

**210717**

Förslag från Ulla Kjellberg, Margareta Hellgren och xxx

Genomläst och accepterat av HEM-Arg, SFOG datum

## **Rekommendationer**

### **Behandling av kvinnor med ökad risk för tromboembolism på grund av ärftlig antitrombinbrist typ I samt typ II Reaktiv Site och typ II Pleiotrofisk Effekt under graviditet, förlossning och puerperium**

Detta är en vägledning för behandling av kvinnor med hereditär antitrombinbrist (HAT) typ I och typ II Reaktiv Site (RS) och Pleiotrofisk Effekt (PE) under graviditet, inför och under förlossning samt första månaderna postpartum. HAT beskrivs närmare i Faktaruta 1. Dessa kvinnor skall skötas av obstetriker med kunskap och erfarenhet av hemostas under graviditet i samråd med koagulationist.

Kvinnor med typ II HBS-brist sköts i samråd med koagulationist, se Faktaruta 1.

### **Behandling under graviditet**

Då ökad risk för tillväxthämning av fostret inte kan uteslutas rekommenderas tillväxtkontroller enligt. Ultra-ARG.

Kvinna med HAT och den blivande barnafadern utreds med fullständig trombofiliutredning.

Under graviditeten behandlas kvinnan med högdosprofylax lågmolekylärt heparin (LMH) (två doser per dygn). Detta ges subkutant och styrs genom regelbunden mätning av anti-faktor Xa (anti-FXa). Profylax skall initieras direkt och eventuell behandling med warfarin eller direkta orala antikoagulantia (DOAK) avslutas.

Behandling med warfarin ger en ökad risk för missbildning redan graviditetsvecka 6.

Risken för missbildning vid DOAK-behandling är oklar. (1)

Före behandling kontrolleras trombocytantal (TPK), APTT och PK(INR). En vecka efter behandlingsstart kontrolleras TPK och anti-FXa strax före morgondosen av LMH (dalvärdet). Anti-FXa ska alltid vara mätbart och ligga mellan 0,1 – 0,2 IE/ml.

Därefter kontrolleras anti-FXa minst en gång per månad fram till sista trimestern och sedan varannan vecka.

Observera att kvinnor med HAT behöver betydligt högre doser LMH för att uppnå önskvärd anti-FXa-nivå jämfört med kvinnor som behandlas med högdosprofylax på annan indikation. För LMH-doser och rekommenderade anti-FXa-nivåer se Faktaruta 2.

Under graviditeten mäts kvinnans antitrombin- (AT) aktivitet minst en gång i varje trimester. I god tid innan förlossning uträknas medelvärdet från dessa mätningar, och detta skall tydligt dokumenteras i journalen och användas vid beräkning av första dosen AT-koncentrat. Halveringstiden i plasma för AT-koncentrat är hos icke-gravida utan ökad konsumtion omkring tre dygn men under graviditet och förlossning avsevärt kortare samt förkortas ytterligare vid preeklampsi (ca 9 timmar).

I god tid innan beräknad partus skall AT-koncentrat i tillräckligt mängd för första dosen finnas tillgänglig på förlossningsavdelningen. Dosering av LMH under och efter förlossningen skall ordinerats och noteras i journalen före förlossningen. Behovet av LMH är mindre efter normalisering av AT-aktiviteten i plasma, se Faktaruta 3.

Kvinnan skall informeras om att provtagning kommer att utföras dagligen de första 5 dagarna efter förlossningen.

Förlossning planeras på sjukhus där man analyserar anti-FXa dagligen.

## **Behandling under vaginal förlossning**

### *Instrumentell vaginal förlossning*

Instrumentell vaginal förlossning bör i möjligaste mån undvikas för att minska risken för hematom hos barnet. Detta kan aktivera koagulationssystemet hos barnet och öka risken för tromboemboliska komplikationer, om barnet har HAT.

