.k. TURP-syndrom) minimal. Dessutom vaporiseras vävnaderna vid användningen av den bipolära tekniken vilket ger bra hemostas.

Figur 5.

De mest effektiva medicinska behandlingarna vid ren RMB		
Behandling	Effekt på blödning	Biverkningar
Intrauterint levonorgestrel	90-96%	Oregelbunden blödning.
Kombinerade hormonella kontraktiva, även i förlängda cykler	43-90%	Venös trombos, bröstömhet, illamående, viktuppgång, humörpåverkan.
Antifibrinolytisk behandling	50-53%	Gastrointestinala symptom (illamående, buksmärta, diarré).
NSAID	25-47%	Gastrointestinala biverkningar (gastrit, magsår). Ökad blödning hos kvinnor med odiagnostiserad hemostasrubning.

Graviditet kan någon gång inträffa efter endometrieablation varför preventivmedel bör rekommenderas till kvinnor som är fertila före operation. En långtidsuppföljning (upp till fem år) av kvinnor som genomgått TCR har visat att cirka 20-60 procent är amenorhoiska efter fem år, hälften (50 procent) har oligomenorré, men cirka 12 procent genomgår hysterektomi inom 3 år. Den vanligaste orsaken till hysterektomi är adenomyos och myom. Dessa kvinnor har kvarvarande symptom som fortsatt RMB och dysmenorré.

Man har påvisat öar av kvarvarande eller regenererande endometrium även hos kvinnor med amenorré. Därför bör kvinnor efter endometriresektion/destruktion rekommenderas gestagenttillägg i fall östrogensubstitution gives.

TCR lämpar sig speciellt bra när det föreligger medicinska risker med laparotomi eller vaginal hysterektomi, till exempel obesitas eller adherenser i buken efter tidigare bukkirurgi.

”Andra generationen” av endometrieablationsmetoder

Utvecklingen av minimalinvasiva metoder har försökt att inrikta sig på att minimera nackdelarna med TCR, som till exempel lång inläringstid för operatören, vätskeresorption med risk för hjärnödem och uterusperforation med till exempel tarmskada som följd.

Intrauterina ballongmetoder som utvecklats de senaste åren är Cavaterm (Wallsten Med), Menotreat (Atos Medical AB) och ThermaChoice (Gynecare). Principen de bygger på är att en uppvärmd vätska cirkulerar i en ballong som ligger an mot endometriet. På så sätt destrueras endometriet under cirka 10 minuter. Det krävs ingen förbehandling av endometriet. Behandlingen kan utföras i lokal-anestesi.

Radiovågsbehandling för ablation av endometriet används med Nova Sure (Nocapcept) metod. Det är ett 3-D bipolärt nät som är anatomiskt riktigt format efter uterus-kaviteten med inställbar längd och bredd. Genomsnittlig behandlingstid är 90 sekunder.

Ett annorlunda tillvägagångssätt för endometrieablation är att under ögats kontroll, via

hysteroskop föra in uppvärmd NaCl (90° C) (HTA, BEI Medical Systems).

Gemensamt för alla dessa metoder är att de passar för behandling av essentiella RMB, där man har uteslutit annan intrauterin patologi och där kaviteten är < 11-12 cm.

Embolisering av arteria uterina

Embolisering av arteria uterina har använts över 20 år vid akuta uterusblödningar. Senaste åren har man börjat använda denna metod som behandling vid uterusmyom. Tekniken går ut på katetrisering av arteria femoralis och selektiv ocklusion av arteria uterina med polyvinylalkohol (PVA) partiklar. Partiklarna ockluderar myomkapseln och orsakar ishemi. Flera studier har visat goda resultat: mellan 40-50 procent minskning av myomets storlek och lindring av RMB med upp till 70-80 procent. Postoperativa komplikationer kan ses hos 40% med så kallat postemboliseringssyndrom vilket innebär buksmärtor, feber och leukocytos. Behandlingen är konservativ. Till andra mer sällsynta komplikationer hör blödning, trombos, aneurysm och neurologiska förändringar i benen. Hos cirka 5 procent av dessa kvinnor inträffar förtida menopaus, jämfört med 1 procent efter hysterektomi.

Evidensbaserad behandling av rikliga menstruationsblödningar

Åtta studier där kirurgisk och medicinsk behandling av RMB jämförts har inkluderats i en Cochrane Review (26). De parametrar som man har jämfört är blödningskontroll, livskvalitet, patienternas tillfredsställelse med behandlingen samt behov av kompletterande behandling.

De studier som jämfört peroral med kirurgisk behandling har visat att kirurgisk behandling är mer effektiv vad gäller blödningskontroll och förbättrad livskvalitet: 53 procent av kvinnorna som var randomiserade till peroral behandling hade genomgått kirurgisk behandling inom två år. När man jämförde den kirurgiska gruppen med Levonorgestrel-

spiralgruppen (LNG-IUD) visade båda grupperna likvärdiga resultat. Vid ett års uppföljning visade endometriedestruktionstekniker bättre resultat än Levonogestrelspiral vad gäller blödningskontroll. Dock var resultaten vid tre års uppföljning jämförbara (26).

Ovan nämnda resultat tyder på att LNG-IUD är ett bättre alternativ till kirurgi och peroral hormonbehandling. Dessutom ger endometriresektion och ablation bättre blödningskontroll än LNG-IUD efter ett år; dock är resultaten jämförbara vid 2-3 års uppföljning (26).

Effekten av behandling med första och andra generationens metoder för endometrieablation är likvärdig och reducerade menstruationsmängden hos 90 procent av kvinnorna (26). Till fördelarna med andra generations metoder hör kortare operationstid, mindre risk för allvarliga komplikationer och möjligheten att utföra ingreppet i lokalanestesi.

Endometriresektion och abdominal och/eller vaginal hysterektomi har jämförts i fem randomiserade studier (27). Hysterektomi är betydligt bättre än övriga metoder för att uppnå blödningskontroll. Minimalinvasiva metoder uppvisar goda korttidsresultat med förbättrad livskvalitet men många kvinnor i denna grupp behöver genomgå kompletterande kirurgisk behandling (28).

Behandling av intrakavitära förändringar

Submukösa myom är associerade med tredubblad risk för RMB. Hysteroskopisk resektion av dessa myom resulterar i normalisering av menstruationsblödningar. Långtidsresultaten är goda; dock beror resultatet på antalet myom, deras storlek och uterusstorleken. Därför är individuell handläggning viktig och beror bland annat av kvinnans ålder och familjeplanering (29).

I likhet med myom kan intrakavitära polyper också orsaka rikliga menstruationer. Hysteroskopisk polypresektion har visat goda resultat: fortsatta RMB varierar i olika studier mellan 0 procent och 12 procent. En studie

