



Godkänt av SFOG:s styrelse 2022-04-07

SFOG-råd Behandling av kvinnor med ärftlig antitrombinbrist under graviditet, förlossning och puerperium och handläggning av det nyfödda barnet

Ulla Kjellberg, Roza Chairati, Margareta Hellgren, Katarina Bremme, för Hem-ARG

Bakgrund

Hereditär antitrombinbrist (HAT), orsakas av mutationer i antitrombin (AT) genen (SERPINC1) med > 300 olika mutationer rapporterade, och klassas i typ I och typ II. HAT är en ovanlig men allvarlig risk för tromboembolism (1). Olika mutationer medför olika risk för venös/arteriell tromboembolism (2- 6). Prevalensen av typ I är uppskattad till 1/4400. Typ II är vanligare (7).

Enligt HEM-ARG:s rekommendationer ska kvinnor med lågt AT utredas och handläggas av obstetriker med god kunskap och erfarenhet av hemostas under graviditet och alltid i samråd med koagulationist.

Prekonceptionell rådgivning

Utredning av HAT med funktionell (AT (FXa) och AT (tromb)) och biokemisk (AT(imm)) metod samt sekvensering (DNA) rekommenderas. Det finns olika metoder för bestämning av AT aktivitet och vissa analyser upptäcker inte alla typer av medfödd AT-brist. En noggrann anamnes, inklusive hereditet rörande tromboembolism och obstetriska komplikationer, noteras. Kvinna med HAT utreds med fullständig trombofiliutredning liksom den blivande barnafadern med personlig/familjär trombosanamnes.

En graviditet klassificeras som **riskgraviditet** utifrån närvaro av nedanstående riskfaktorer:

- typning
- anamnes - egen trombos
- hereditet
- AT < 60% aktivitet
- övriga riskfaktorer för tromboembolism.

HÖG RISK för tromboembolism har alla kvinnor med typ I, typ IIRS, typ IIPE och homozygoti för typ IIHBS oberoende av övriga riskfaktorer samt kvinnor med heterozygot typ IIHBS och egen trombos, förstagsgradssläkting med trombos vid < 50 år och/eller AT < 60 % aktivitet och med hänsyn tagen till övriga riskfaktorer.

LÅG RISK för tromboembolism har kvinnor med heterozygot typ IIHBS utan ovanstående. Se faktaruta 1.

Faktaruta 1

Hereditär antitrombinbrist (HAT) indelas i:

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).

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.

Graviditeten är en **riskgraviditet**, vilket innebär:

1. AT aktivitet kontrolleras en gång i månaden
2. Fostertillväxt följs med ultraljud (enligt Ultra-ARG)
3. Blodprover kontrolleras hos modern en gång i månaden för upptäckt av eventuell maternell organpåverkan.

HÖG RISK för tromboembolism har alla kvinnor med typ I, typ IIRS, typ IIPE och homozygoti för typ IIHBS oberoende av övriga riskfaktorer samt kvinnor med heterozygot typ IIHBS och egen trombos, förstegradssläkting med trombos vid < 50 år och/eller AT <60% aktivitet och med hänsyn tagen till övriga riskfaktorer.

LÅG RISK för tromboembolism har kvinnor med heterozygot typ IIHBS utan ovanstående riskfaktorer.

Handläggning under graviditet

HÖG RISK

Vid positiv graviditetstest avslutas warfarin och direkta orala antikoagulantia (DOAK) och behandling med lågmolekylärt heparin (LMH) initieras. Under graviditeten behandlas kvinnan med högdosprofylax med LMH, två doser per dygn (8–10).

Observera, att kvinnor med HAT vanligtvis behöver betydligt högre doser LMH/ofraktionerat heparin för att uppnå önskvärd anti-FXa aktivitet(anti-FXa) jämfört med gravida som behandlas med högdosprofylax på annan indikation (11). För LMH-doser och rekommenderade anti-FXa, se Faktaruta 2.

Under graviditeten mäts kvinnans AT-aktivitet minst en gång i varje trimester. *Det rekommenderas att samma metod, som använts vid verifiering av kvinnans AT brist, används i samband med graviditeten och hos det nyfödda barnet.* 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 som ges vid förlossningsstart. 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 obstetriska komplikationer.

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. Kvinnan skall informeras om att provtagning vanligtvis kommer att utföras t o m dag 5 efter förlossningen.

LÅG RISK

Vid positiv graviditetstest initieras sedvanlig normaldosprofylax med LMH. Kontroll av toppvärde för anti-FXa görs efter 7–10 dagar för att vara säker på effektiv effekt av LMH.

Faktaruta 2

Dosering av lågmolekylärt heparin (LMH)

HÖG RISK

Initial dosering av LMH (högdosprofylax) under graviditet baseras på inskrivningsvikt på mödravården.