### *Spontant värkarbete*

När kvinnan kommer till förlossningsavdelningen i värkarbete kontrolleras APTT, anti-FXa, PK(INR), Hb, TPK och AT-aktivitet. Tidpunkten för den senaste LMH-injektionen och dos noteras. Om förlossningen har startat och minst 12 timmar har gått sedan sista LMH-dosen skall den första dosen AT-koncentrat ges med målvärde 1,0 IE/ml. För beräkning av dos, se Faktaruta 3. I formeln för dosuträkning anges ”dagens AT-aktivitet” som medelvärdet från de tre AT-mätningarna under graviditeten, se ovan. Ge LMH, 2500 IE dalteparin alternativt 2500 IE tinzaparin, 24 timmar efter sista dosen före förlossningen. LMH ges därefter var 12:e timma efter att AT-koncentrat givits.

### *Induktion eller planerat sectio*

Vid induktion eller planerat kejsarsnitt ges inte LMH kvällen före eller på operations- eller induktionsdagens morgon. AT-aktivitet bestäms dagen före planerad förlossning. På morgonen ges AT-koncentrat med målvärde 1,0 IE/ml, dos se Faktaruta 3.

### *EDA och spinal*

Om LMH-dosen är 2500 IE dalteparin alternativt tinzaparin 2500 IE skall minst 6 timmar ha gått från LMH-injektion till EDA-kateter läggs under förutsättningen att APTT och PK(INR) är normala, TPK >80 x10<sup>9</sup>/L och anti-FXa <0,1kIE/L.

Nästa profylaxdos av LMH ges tidigast 2 timmar efter EDA-kateter lades. Vid borttagning eller justering av EDA-kateter gäller motsvarande regler som vid anläggning.

Om man inte hunnit sänka LMH-dosen enligt ovan, kan EDA-kateter läggas först när APTT, och PK(INR) är normala, TPK >80 x10<sup>9</sup>/L och anti-FXa är <0,1kIE/L.

### **Handläggning av barnet.**

AT-aktivitet hos barnet bör analyseras snarast efter födelsen, helst genom provtagning i navelsträngsvenen men annars i samband med PKU-provtagning. Meddela barnets AT-aktivitet till koagulationsjour. Om barnet har HAT föreligger ökad risk för venös

och eventuellt arteriell trombos hos barnet. Risken är ytterligare förhöjd vid asfyxi, infektion och andra neonatala komplikationer och speciellt vid ytterligare trombofili samt vid kvarliggande kateter, som därför helst bör undvikas.

Vid verifierad eller misstänkt HAT utförs ultraljud av hjärnan om barnet är påverkat, annars före hemgång.

Om AT-aktivitet inger misstanke om HAT, överväg utredning avseende övriga trombofiler i samråd med koagulationsmottagning, se Faktaruta 4.

## Behandling postpartum

Avråd från tidig hemgång. Ge 2500 IE dalteparin alternativt tinzaparin var 12:e timma de fem första dygnet efter förlossning och håll AT-aktiviteten normal.

AT-aktivitet mäts på morgonen. Vid tillstånd med ökad omsättning av AT tätare provtagning. Om AT-aktiviteten är under 1,0 IE/ml ges ny dos AT-koncentrat beräknad enligt Faktaruta 3. Denna ges så snart som möjligt efter provsvar.

Behandling efter de fem första dagarna postpartum fortsättes med högdosprofylax LMH tills minst 12 veckor postpartum (period med högsta trombosrisken). Effekten följs med anti-FXa tills AT-nivån och anti-FXa är stabila.

Om kvinnan stod på livslång warfarinbehandling före graviditeten, bör denna återupptas tidigast 1–2 veckor efter förlossningen. Det krävs högre doser warfarin och längre tid för stabilisering av PK(INR) postpartum. Högdosprofylax ges till dess att PK(INR) är i terapeutisk intervall, INR 2–3. Parallell behandling med LMH och warfarin ges i minst 5 dagar innan LMH sätts ut. Täta kontroller av PK(INR) är indicerade under 12 veckor postpartum och tillägg med högdosprofylax LMH ges vid  $PK(INR) < 2$ .

Barnet kan ammas vid behandling med LMH och warfarin. Barnläkare skall informeras om warfarin-behandling om barnet är prematurt.

DOAK skall inte ges vid amning.