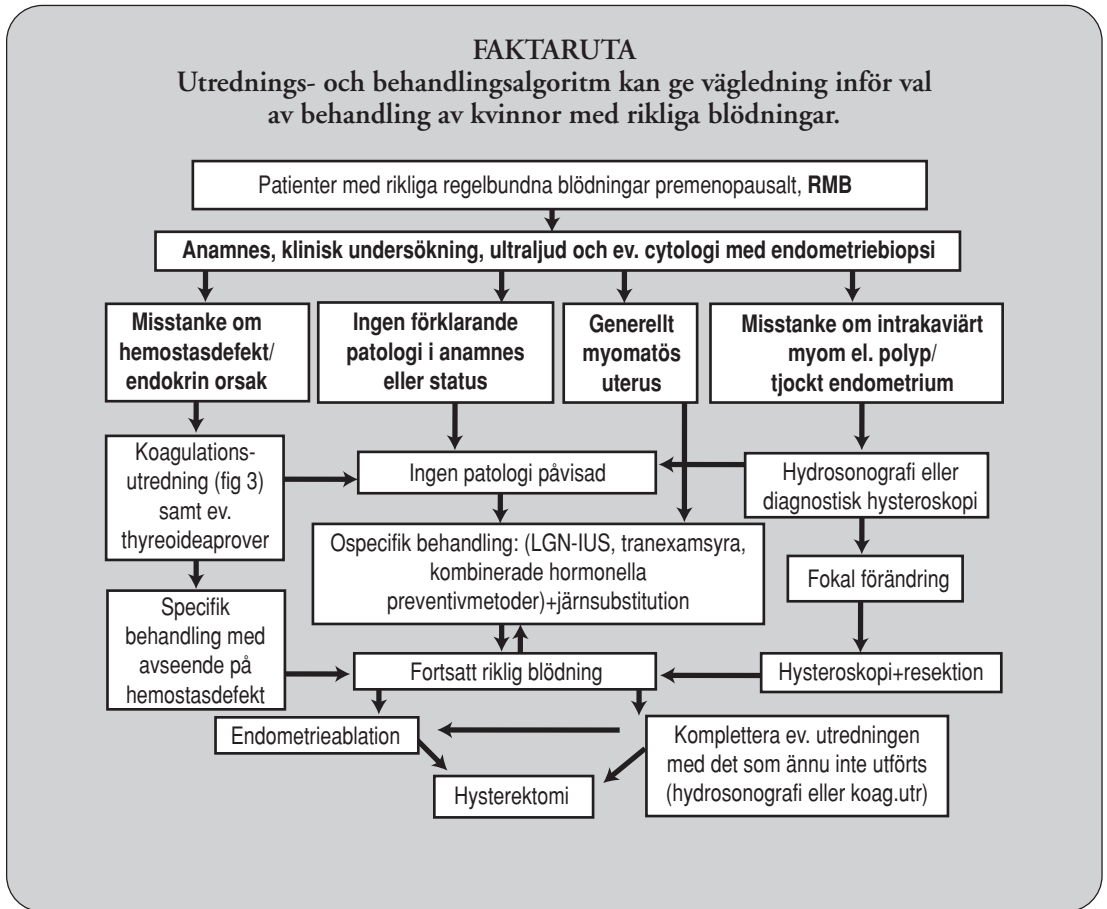
från 2006 rapporterar att hysteroskopisk polypresektion av med slynga ger 0 procent recidiv jämfört med 15 procent om man extirperar polypen med tång (30).

Sammanfattning

Inför behandling av RMB ska kvinnan utredas med syfte att finna bakomliggande orsak och på bästa sätt individualisera behandlingen.

LNG-IUD är lika effektivt i behandlingen av RMB som endometrieablativa metoder. Endometriresektion är att föredra för kvinnor med intrakavitära förändringar som polyper och myom och för kvinnor som inte vill använda LGN-IUD. Övrig medicinsk behandling minskar blödningsmängden med 50 till 90 procent.

Majoriteten kvinnor med rikliga menstruationsblödningar vill ha livmodern kvar, varför minimalinvasiva metoder utvecklats som ett alternativ. Den enda kirurgiska behandlingen som garanterat kan åstadkomma amenorré är dock hysterektomi. Hysterektomi kan vara förstahandsval i enskilda patientfall eller hos kvinnor med fortsatta besvär efter endometrieablation.



Referenser

- Fraser IS, Critchley HO, Munro MG, Broder M. Can we achieve international agreement on terminologies and definitions used to describe abnormalities of menstrual bleeding? *Hum Reprod.* 2007 Mar;22(3): 635-43.
- Rybo G. Clinical and experimental studies on menstrual blood loss. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1966;45:Suppl 7:1-23.
- Oehler MK, Rees MC. Menorrhagia: an update. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003 May;82(5):405-22.
- Rees MC. Role of menstrual blood loss measurements in management of complaints of excessive menstrual bleeding. *BJOG.* 1991 Mar;98(3):327-8.
- Clarke A, Black N, Rowe P, Mott S, Howle K. Indications for and outcome of total abdominal hysterectomy for benign disease: a prospective cohort study. *BJOG.* 1995 Aug;102(8):611-20.
- Sumitani H, Shozu M, Segawa T, Murakami K, Yang HJ, Shimada K, et al. In situ estrogen synthesized by aromatase P450 in uterine leiomyoma cells promotes cell growth probably via an autocrine/ intracrine mechanism. *Endocrinology.* 2000 Oct; 141(10):3852-61.
- Schwartz SM, Marshall LM, Baird DD. Epidemiologic contributions to understanding the etiology of uterine leiomyomata. *Environ Health Perspect.* 2000 Oct;108 Suppl 5:821-7.
- Ben-Arie A, Goldchmit C, Laviv Y, Levy R, Caspi B, Huszar M, et al. The malignant potential of endometrial polyps. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004 Aug 10;115(2):206-10.
- LiTsang BK, Domingo MT, Spence JE, Garner PR, Dudley DK, Oxorn H. Endometrial prostaglandins and menorrhagia: influence of a prostaglandin synthetase inhibitor in vivo. *Can J Physiol Pharmacol.* 1987 Oct;65(10):2081-4.

10. Edlund M, Blomback M, He S. On the correlation between local fibrinolytic activity in menstrual fluid and total blood loss during menstruation and effects of desmopressin. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2003 Sep;14(6):593-8.
11. Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature*. 2000 Sep 14;407(6801):249-57.
12. Mints M, Hultenby K, Zetterberg E, Blomgren B, Falconer C, Rogers R, et al. Wall discontinuities and increased expression of vascular endothelial growth factor-A and vascular endothelial growth factor receptors 1 and 2 in endometrial blood vessels of women with menorrhagia. *Fertil Steril*. 2007 Sep;88(3):691-7.
13. Wilansky DL, Greisman B. Early hypothyroidism in patients with menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol*. 1989 Mar;160(3):673-7.
14. Claessens EA, Cowell CA. Acute adolescent menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol*. 1981 Feb 1;139(3):277-80.
15. Edlund M, Blomback M, von Schoultz B, Andersson O. On the value of menorrhagia as a predictor for coagulation disorders. *Am J Hematol*. 1996 Dec;53(4):234-8.
16. Larsson G, Milsom I, Jonasson K, Lindstedt G, Rybo G. The long-term effects of copper surface area on menstrual blood loss and iron status in women fitted with an IUD. *Contraception*. 1993 Nov;48(5):471-80.
17. Higham JM, O'Brien PM, Shaw RW. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart. *Br J Obstet Gynaecol*. 1990 Aug;97(8):734-9.
18. Hallberg L, Nilsson L. Determination of Menstrual Blood Loss. *Scand J Clin Lab Invest*. 1964;16:244-8.
19. Farquhar C, Ekeroma A, Furness S, Arroll B. A systematic review of transvaginal ultrasonography, sonohysterography and hysteroscopy for the investigation of abnormal uterine bleeding in premenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2003 Jun;82(6):493-504.
20. Farquhar CM, Lethaby A, Sowter M, Verry J, Baranyai J. An evaluation of risk factors for endometrial hyperplasia in premenopausal women with abnormal menstrual bleeding. *Am J Obstet Gynecol*. 1999 Sep;181(3):525-9.
21. Blomback M, Konkle BA, Manco-Johnson MJ, Bremme K, Hellgren M, Kaaja R. Preanalytical conditions that affect coagulation testing, including hormonal status and therapy. *J Thromb Haemost*. 2007 Apr;5(4):855-8.
22. James AH, Manco-Johnson MJ, Yawn BP, Dietrich JE, Nichols WL. Von Willebrand disease: key points from the 2008 National Heart, Lung, and Blood Institute guidelines. *Obstet Gynecol*. 2009 Sep;114(3):674-8.
23. Neuwirth RS. Cost effective management of heavy uterine bleeding: ablative methods versus hysterectomy. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2001 Aug;13(4):407-10.
24. Altman D, Granath F, Cnattingius S, Falconer C. Hysterectomy and risk of stress-urinary-incontinence surgery: nationwide cohort study. *Lancet*. 2007 Oct 27;370(9597):1494-9.
25. Overton C, Hargreaves J, Maresh M. A national survey of the complications of endometrial destruction for menstrual disorders: the MISTLETOE study. Minimally Invasive Surgical Techniques--Laser, EndoThermal or Endorescetion. *BJOG*. 1997 Dec;104(12):1351-9.
26. Marjoribanks J, Lethaby A, Farquhar C. Surgery versus medical therapy for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(2):CD003855.
27. Crosignani PG, Vercellini P, Apolone G, De Giorgi O, Cortesi I, Meschia M. Endometrial resection versus vaginal hysterectomy for menorrhagia: long-term clinical and quality-of-life outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 1997 Jul;177(1):95-101.
28. Istre O, Qvigstad E. Current treatment options for abnormal uterine bleeding: an evidence-based approach. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2007 Dec;21(6):905-13.
29. Sutton C. Hysteroscopic surgery. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2006 Feb;20(1):105-37.
30. Preutthipan S, Herabutya Y. Hysteroscopic polypectomy in 240 premenopausal and postmenopausal women. *Fertil Steril*. 2005 Mar;83(3):705-9.

15. Hormonbehandling och trombos

Marianne van Rooijen

Användning av läkemedel som innehåller könshormoner är idag vanligt bland kvinnor i olika åldrar. För närvarande beräknas ungefär 400 000 svenska kvinnor använda kombinerade p-piller och lika många någon form av hormonell substitutionsbehandling (hormone treatment; HT) i och efter klimakteriet. Eftersom användning av preventivmedel och HT i de flesta fall inte utgör behandling av ett sjukdomstillstånd är det av extra stor vikt att man beaktar de risker behandlingen innebär för kvinnan, och väger dem mot vinsten med behandlingen.

Hemostaseffekter

Direkta koagulationseffekter i samband med hormonbehandling har studerats framför allt i samband med peroral tillförsel av etinylöstradiol tillsammans med progesteron, det vill säga kombinerade p-piller, men effekterna är väsentligen likartade vid peroral HT. Olika progesteronvarianter förefaller modifiera östrogeneffekten olika mycket, på så sätt att mer androgent profilerade gestgener, till exempel levonorgestrel, motverkar vissa av östrogens effekter, medan de mer östrogen profilerade gestgenerna, till exempel desogestrel, snarast förstärker östrogeneffekterna.

Peroral östrogentillförsel påverkar plasmakoncentrationen av de flesta proteiner involverade i koagulationen i en dosberoende relation. Man har visat att koagulationsfaktorerna II, VII, VIII och X samt von Willebrandfaktor och fibrinogen ökar samtidigt som vissa faktorer som skyddar mot blodproppsbildning till exempel antitrombin och protein S minskar. Förändringar i tissue plasmin activator

(tPA), plasminogen, plasminogen activator 1 (PAI-1) såväl som D-dimer och plasmin antiplasmin komplex (PAP) talar för att även det fibrinolytiska systemet är aktiverat (1). Förändringar i de enskilda faktorerna är i regel små, och väsentligen inom normalvariationen för fertila kvinnor. Den totala effekten på hemostasen har också mätts med trombingenereringstest eller test för funktionell APC-resistens (se Kapitel 2). Hos vissa kvinnor uppmätts en så kallad förvärvad APC-resistens, vilken innebär en ökad risk för venös trombos likvärdig den vid ärftlig APC-resistens (2).

Studier av hemostasmärkörer visar att koagulations- och fibrinolysfaktorer påverkas i en mer "protrombotisk" riktning med tredje generationens preparat jämfört med andra generationens (1). Den så kallade förvärvade APC resistensen blir mer uttalad med tredje generationens preparat (3). Parenterala beredningar av kombinerad hormonell antikonception förefaller påverka hemostasen i samma riktning som perorala beredningar. APC-resistens mätt med funktionell metod visar förändringar i nivå med kombinerade p-piller (för vaginal beredning) eller högre (för transdermal beredning) (4).

För HT, där östrogenkomponenten är det biologiskt mindre potenta 17β -östradiol, är det visat att transdermal beredning inte påverkar hemostasen i nämnvärd utsträckning (5,6).

Riskmärkörer för arteriell kärlsjukdom

Den enskilt starkaste prediktiva faktorn för framtida kardiovaskulär sjukdom är förhöjt C-reaktivt protein (CRP), antingen ensamt men

framför allt i kombination med förhöjda serumnivåer av low density lipoprotein (LDL) (7). Studier har visat att användning av HT och kombinerade preventivmedel i perorala beredningar ökar serumkoncentration av CRP och sänker LDL-nivån. Parenteral tillförsel av kombinerade preventivmedel innehållande etinylöstradiol (EE) ger effekter på CRP och lipider på samma sätt som peroral tillförsel (8). Vid parenteral tillförsel av HT har dessa förändringar inte kunnat påvisas. Ökningen av CRP i samband med östrogentillförsel är sannolikt inte ett svar på en inflammatorisk reaktion, utan en effekt av påverkan på protein-syntesen i lever (9). Betydelsen av denna är därför ännu oklar.

Andra etablerade riskmarkörer för arteriell trombos är till exempel interleukin 6 (IL-6) med flera inflammatoriska markörer samt apolipoproteiner a och b. Dessa faktorer sjunker vid användning av HT, raloxifen och tibolon (10).

Riskfaktorer för trombos

För kvinnor under 60 år är livstidsrisken för venös trombos cirka 1- 2 procent. Vid förskrivning av kombinerade preventivmedel och HT är anamnesen viktig som ett verktyg för att fånga de vanligaste riskfaktorerna för venös och arteriell trombos (se kapitel 4).

En av de viktigaste riskfaktorerna för venös trombos är att tidigare själv ha haft en trombos. Risken att utveckla en retrombos uppskattas i oselektade kohorter av kvinnliga trombospatienter till ca 5 procent årligen efter trombostillfället (11,12). Hos kvinnor med trombos relaterad till hormonell påverkan (preventivmedel, HT, graviditet) är tiden till retrombos längre än för kvinnor med annan eller okänd utlösande orsak. Detta anses bero på att den utlösande riskfaktorn eliminerats och att ökad ålder blir av större vikt (12). Kombinerad hormonell antikonception anses som kontraindicerad till kvinnor med tidigare trombos. Om förstagsgrads släkting (förälder, syskon, barn) till kvinnan insjuknat i venös trombos före 60 års ålder innebär även detta

en så stor riskökning att man ska avstå från förskrivning av kombinerade p-piller.

Risken att insjukna i VTE i samband med p-piller eller HT är störst under första behandlings året (13). Detta förklaras sannolikt av att de kvinnor som redan har ökad trombosbenägenhet, det vill säga har ärftliga eller förvärvade riskfaktorer, insjuknar ganska snart efter att ytterligare en riskfaktor adderats. Riskökningen för VTE försvinner i samband med att hormonbehandlingen avslutas, och hemostasförändringar i blodet kan i allmänhet inte återfinnas 4-8 veckor efter utsatt behandling.

Risken att insjukna i arteriell trombos är mycket liten för kvinnor i fertil ålder. Faktorer som ger skada på kärlväggen, till exempel rökning, hypertoni, hyperlipidemi och diabetes är riskfaktorer för arteriell trombos. I en dansk studie från 1998 var incidensen akut hjärtinfarkt 1/100 000 hos kvinnor under 30 år, och mindre än 10/100 000 för kvinnor mellan 30 och 40 år. I samma studie var risken för stroke hos den yngre åldersgruppen 5/100 000 och hos de äldre omkring 25/100 000 (14). Hos kvinnor utan kardiovaskulära riskfaktorer är risken att insjukna extremt liten.