## **Efterkontroll på Specialist-MVC**

Vid återbesök hos läkare 8–12 veckor postpartum skall

- Koagulationsmottagning underrättas för kännedom och uppföljning.
- Planering inför eventuell ytterligare graviditet.
- Preventivmedelsrådgivning ges.

Östrogeninnehållande preventivmedel och högdoserade progesteronpreparat rekommenderas inte p.g.a. ökad risk för venös trombos. Hormonspiral är ett bra val, speciellt vid fortsatt antikoagulantibehandling.

## **Behandling vid missfall, extrauterin graviditet eller abort vid HAT**

Så snart kvinnan är gravid bör högdosprofylax (tvådos) insättas enligt ovan.

### *Missfall eller extrauterin graviditet.*

Kvinna som söker för pågående blödning inläggs för observation och ställningstagande till minskad antikoagulantibehandling. Sedvanlig gynekologisk utredning.

Kontroll av Hb, APTT, PK(INR), TPK och AT-aktivitet. Beroende på graden av pågående blödning sätts LMH alternativt annat antikoagulantia ut och AT-koncentrat ges enligt Faktaruta 3.

Om exaeres eller laparoskopi/tomi är indicerad, eftersträvas normal AT-aktivitet (1,0 IE/ml) operationsdagen och även minst dygnet efter operation. Operation utförs och antikoagulantibehandling insätts postoperativt. Om ingen antikoagulantibehandling var insatt före graviditeten ges behandling med högdosprofylax LMH i 4 veckor. Vid abort eller missfall i andra trimestern ges högdosprofylax under 8 veckor. Om behandling med warfarin pågick före ingreppet kan denna behandling återupptas efter 2 – 3 dygn samtidigt som LMH ges i minst fem dagar. Se ovan under ”postpartum”.

### *Fördröjt missfall.*

Kontroll av Hb, APTT, PK(INR), TPK och AT-aktivitet görs snarast.

Beroende på vilket förfaringssätt som väljs för behandling, se nedan avseende medicinsk respektive kirurgisk abort.

#### *Medicinsk abort.*

Kontroll av Hb, APTT, PK(INR), TPK och AT-aktivitet. Vid högdosprofylax LMH sänks dosen till normaldosprofylax och AT-koncentrat ges för normalisering till AT-aktivitet 1,0 IE/ml i samband med administration av mifepriston. Normal AT-aktivitet bibehålles tills aborten är genomförd se Faktaruta 3.

LMH utsättes vid onormal blödning eller senast vid administration av misoprostol. Om ingen antikoagulantibehandling har påbörjats före graviditeten ges behandling först med normaldosprofylax LMH under tiden AT-aktiviteten är normal och därefter ges högdosprofylax i 4 veckor. Vid abort eller missfall i andra trimestern ges högdosprofylax under 8 veckor. Om behandling med warfarin pågick före ingreppet kan denna behandling återupptas efter 2 – 3 dygn samtidigt som LMH ges i fem dagar. Se ovan under ”postpartum”.

#### *Kirurgisk abort*

Kontroll av Hb, APTT, PK(INR), TPK och AT-aktivitet. LMH eller annat antikoagulantium sätts ut och AT-koncentrat ges enligt Faktaruta 3. Normal AT-aktivitet eftersträvas operationsdagen och dagen efter operation. Uppehåll med LMH kan göras i 24 timmar. Abortingreppet bör göras så tidigt som möjligt efter AT-koncentrat har givits, för att perioden utan LMH inte ska överstiga 24 timmar. Dagen efter kirurgi ges normaldosprofylax LMH under tiden AT-aktiviteten är normal och därefter ges högdosprofylax i 4 veckor.

Om ingen antikoagulantibehandling före graviditeten ges behandling med högdosprofylax LMH i 4 veckor. Vid abort eller missfall i andra trimestern ges högdosprofylax under 8 veckor. Om behandling med warfarin pågick före ingreppet kan denna behandling återupptas efter 2–3 dygn samtidigt som högdosprofylax LMH ges i fem dagar. Se ovan under ”postpartum”.