APC-resistens

Resistens mot aktiverat protein C (APC) upptäcktes i början av 1990-talet, och framstod snart som en dominerande riskfaktor för venös trombos. APC-resistens är vanligen förknippat med mutation i genen för koagulationsfaktor V, så kallad faktor V- Leiden. Mutationen förekommer i både heterozygot och homozygot form. I Sverige har cirka 10 procent av befolkningen mutationen, de allra flesta i heterozygot form. Kvinnor som har heterozygot form av faktor V-mutationen och använder kombinerade p-piller anses ha en 35-faldig ökning av trombosrisken jämfört med kvinnor utan mutationen och utan p-piller (15). Kvinnor som är homozygota för mutationen som använder p-piller har ännu högre risk. Trots att APC resistens är så vanligt förekommande i Sverige har de flesta kvinnor som insjuknar i VTE i samband med

p-pilleranvändning inte APC resistens (16).

Screening för APC resistens inför p-piller förskrivning rekommenderas inte.

Hormonell antikonception och trombos

Kombinerad hormonell antikonception, det vill säga P-piller, p-plåster och vaginala ringar, är säkra preventivmedel med många dokumenterade fördelar. Användning medför dock en ökad risk för sällsynta men allvarliga komplikationer i form av VTE och arteriella trombos (ATE). Risken för en kvinna i fertil ålder att insjukna i VTE är cirka 5-10/100 000. Vid användning av kombinerade p-piller ökar risken 3-6 gånger. Tio procent av dem som drabbas av VTE får lungemboli och någon procent av dessa avlider. I en svensk studie från 2004 rapporteras en incidens av 0,25 fall av letal lungembolism per 100 000 användarår hos kvinnor som använder kombinerade p-piller (17).

För att reducera trombosrisken har nya preparat med allt lägre östrogendos utvecklats. De ursprungliga preparaten innehöll >50 µg etinylöstradiol. Dagens så kallade lågdoserade p-piller innehåller 20-30 µg. För att behålla en god antikonceptiv effekt och samtidigt minska risken för oönskade bieffekter har parallellt med dosreduktion av etinylöstradiol nya gestagener tagits i bruk. I de första kombinationspreparaten ingick lynestrenol eller norethisteron. Dessa ersattes på 1970-talet av framför allt av levonorgestrel ("andra generationen"). Under 80-talet lanserades "tredje generationens" p-piller innehållande desogestrel eller gestoden. De gestagener som introducerats senare, drospirenone, cyproteronacetat med flera är inte klassificerade enligt detta system.

I mitten av 1990-talet presenterades flera epidemiologiska studier som visade att risken för VTE i samband med användning av kombinerade p-piller är ca 20-30/100 000. Det framkom att risken med tredje generationens preparat är 40/100 000 jämfört med 20/100 000 med andra generationens, det vill

säga fördubblad (18). Preparat som innehåller cyproteronacetat, i Sverige endast godkända för behandling av svår acne, medför en fyra gånger högre risk för VTE än andra generationens p-piller (19). Ingen ökad risk är påvisad för användare av drospireninnehållande preparat (20). För lågdoserade preparat (20µg etinylestradiol/dag), övriga orala beredningar inklusive Qlaira som innehåller estradiolvaleat istället för etinylestradiol, och den vaginala beredningen NuvaRing finns inga säkra epidemiologiska data för beräkning av trombosrisk. Avseende p-plåstret Evra har studier med divergerande resultat avseende trombosrisk presenterats. WHO klassificerar samtliga kombinerade preparat i samma riskkategori.

WHO publicerade 1996-7 resultaten av en multicenterstudie rörande risken att insjukna i arteriell trombos i samband med användning av kombinerade p-piller. Risken att drabbas av hjärtinfarkt var i den studien 5 gånger högre, risken för stroke 3 gånger högre och risken för hemorragisk stroke 1,5-2 gånger högre hos användare av kombinerade p-piller jämfört med kvinnor utan p-piller.

I en senare studier har en dubblad risk för hjärtinfarkt hos användare av kombinerade p-piller jämfört med icke-användare påvisats. Risken för hjärtinfarkt är något större med andra generationens preparat än för tredje generationens (21). När det gäller stroke och sällsynta ischemiska komplikationer har inga säkerställda skillnader kunnat påvisas (22).

Risken för ATE är starkt korrelerad till rökning, hypertoni och typ 2-diabetes. Risken att insjukna i hjärtinfarkt i samband med p-piller användning är störst för kvinnor som samtidigt röker eller har högt blodtryck.

Preventivmedel med enbart gestagen

Det finns i nuläget inga vetenskapliga studier som entydigt talar för att preventivmedel innehållande enbart gestagener påverkar risken för venös eller arteriell trombos. I ett par nyligen publicerade review-artiklar antyds att det föreligger en lite ökad risk för venös trombos även vid användning av "progestagen-only" prepa-

rat (23,24). Bristen på systematiska och tillräckligt stora studier påtalas. I nuläget är inte dessa preparat kontraindicerade till kvinnor med ökar risk för venös eller arteriell tromboembolism.

Akut p-piller

Endast få studier finns publicerade där man studerat koagulationseffekter och risk för trombosjukdom i samband med akut p-piller och ingen av dessa studier har givit hållpunkter för ökad VTE-risk. Det finns inga kontraindikationer för akut p-piller med enbart gestagent innehåll. Till kvinnor med ökad risk för trombos eller med porfyri rekommenderas inte östrogeninnehållande akut p-piller.

Hormonell behandling i klimakteriet och trombos

Kombinationsbehandling med peroralt administrerat östrogen och gestagen ökar risken för venös trombos 2-3 gånger och liksom vid användning p-piller är risken störst första året. Det är oklart huruvida olika gestagenkomponenter inverkar på riskökningen. Transdermalt tillfört HT förefaller bättre än peroralt tillfört avseende riskökning för VTE. Vid samtidig trombofili ökar risken troligen på motsvarande sätt som vid p-pilleranvändning. Eftersom basalrisken för VTE ökar med ökande ålder är den absoluta risken att insjukna högre hos kvinnor som använder HT än hos preventivmedelsanvändare (24).

Baserat på publicerade data rörande östrogenets goda effekter på kärlen, och vissa äldre epidemiologiska studier har HT tidigare i vissa fall föreslagits som ett kardioprotektivt läkemedel till kvinnor. Preliminära resultat från den s.k. WHI-studien (Women Health Initiative) som publicerades 2002 gav hållpunkter för att HT skulle medföra medför en ökad risk för kranskärlsjukdom, stroke och VTE (25). Den stora prospektiva primärpreventiva studien omfattande nästan 17 000 kvinnor visade en relativ risk för kranskärls-

sjukdom på 1,29 hos hormonbehandlade (östrogen + gestagen) kvinnor jämfört placebobehandlade. Större delen av det ökade antalet händelser var icke-dödlig hjärtinfarkt. Totala dödligheten påverkades inte under studietiden (i medeltal 5,2 år). Liknande resultat framkom i en sekundärpreventiv studie (HERS-studien) av kvinnor med känd kranskärlsjukdom som behandlades med HT eller placebo. Varken positiva eller negativa effekter, avseende icke-dödlig hjärtinfarkt eller död relaterad till kranskärlsjukdom, kunde påvisas av HT. De flesta händelser inträffade första behandlingsåret (26). I en senare sekundär analys av data från WHI har man delat upp resultaten efter kvinnornas ålder och tidpunkt från menopaus (27) och då visat en icke-signifikant trend för minskad risk för koronarkärlsjukdom när behandling insätts snart efter menopaus, och en ökad risk när behandling insätts till äldre. Risken för stroke var ökad i båda grupperna jämfört med hos kvinnor som inte använde HT.

En nyligen publicerad metaanalys av randomiserade kontrollerade studier (28) visar ökad risk för VTE och stroke i samband med HT, men ingen säkerställd effekt på risk att utveckla coronary heart disease (CHD).

Selektiva östrogenreceptormodulerare

De selektiva östrogenreceptormodulerarna (SERM) raloxifen och tamoxifen har anti-östrogena effekter på bröst och livmodersslemhinna men påverkar hemostasen delvis på samma sätt som östrogener. Placebokontrollerade studier har visat att båda preparaten ökar risken för venös blodpropp i samma utsträckning som HT (29,30).

De data som finns gällande tamoxifen och kardiiovaskulär sjukdom kommer från bröstcancerstudier. Dessa rapporterar färre kardiiovaskulära händelser i de grupper som behandlats med tamoxifen i jämförelse med placebo-grupper. En stor prospektiv studie (RUTH) av 10 000 kvinnor med känd CHD eller multipla riskfaktorer för CHD randomiserades till

raloxifen eller placebo (31). Ingen signifikant ökad risk för kranskärslssjukdom kunde visas i denna riskgrupp i samband med behandling. Sammanfattningsvis finns hittills inga säkra epidemiologiska data som visar att risken för kvinnor att insjukna i kardiovaskulär sjukdom påverkas av SERM.

Tibolon påverkar hemostasen i liten utsträckning, och data från en nyligen publice-

rad studie talar för att risken för venös trombos inte påverkas i samband med behandling med tibolon. Studien, ursprungligen initierad för att studera läkemedlets effekter på frakturer, avbröts i förtid då risken för stroke var ökad i behandlingsgruppen (32). Det finns inga publicerade data avseende kardiovaskulär sjukdom och tibolon.

FAKTARUTA 1

- Risken för venös trombos ökar 2-3 gånger vid användning av kombinerad hormonell antikonception och peroral hormonell kombinationsbehandling i klimakteriet.
- Kvinnor med ökad risk för venös trombos ska avrådas från kombinerad hormonell antikonception och peroral hormonell kombinationsbehandling i klimakteriet.
- Hormonell antikonception med enbart gestagen kan förskrivas till kvinnor med ökad risk för venös trombos.
- Screening av APC resistens inför preventivmedelsförskrivning rekommenderas inte.
- I samband med större operativa ingrepp som innebär immobilisering rekommenderas uppehåll med kombinerad preventivmedelsbehandling fyra veckor före till fyra veckor efter ingreppet. Vid akuta ingrepp rekommenderas trombosprofylax.
- Vid användning av kombinerad hormonell antikonception ökar risken för hjärtinfarkt och stroke något. Riskökningen är starkt korrelerad till diabetes mellitus, hypertoni och rökning.
- Kvinnor över 35 år med ovanstående riskfaktorer bör rekommenderas östrogenfri preventivmetod.
- HT insatt i samband med menopaus minskar risken för kardiovaskulär sjukdom hos friska kvinnor. Däremot förefaller HT till kvinnor över 60 år eller hos kvinnor som varit postmenopausala >10 år ge initialt ökad risk för kardiovaskulär sjukdom.
- Vid hormonell klimakteriebehandling är lägsta effektiva dos förskrivas och indikationen med jämna mellanrum omprövas.

FAKTARUTA 2**Hem-ARGs riktlinjer för förskrivning av hormonell antikonception**

Information om skillnader mellan olika sorters preparat lämnas till kvinnan i samband med rådgivning. I samband med nyförskrivning till kvinnor som inte tidigare haft kombinerad hormonell p-metod beaktas den något högre risken för VTE med p-piller som innehåller desogestrel och den osäkerhet som råder för nyare preparat. Vid förstagångsförskrivning av kombinerad hormonell antikonception rekommenderas i första hand ett monofasiskt preparat innehållande levonorgestrel.

Kvinnor som har ökad risk för trombos ska avrådas från kombinerad hormonell antikonception. I samband med större operativa ingrepp som innebär immobilisering rekommenderas ett uppehåll i användningen av kombinerade p-piller 4 veckor före till 4 veckor efter operation. Under denna period ska alternativt preventivmedel erbjudas. Vid akuta operationer, vid elektiva ingrepp då p-piller inte seponerats och i samband med immobilisering, till exempel vid frakturer och gipsning av nedre extremiteterna, ska trombosprofylaktisk behandling ges (se Kapitel 12).

FAKTARUTA 3**Rekommendationer för HT behandling**

Den övergripande slutsatsen från Endokrin-ARG:s nyligen utkomna rapport är att det finns stark evidens för att hormonbehandling i klimakteriet är effektiv för behandling av vasomotoriska symtom och andra östrogenbristrelaterade symtom. Risk-nytta förhållandet är fördelaktigt om behandling initieras i nära anslutning till menopaus och begränsas till ungefär 5 år. Kontraindikation för systemisk HT beträffande kardiovaskulär anamnes är tidigare eller pågående DVT eller lungemboli, samt tidigare eller pågående angina pectoris, hjärtinfarkt eller stroke.

Referenser

- Kluft C, Lansink M. Effect of oral contraceptives on haemostasis variables. *Thromb Haemost*. 1997;78: 315-26.
- De Visser et al. A reduced sensitivity for activated protein C in the absence of factor V Leiden increases the risk of venous thrombosis. *Blood*. 1999; 93:1271-6.
- Rosing J et al. Oral contraceptives and venous thrombosis: different sensitivities to activated protein C in women using second and third generation OCs. *Br J Haematol*. 1997;97:233-8.
- Fleischer K, van Vliet HA, Rosendaal FR, Rosing J, Tchaikovski S, Helmerhorst FM. Effects of the contraceptive patch, the vaginal ring and an oral contraceptive on APC resistance and SHBG: a cross-over study. *Thromb Res*. 2009;123(3):429-35.
- Vehkavaara S, Silveira A, Hakala-Ala-Pietilä T, Virkamäki A, Hovatta O, Hamsten A, et al. Effects of Oral and Transdermal Estrogen Replacement Therapy on Markers of Coagulation, Fibrinolysis, Inflammation and Serum lipids and Lipoproteins in Postmenopausal Women. *Thromb Haemost*. 2001; 85: 619-25.
- Zegura B, Guzic-Salobir B, Sebestjen M, Keber I. The effect of various menopausal hormone therapies on markers of inflammation, coagulation, fibrinolysis, lipids, and lipoproteins in healthy postmenopausal women. *Menopause*. 2006;13:643-50.
- Ridker PM, Hennekens CH et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000; 342: 836-843.
- Sitruk-Ware RL, Menard J, Rad M, Burggraaf J, de Kam ML, Tokay BA, Sivin I, Kluft C. Comparison of the impact of vaginal and oral administration of combined hormonal contraceptives on hepatic proteins sensitive to estrogen. *Contraception*. 2007; 75(6):430-7.
- van Rooijen M, Hansson LO, Frostegård J, Silveira A, Hamsten A, Bremme K. Treatment with combined oral contraceptives induces a rise in serum C-reactive protein in the absence of a general inflammatory response. *J Thromb Haemost*. 2006;4:77-82.
- Eilertsen AL, Sandvik L, Steinsvik B, Sandset PM. Differential impact of conventional-dose and low-dose postmenopausal hormone therapy, tibolone and raloxifene on C-reactive protein and other inflammatory markers. *J Thromb Haemost*. 2008;6:928-34.
- Lijfering WM, Veeger NJGM, Middeldorp S, Hamulyák K, Prins MH, Büller HR, et al. A lower risk of recurrent venous thrombosis in women compared to men is explained by sex-specific risk factors at time of first venous thrombosis in thrombophilic families. *Blood*. 2009 Sep3;114(10):2031-6.
- Laczkovics C, Grafenhofer H, Kaider A, Quehenberger P, Simanek R, Mannhalter C, et al. Risk of recurrence after a first venous thromboembolic event in young women. *Haematologica*. 2007;92:1201-07.
- Bloemenkamp KWM, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP. Higher risk of venous thrombosis during early use of oral contraceptives in women with inherited clotting defects. *Arch Intern Med*. 2000;160:49-52.
- Lidegaard Ö. Thrombotic diseases in young women and the influence from oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol*. 1998 Sep;179(3Pt2):62-7.
- Vandenbroucke JP, Koster T, Briët E, Reitsma PH, Bertina RM, Rosendaal FR. Increased risk of venous thrombosis in oral contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet*. 1994; 334:1453-7.
- Hellgren M, Svensson PJ, Dahlbäck B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thromboembolism associated with pregnancy and oral contraceptives. *Am J Obst Gynecol*. 1995;173:210-3.
- Hedenmalm K, Samuelsson E, Spigset O. Acta Pulmonary embolism associated with combined oral contraceptives: reporting incidences and potential risk factors for a fatal outcome. *Obstet Gynecol Scand*. 2004;83:576-85.
- Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: metaanalysis. *Br Med J*. 2001;323:131-4.
- Vasilakis-Scaramozza C, Jick H. Risk of venous thromboembolism with cyproterone or levonorgestrel contraceptives. *Lancet*. 2001;358:1427-9.
- Dinger JC, Heinemann LA, Kühl-Habich D. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance Study on oral contraceptives based on 142,475 women-years of observation. *Contraception*. 2007;75:344-54.
- Tanis BC, Rosendaal FR. Venous and arterial thrombosis during oral contraceptive use: risks and risk factors. *Semin Vasc Med*. 2003;3:69-84.
- Kemmeren JM, Tanis BC, van den Bosch MA, Bollen EL, Helmerhorst FM, van der Graaf Y, et al. Oral Contraceptives and Ischemic Stroke. *Stroke*. 2002; 33: 1202-08.
- Bergendal A, Od Lind V, Persson I, Kieler H. Limited knowledge on progestogen-only contraception and risk of venous thromboembolism. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009;88:261-6.
- Middeldorp S. Epidemiology of hormone-related venous thromboembolism. *Thrombosis Res*. 2009;2:S65-S69.
- Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002; 228(3): 366-8.

26. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al for the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA*. 1998;280: 605-613.
27. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*. 2007;297:1465-77.
28. Sare GM, Gray LJ, Bath PMW. Association between hormone replacement therapy and subsequent arterial and venous vascular events: a metaanalysis. *Eur Heart J*. 2008;29:2031-41.
29. Adomaityte J, Farooq M, Qayyum R. Effect of raloxifene therapy on venous thromboembolism in postmenopausal women. *Thromb Haemost*. 2008. Feb;99(2):338-42.
30. Hernandez RK, Sørensen HT, Pedersen L, Jacobsen J, Lash TL Tamoxifen treatment and risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism: a Danish population-based cohort study. *Cancer*. 2009 Oct 1;115(19):4442-9.
31. Collins P, Mosca L, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M, Amewou-Atisso MG, et al. Effects of the selective estrogen receptor modulator raloxifene on coronary outcomes in the Raloxifene Use for The Heart trial: results of subgroup analyses by age and other factors. *Circulation*. 2009;24;119:922-30.
32. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, Kenemans P, Stathopoulos V, Verweij P, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Eng J Med*. 2008;359:697-708.

Obstetrisk epidural/spinalanestesi vid antikoagulantbehandling och hemostasrubbningar

Skrivet i samråd mellan Hem-ARG och SFOAI.

Det är viktigt att i god tid före förlossningen upprätta en individuell plan och dokumentera den planerade handläggningen. Risken för hematom är mindre för spinal- jämfört med epidural- anestesi (EDA). Dragnings- och justering av EDA kateter innebär lika stor risk som vid anläggandet. Neurologstatus skall följas hos patienter med EDA samt även efter avslutad EDA behandling.

Personal vid BB/förlossning måste vara medveten om detta och tidpunkt för dragnings- och kateter bör ordinerats av anestesilog. Dessa riktlinjer är endast vägledande och individuell riskbedömning måste göras i varje enskilt fall.

Trombosprofylax

Lågmolekylärt heparin (LMWH)

Med en dygnsdos av dalteparin 5000 E, enoxaparin 40 mg eller tinzaparin 4500 E kan obstetrisk epidural/spinal anestesi (EDA/spinal) läggas när APTT, PK(INR) och TPK är normala och minst 10 timmar gått från senaste LMWH-injektionen.

Vid eventuell övergång till tvådosförfarande under förlossningsdygnet (dalteparin 2500 E, enoxaparin 20 mg eller tinzaparin 2500 E var 12:e timme) skall minst 6 timmar ha gått från injektion till anläggande av EDA/spinal.

EDA katetern tas bort tidigast 10 respektive 6 timmar efter senaste injektion av LMWH. Efter anläggande av EDA/spinal respektive

borttagande av EDA-katetern ges nästa LMWH injektion tidigast efter 2 timmar.

Vid akuta kejsarsnitt kan spinalanestesi övervägas utan hänsyn till senaste dos av LMWH, om dygnsdosen är max 2500 enheter dalteparin (eller motsvarande) var 12:e timme, och trombocytantal överstiger $80 \times 10^9/L$.

Vid dygnsdoser av dalteparin >5000E, enoxaparin >40 mg eller tinzaparin >4500 E ska minst 24 timmar ha förflutit efter senaste injektion innan EDA/spinal kan läggas respektive EDA-katetern tas bort. APTT, PK(INR) och TPK ska uppvisa normala värden. Kontroll av anti-F Xa-aktivitet kan göras i enskilda fall där det är viktigt med EDA/spinal vid högre doser. Detta är extra viktigt vid trombosprofylax till obesa patienter eftersom dessa kan ha en mycket längre halveringstid av LMWH än normalviktiga efter större doser LMWH under graviditeten. EDA/spinal då kan läggas om anti-F Xa-aktiviteten ≤ 0.1 enheter per ml.

Trombosprofylax med acetylsalicylsyra(ASA) eller behandling med NSAID

Enbart ASA profylax (75-160 mg/dag) eller behandling med andra kortverkande NSAID kan medföra en ökad blödningsbenägenhet. Om möjligt bör ASA sättas ut tre dagar före och andra NSAID dagen före planerad EDA/spinal. Om detta inte är lämpligt kan bedövning ändå läggas om inga andra riskfaktorer

föreligger och APTT, PK(INR) och TPK är normala.

Kombinationsbehandling med ASA och heparin/LMWH

Eventuell EDA/spinal beslutas lokalt i samråd med anestesilog.

Trombosbehandling med heparin/LMWH

EDA/spinal är **kontraindicerat** vid terapeutisk behandling med heparin/LMWH även om dosreduktion sker under förlossningen.

Vid absolut behov av EDA/spinal måste behandlingen individualiseras i samråd med anestesilog och koagulationsspecialist.

Hemostasrubbningar

Kända koagulationsrubbningar

Anamnestiska uppgifter om ökad blödningsbenägenhet utreds under graviditet för att undvika blödningskomplikationer vid partus (se Kapitel 8 och 10).

Gravida med kända koagulationsrubbningar bör i god tid före förlossningen remitteras till anestesilog för planering av smärtlindring under förlossning.

Trombocytfunktionsdefekt

Trombocytdysfunktion kan föreligga även vid normalt PK(INR) och APTT. Vid trombocytfunktionsdefekt är EDA/spinal generellt kontraindicerat.

Förvärvade koagulationsrubbningar

Koagulationsrubbningar kan uppkomma efter att ryggbedövning är lagd. I dessa fall ska täta neurologiska kontroller utföras. EDA kateter ska ej manipuleras eller dras förrän koagulationsparametrar varit normaliserade i 24 timmar.

Preeklampsi

Vid dessa tillstånd är trombocytantalet instabilt och trombocytfunktionen försämrad. PK(INR) och APTT behöver endast kontrolleras vid trombocytantal under $100 \times 10^9/L$, då koagulationspåverkan ses först vid trombocytopeni. Dock måste hastigheten i trombocyt-sänkningen beaktas.

Lätt preeklampsi: EDA/spinal kan läggas när TPK $>100 \times 10^9/L$ och provtagningen är utförd inom 6 timmar. Vid TPK $80-100 \times 10^9/L$ kan man överväga regional anestesi efter individuell bedömning.