#### FAKTARUTA 1

Ärftlig antitrombinbrist (HAT) orsakas av mutationer (mer än 200 kända), insertioner eller deletioner i genen för antitrombin.

HAT indelas i följande typer:

Typ I-brist där både koncentrationen och aktiviteten av AT i plasma är låg.

Typ II-brist med låg AT-aktivitet men normal AT-koncentration.

Typ II brist indelas i sin tur i typ II RS, (påverkar reactive site), typ II PE (påverkar både reactive site och heparin-binding site) samt typ II HBS (som enbart påverkar heparin-binding site).

Subtypen namnges efter mutation men kan även uppkallas efter den ort, där den först konstaterades.

Uppskattning av prevalens försvåras av att många analyser missar typ II, speciellt HBS. Prevalensen av de olika subtyperna varierar mycket geografiskt och mellan olika etniska grupper. Prevalensen av typ I är uppskattad till 1/4400. Typ II RS och PE antas också vara mycket ovanliga. Typ II HBS-brist bedöms vara vanligare än de övriga.

Typ I- samt typ II RS- och PE-brist ger en mycket förhöjd risk för venös trombos (2). I en metaanalys beräknades relativ risk (RR) för VTE till 14 (3). De flesta subtyper av HBS-brist ger en mycket lägre risk för VTE än de övriga. (RR typ I/typ II HBS= 0,28). Dock finns en subtyp HBS, Budapest 3, där RR är 0,61 gentemot typ I (4).

HBS-brist kan förekomma i homozygot form och ger då en kraftigt förhöjd risk för både VTE och arteriell trombos från nyföddhetsperioden samt för svåra graviditetskomplikationer.(5)

Vanligtvis används som screening av AT-brist funktionella metoder baserade på AT förmåga att inaktivera faktor Xa eller trombin. Båda typer av test kan missa vissa typ I och typ II RS brist samt flera HBS-brister (6). Kompletterande analys av P-AT med immunologisk metod utförs för att skilja mellan typ I och typ II-brist.

Flera metoder finns för att differentiera mellan typerna. DNA-sekvensering används och utförs på Linköpings Universitetssjukhus, Klinisk Kemi.

Kvinnor med typ I- samt typ II RS- och PE-brist handlägges enligt detta PM.

Kvinnor med typ II HBS-brist sköts individuellt i samråd med koagulationist.

Kännedom om aktuell mutation ger bäst uppskattning av risk för VTE, varför DNA-

sekvensering är att föredra. De flesta subtyperna av HBS-brist ger en absolut risk på 2–5% vilket ger riskscore 2, dock uppskattas Budapest 3 ge en absolut risk på 10% vilket ger riskscore 3.

Hos personer med AT-brist typ I samt typ II RS samt PE har man inte hittat förhöjd risk för arteriell trombos, med undantag för Cambridge II. Vid typ II HBS har RR för arteriell trombos uppmätts till 6.

För mer information om hereditär AT-brist hänvisas till hem-ARGs rapport kapitel 3

## FAKTARUTA 2

### Dosering av LMH

**Initial** dosering av LMH under graviditet baseras på inskrivningsvikt på mödravården.

Dalteparin (Fragmin)	50–90 kg	5000+7500 IE/dygn
	>90kg	7500+10000 IE/dygn
Tinzaparin (Innohep)	50–90 kg	4500+8000 IE/dygn
	>90kg	8000+ 10000 IE/dygn

Dosering under graviditet bestäms genom provtagning för anti-FXa. Vid högdosprofilax ska anti-FXa vara mätbar under hela dygnet, d.v.s. >0,05–0,1 IE/ml (beroende av laboriemetod) före nästa dos (dalvärde). Om anti-FXa är omätbar, ökas i första hand kvälldosen 2500 IE och om anti-FXa är > 0,2 IE/ml kontrolleras anti-FXa 3 timmar efter injektion och om den är > 0,5 IE/ml minskas kvälldosen med 2500E dalteparin respektive tinzaparin.