Svår preeklampsi/HELLP: EDA/spinal kan läggas när TPK $>100 \times 10^9/L$ och provtagning är utförd inom 2 timmar. Vid TPK $80-100 \times 10^9/L$ kan man överväga regional anestesi efter individuell bedömning.

Intrauterin fosterdöd

Vid intrauterin fosterdöd (IUFD) utan tecken till ablatio placenta kontrolleras TPK, PK(INR), APTT och fibrinogen inför EDA/spinal.

Vid IUFD med ablatio placenta föreligger alltid någon form av koagulationsrubbning. Hemostasen följs i dessa fall minst varannan till var 4:e timme. Se Kapitel 7. Vid påverkad hemostas, som visar ökad blödningsbenägenhet enligt ovan eller fibrinogen $< 2-2,5 \text{ g/L}$ är EDA/spinal kontraindicerat.

Graviditetsinducerad trombocytopeni eller ITP

Vid trombocytopeni hos i övrigt frisk gravid kvinna, bör kontrollen av TPK, APTT, PK(INR) ha utförts inom 6 timmar innan ryggbedövning läggs.

Följande riktlinjer angående EDA/spinal gäller i övrigt friska gravida kvinnor:

TPK $100-150 \times 10^9/L$: Ingen ökad risk. Eventuell analys av APTT och PK(INR).

TPK $80-100 \times 10^9/L$. Ingen ökad risk om APTT och PK(INR) är normala och ingen annan riskfaktor föreligger.

TPK 50-80x10⁹/L. Upprepad provtagning av TPK, APTT, PK(INR). Uteslut annan diagnos! Spinalbedövning kan övervägas.

TPK <50x10⁹/L. Utredning bör göras angående orsaken till trombocytopenin. Graviditets-inducerad trombocytopeni är inte sannolikt.

EDA är kontraindicerad. Spinalbedövning endast vid mycket stark indikation där risker vid generell anestesi inkluderas i bedömningen.

von Willebrands sjukdom

Vid mild von Willebrand typ 1 där nivåerna av VWF ökat till >0,70 k IE/L* under graviditeten kan EDA/spinal läggas om APTT, PK(INR) och TPK är normala. Kontroll av von Willebrands faktor görs omkring graviditetsvecka 32 och behöver därefter inte upprepas.

Observera att nivån av VWF sjunker snabbt efter förlossningen varför EDA-katetern tas bort inom två timmar efter partus.

Anlagsbärare för hemofili A och hemofili B

EDA/spinal kan läggas om nivåerna av FVIII och FIX är >0,70 k IE/L och APTT, PK(INR) och TPK är normala (enligt lokalt PM Kvinnokliniken Karolinska Sjukhuset 2010). Kontroll av F VIII och FIX görs i graviditetsvecka 32 och behöver därefter inte upprepas.

Observera att nivån av F VIII sjunker snabbt efter förlossningen varför EDA-katetern tas bort inom två timmar efter partus.

Referens

www.sfoai.se/riktlinjer/ryggbedovning. 2008.

Appendix 1

Tabell 1. Koagulationsfaktorer i samband med graviditet. Mean. SD. Referensvärden för icke-gravida.

Variables		weeks of gestation				weeks post partum	
		10-15	23-25	32-34	38-40	1	8
	n	42	42	41	38	40	41
Classic APC ratio	mean	2.89	2.74	2.64	2.66	2.87	3.16
Ref. limit > 23	SD	0.28	0.28	0.24	0.32	0.39	0.41
F VIII-act.	mean	1.41	1.69	2.06	2.31	2.24	1.25
IU/ml	SD	0.45	0.40	0.52	0.44	0.69	0.38
ref. range 0.5-2.0							
Fibrinogen	mean	3.3	3.5	4.1	4.5	4.6	2.6
g/l	SD	0.6	0.6	0.6	0.5	0.7	0.4
Ref. range 2-4							
Protein C	mean	0.95	1.04	1.02	1.00	1.16	1.02
IE/ml	SD	0.15	0.18	0.19	0.19	0.20	0.17
Ref. range 0.70-1.25							
Free protein S	mean	62	53	51	51	59	74
% of normal	SD	13	9	9	10	16	11
Ref. range 63-112							
Sububle Fibrin	mean	49	54	64	71	67	42
SF units	SD	7	9	10	11	15	9
Ref. range 27-75							
	n	42	42	41	38	40	41
Prothrombin fragment 1+2	mean	0.97	1.63	2.57	3.14	2.51	0.84
nmol/l	SD	0.30	0.58	0.82	1.24	1.71	0.24
Ref. range 0.44-1.1							
D-dimer	mean	35	81	130	193	251	11
ng/ml	SD	29	47	78	112	308	11
Ref. limit < 120							

Tabell 2. Koagulationsfaktorer i samband med graviditet. Mean. SD. Referensvärden gäller för icke-gravida.

Variables		weeks of gestation				weeks post partum	
		10-15	23-25	32-34	38-40	1	8
	n	40	42	41	38	38	41
t-PA	mean	0.37	0.29	0.20	0.19	0.46	0.51
IU/ml	SD	0.09	0.08	0.10	0.08	0.18	0.35
Ref. range 0.1-1.5							
PAI-1	mean	21	46	96	133	18	19
ng/ml	SD	9	15	29	56	11	12
Ref. range 11-69							

Tabell 1 och 2 är modifierade från Ulla Kjellberg et al. PPC resistance and other haemostatic variables during pregnancy and puerperium. *Thromb Haemost* 1999;81:527-31.

Appendix 2

Koagulationsmottagningar

STOCKHOLM

Koagulationsmottagningen
Karolinska Universitetssjukhuset/Solna
171 76 Stockholm
Telefon Växel 08-51770000

GÖTEBORG

Koagulationscentrum
Internmedicinska Kliniken
Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Sahlgrenska
413 45 Göteborg
Telefon Dagtid 031-3421795
Jourtid 031-3421000

MALMÖ

Koagulationsmottagningen
Universitetssjukhuset MAS
205 02 Malmö
Telefon Växel 040-331000

*Ett tack
till Stiftelsen för Utbildning och Utveckling
inom Obstetrik och Gynekologi
och dess sponsorer*

American Medical Systems

Astellas

Bayer

Erol

Lundbeck

Novo Nordisk

Svensk förening för Obstetrik & Gynekologi

Arbets- & Referensgrupper (ARG) rapportserie

Följande publikationer i serien har utgivits:

- Nr 1* **Perinatologi. Problem vid underburenhet: IRDS prenatal riskbedömning, profylax och behandling**
(ARG för Perinatologi 1980)
- Nr 2* **Sexuell olust hos kvinnan**
(ARG för Psykosocial Obstetrik/ Gynekologi och Sexologi 1982)
- Nr 3* **Klimakteriet och dess behandling**
(ARG för Perimenopausala problem 1982)
- Nr 4* **Utredning av ofrivillig barnlöshet**
(ARG för Ofrivillig Barnlöshet 1983)
- Nr 5* **LGTI Lower Genital Tract Infections**
(ARG för Gynekologiska Infektioner 1983)
- Nr 6* **Förebyggande Gynekologisk Hälsokontroll**
(ARG för Gynekologisk Hälsovård 1983)
- Nr 7* **Behandling av Cervixcancer stadium IB och IIA**
(ARG för Gynekologisk Tumörkirurgi 1984)
- Nr 8* **Urininkontinens hos kvinnan**
(ARG för Urogynekologi 1985)
- Nr 9* **Kejsarsnitt**
(ARG för Perinatologi 1985)
- Nr 10* **Prematur vattenavgång**
(ARG för Perinatologi 1986)
- Nr 11* **Genitala Chlamydia-infektioner**
(ARG för Gynekologiska Infektioner, Familjeplanering & Ungdomsgynekologi 1986)
- Nr 12* **Behandling av ofrivillig barnlöshet**
(ARG för Ofrivillig Barnlöshet 1986)
- Nr 13* **Infektioner i kvinnans nedre genitalvägar**
(ARG för Obstetriska och Gynekologiska Infektioner 1987)
- Nr 14* **Ultraljudsmanual i Obstetrik och Gynekologi**
(ARG för Ultraljudsdiagnostik 1988)
- Nr 15* **Manliga orsaker till ofrivillig barnlöshet**
(ARG för Ofrivillig Barnlöshet 1988)
- Nr 16* **Ovarialcancer**
(ARG för Gynekologisk Tumörkirurgi 1988)
- Nr 17 **Prolaps**
(ARG för Urogynekologi 1989)
- Nr 18* **Barriärmetoder som skydd mot STD och oönskad graviditet**
(ARG för Tonårsgynekologi, Familjeplanering, Gynekologisk Hälsokontroll, Obstetriska & Gynekologiska Infektioner samt Psykosocial Obstetrik, Gynekologi & Sexologi 1989)
- Nr 19* **Infektioner under graviditet**
(ARG för Obstetriska & Gynekologiska Infektioner 1990)
- Nr 20* **Tonårsgynekologi**
(ARG för Tonårsgynekologi 1991)
- Nr 21* **Hälsoövervakning vid normal graviditet**
(ARG för Mödrahälsovård 1991)
- Nr 22* **Gynekologisk ultraljudsdiagnostik**
(ARG för Ultraljudsdiagnostik 1992)
- Nr 23* **Kroniska smärttillstånd inom gynekologin**
(ARG för Psykosocial Obstetrik & Gynekologi samt Sexologi 1992)
- Nr 24* **Utredning och behandling av ofrivillig barnlöshet**
(ARG för Ofrivillig Barnlöshet 1993)
- Nr 25* **Klimakteriet och dess behandling**
(ARG för Klimakteriella Problem 1993)
- Nr 26* **Cancer corporis uteri. Diagnostik och behandling**
(ARG för Gynekologisk Tumörkirurgi 1994)
- Nr 27* **Abort i Sverige**
(ARG ad hoc för Abortvård 1994)
- Nr 28 **Sexuella övergrepp mot barn och ungdomar**
(ARG för Psykosocial Obstetrik & Gynekologi samt Sexologi 1994)
- Nr 29 **Komplikationer vid Obstetrisk och Gynekologisk kirurgi**
(ARG för Urogynekologi och Vaginal kirurgi 1995)
- Nr 30 **Genitala infektioner hos kvinnan**
(ARG för Obstetriska och Gynekologiska Infektioner 1996)
- Nr 31 **Assisterad befruktning och preimplantatorisk diagnostik i Sverige**
(ARG för Ofrivillig Barnlöshet 1996)
- Nr 32 **Gynekologisk endoskopi, del 1**
(ARG för Gynekologisk Endoskopi 1996)
- Nr 33 **Sexologi ur gynekologisk synvinkel**
(ARG för Psykosocial Obstetrik, Gynekologi & Sexologi 1996)
- Nr 34 **Att förebygga cervixcancer**
(ARG för Förebyggande Gynekologisk Hälsokontroll 1997)
- Nr 35* **Neonatal asfyxi**
(ARG för Perinatologi i samarbete med Sektionen för Neonatologi, Svenska Barnläkarföreningen och Svensk Förening för Perinatalmedicin 1997)
- Nr 36* **Obstetriskt ultraljud**
(ARG för Ultraljudsdiagnostik 1997)
- Nr 37 **Ofrivillig barnlöshet**
(ARG för Ofrivillig Barnlöshet 1998)

Svensk förening för Obstetrik & Gynekologi

Arbets- & Referensgrupper (ARG) rapportserie

Fortsättning från föregående sida.

- Nr 38 **Substitutionsbehandling i klimakteriet - aktuella synpunkter**
(ARG för Klimakteriella Problem 1998)
- Nr 39 **Kvinnlig urininkontinens. Utredning och behandling**
(ARG för Urogynekologi och vaginal kirurgi 1998)
- Nr 40 **Ungdomsgynekologi**
(ARG för Tonårsgynekologi 1999)
- Nr 41 **Cancer, Graviditet och Fertilitet**
(ARG för Gynekologisk Tumörkirurgi 1999)
- Nr 42 **Gynekologisk Ultraljudsdiagnostik**
(ARG för Ultraljudsdiagnostik 2000)
- Nr 43 **Infektioner hos gravida kvinnor**
(ARG för Gynekologiska Infektioner 2000)
- Nr 44 **Vulvacancer**
(ARG för Gynekologisk Tumörkirurgi 2000)
- Nr 45 **Gynekologisk Endoskopi - Del 2**
(ARG för Gynekologisk endoskopi 2001)
- Nr 46 **Anal inkontinens hos kvinnor. Utredning och behandling**
(ARG för Urogynekologi och Vaginal Kirurgi i samarbete med Svensk Förening för Kolorektal Kirurgi 2001)
- Nr 47 **Intrauterin fosterdöd**
(ARG för Perinatologi 2002)
- Nr 48 **Vulvasjukdomar**
(ARG för Vulva 2003)
- Nr 49 **Hemostasrubbingar inom obstetrik och gynekologi**
(ARG för Hemostasrubbingar 2004)
- Nr 50 **Metodbok för evidensbaserad obstetrik och gynekologi**
(ARG för Evidensbaserad Medicin 2004)
- Nr 51 **Förlossningsrädsla**
(ARG för Psykosocial Obstetrik och Gynekologi samt Sexologi, Perinatologi samt MÖL-gruppen 2004)
- Nr 52 **Perinatalt omhändertagande vid extrem underburenhet**
(ARG för Perinatologi i samarbete med Sektionen för Neonatologi, Svenska Barnläkarföreningen och Svensk Förening för Perinatalmedicin 2004)
- Nr 53 **Bröstet**
(ARG för Bröstet 2005)
- Nr 54 **Inducerad abort**
(FARG för Familjeplanering 2006)
- Nr 55 **Obstetriskt ultraljud**
(ARG för Ultraljudsdiagnostik 2007)
- Nr 56 **Endometriös**
(ARG för Endometriös 2008)
- Nr 57 **Asfyxi och neonatal HLR**
(ARG för Perinatologi i samarbete med Sektionen för Neonatologi, Svenska Barnläkarföreningen och Svensk Förening för Perinatalmedicin 2008)
- Nr 58 **Polycystiskt ovarialsyndrom (PCOS)**
(ARG för Endokrinologi 2008)
- Nr 59 **Mödrahälsovård, Sexuell och Reproduktiv Hälsa**
(Intressegruppen för Mödrahälsovård inom SFOG och Samordningsbarnmorskorna inom SBFi samarbete med MödraBarnhälsovårdspsykologernas Förening 2008)
- Nr 60 **Prolaps**
(ARG för Urogynekologi och Vaginal Kirurgi 2008)
- Nr 61 **Hysterektomi vid icke-maligna tillstånd**
(Svensk förening för Obstetrik och Gynekologi 2009)
- Nr 62 **Barnafödande och psykisk sjukdom**
(ARG för Psykosocial Obstetrik och Gynekologi samt Sexologi 2009)
- Nr 63 **Cervixcancerprevention**
(ARG för Cervixcancerprevention 2010)
- Nr 64 **Ofrivillig barnlöshet**
(ARG för Ofrivillig Barnlöshet 2010)
- Nr 65 **Kejsarsnitt**
(ARG för Perinatologi 2010)
- Nr 66 **Hysteroskopi**
(ARG för Minimalinvasiv Gynekologi 2010)
- Nr 67 **Hormonbehandling i klimakteriet**
(ARG för Endokrinologi 2010)
- Nr 68 **Hemostasrubbingar inom obstetrik och gynekologi**
(ARG för Hemostasrubbingar 2012)

*Upplagan utgången

Publikationerna kan beställas från:
SFOG-kansliet, Drottninggatan 55, 2 tr, 111 21 Stockholm
Fax 08-22 23 30. Internet www.sfog.se/ARGbest.html



ISSN 1100-438X