## FAKTARUTA 3

### Dosering av AT-koncentrat (Atenativ eller Antitrombin III Baxalta)



Beräkning av första dos:

Aktuell vikt (kg) x (1,0 – dagens AT-aktivitet) x 100 IE AT-koncentrat. Runda upp till närmaste 500 IE.

Av okänd anledning är det i svenska FASS angett att Antitrombin III Baxalta skall ges med halverad dos. Detta är menat som dosering, när man inte har en ökad konsumtion av AT, enligt danska motsvarigheten till vår FASS samt enligt ett dokument tidigare publicerat av kanadensiska tillverkaren Shire. Under graviditet har man dock en ökad konsumtion, varför man även bör ge full dos av Antitrombin Baxalta.

Ex. Om kvinnans AT-aktivitet är 0,54 och hon väger 85 kg blir dosen  $85 \times (1 - 0,54) \times 100 = 3910$ . Dosen skall då vara 4000IE.

Vid upprepade doser gäller i princip samma ekvation, men hänsyn skall då även tas till vilken effekt man fick av första dosen.

Båda koncentraterna levereras som frystorkat pulver i ampuller på 500 och 1000 IE och upplöses i bifogad infusionsvätska enligt beskrivning. AT-koncentrat ges intravenöst. Helst omedelbart efter blandning. Infusionshastigheten hos vuxna bör inte överskrida 300 IE per minut.

#### FAKTARUTA 4

Ärftliga trombofilier ökar risken för trombos hos nyfödda, varför AT-aktivitet bör analyseras hos nyfödda barn till en förälder med AT-brist, detta gäller även typ II HBS-brist. Dessutom ökar risken ytterligare vid flera riskfaktorer såsom centrala katetrar, intorkning, infektion, asfyxi med mera (7).

Ett friskt nyfött barn har hälften av en vuxens AT-aktivitet. Vid Karolinska sjukhuset har AT-aktiviteten uppmätts till 0,54–0,71 hos nyfödda utan brist och till 0,16–0,38 hos nyfödda med brist. Medianvärde 0,60 resp. 0,32. Olika laboratorier kan ha olika gränsvärden.

Rekommendationer avseende det nyfödda barnet.

Vid instrumentell förlossning eller barn med nedsatt APGAR score eller behov av infartskanyl rekommenderas akut analys av AT-aktivitet. Kvarliggande kateter bör undvikas.

Vid verifierad eller misstänkt AT-brist, överväg utredning avseende övriga trombofilier i samråd med specialist i koagulationssjukdomar.

Om förlossningen varit normal och barnet är opåverkat kontrolleras AT-aktivitet hos barnet, helst i navelsträngen men annars vid PKU-provtagning. Barnet kan då vistas på BB. Meddela barnets AT-aktivitet till koagulationsjour. Vid misstänkt HAT utförs ultraljud av hjärnan. Avråd från tidig hemgång.

## Referenser

1. Beyer-Westendorf J, Titti L, Bistervels I et al. Safety of direct oral anticoagulant exposure during pregnancy: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol* 2020;7:e884-91.
2. Hirsh J, Piovella F, Pini M. Congenital antithrombin III deficiency. Incidence and clinical features. *Am J Med* 1989;87(1):106–12.
3. Croles F, Borjas-Howard J, Nasserinejad K et al. Risk of venous thrombosis in antithrombin deficiency: a systematic review and bayesian meta-analysis. *Semin Thromb Hemost* 2018;44:315–26.
4. Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, Hugon-Rudin J et al. Thrombotic risk according to serpincl genotype in a large cohort of subjects with antithrombin deficiency. *Thromb Haemost* 2017;117:1040–51.
5. Kraft J, Sunder-Plassman R, Mannhalter C et al. Women with homozygous AT deficiency type II heparin-binding site (HBS) are at high risk of pregnancy loss and pregnancy complications. *Ann Hematol* 2017;96:1023–31.
6. Strandberg K. Funktionell metod förstahandsval vid diagnostik av ärftlig antitrombinbrist. *Läkartidningen* 2011;34:1552.
7. Nowak-Göttl U, Duering C, Kempf-Bielack B, Sträter R. Thromboembolic disease in neonates and children. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003 Sept/2004 Dec;33:269–74.