Observera, kvinnor med HAT behöver oftast betydligt högre doser LMH för att uppnå önskvärd anti-FXa-nivå jämfört med kvinnor som behandlas med högdosprofylax på annan indikation.

Dosering under graviditet bestäms genom provtagning för anti-FXa vilken skall vara mätbar under hela dygnet, d.v.s. 0,1–0,2 IE/ml före nästa dos (dalvärde). Om anti-FXa är omätbar, ökas i första hand kvällsdosen 2500 IE och i andra hand morgondosen. Om anti-FXa är > 0,2 IE/ml sänks dosen i motsvarande ordning.

LÅG RISK

Initial dosering av LMH (normaldosprofylax) under graviditet baseras på inskrivningsvikt på mödravården. Dos ges enligt HEM-ARG:s rekommendationer. Anti-FXa aktivitet kontrolleras efter 7 till 10 dagar. Anti-FXa aktivitet omkring 0,3–0,4 IE/ml eftersträvas 3–4 timmar efter injektion (toppvärde).

Behandling vid förlossning

Det rekommenderas att alla kvinnor med HAT förlöses på sjukhus där man har möjlighet att kontrollera anti-FXa och antitrombin. När alla kvinnor med HAT 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.

HÖG RISK

Spontant värkarbete

Om förlossningen har startat hos en kvinna som har högdosprofylax och minst 10–12 timmar har gått sedan sista LMH-dosen skall den första dosen AT-koncentrat ges för att normalisera

AT aktiviteten, 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 och därefter var 12:e timme under behandling med AT-koncentrat.

Induktion eller planerat sectio

Vid induktion eller planerat kejsarsnitt vid högdosprofylax 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, för dos se Faktaruta 3.

Instrumentell vaginal förlossning

Instrumentell vaginal förlossning och skalpelektrod 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 (12).

EDA och spinal

Enligt Svensk Förening för Anestesi och Intensivvård (SFAI):s rekommendationer vid högdosprofylax. Observera att då AT koncentrat ges i samband med högdosprofylax kan duration av LMH effekten vara kvar längre än vid andra indikationer för högdosprofylax. Det kan vara aktuellt att bestämma anti-FXa innan beslut om ryggbedövning tas.

LÅG RISK

Normaldosprofylax ges enligt vanliga rutiner och det ges inget antitrombinkoncentrat. För *EDA och spinal* följs sedvanliga riktlinjer (SFAI).

Faktaruta 3

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

Beräkning av första dos: $\text{Aktuell vikt (kg)} \times (1,0 - \text{dagens AT-aktivitet}) \times 100 \text{ IE AT-koncentrat}$. Avrunda uppåt till närmaste 500 IE.

Av okänd anledning är det i svenska FASS angett att Antitrombin III Baxalta ska 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 vid behandling med Antitrombin Baxalta bör ge full dos.

Ex. Om kvinnans AT-aktivitet är 0,54 kIE/L 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.

Handläggning av nyfödda barn som kan ha AT-brist

AT-aktivitet hos *barnet* analyseras snarast efter födelsen, helst genom provtagning i navelsträngsvenen men annars i samband med PKU-provtagning. Om andra trombofilier föreligger hos någon av föräldrarna utreds förekomst av dessa hos barnet. *Meddela barnets AT-aktivitet till koagulationsjour och neonatolog.* Om barnet har HAT föreligger ökad risk för venös och arteriell trombos hos barnet (12–14). Risken är ytterligare förhöjd vid asfyxi, infektion och andra neonatala komplikationer och speciellt vid ytterligare trombofili samt vid kvarliggande kateter, som därför bör undvikas. Neonatolog informeras då kvinnan är på förlossningen.

Vid verifierad eller misstänkt HAT utförs ultraljud av hjärnan före hemgång, om barnet är påverkat utförs undersökningen genast. Se Faktaruta 4.

Barnet bör kontrolleras på Koagulationsmottagning vid sex månaders ålder.

Faktaruta 4

Det nyfödda barnet

Avråd från tidig hemgång.

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.

Vid ytterligare trombofili hos någon förälder utvidgas undersökningen till denna trombofili.

Om förlossningen varit normal och barnet är opåverkat kontrolleras AT-aktivitet hos barnet, helst i navelsträngens blod men annars vid PKU-provtagning. Barnet kan då vistas på BB. Meddela barnets AT-aktivitet till koagulationsjour/neonatolog. 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. Olika laboratorier kan ha olika gränsvärden.

Vid misstänkt HAT utförs ultraljud av hjärnan. Vid instrumentell förlossning eller barn med nedsatt APGAR score eller behov av infartskanyl rekommenderas akut analys av AT-aktivitet. Kvarliggande kateter bör undvikas. Vid skalpelektrod har sinutrombos förekommit hos barn. Behandling med AT koncentrat kan vara indicerat.

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

Behandling post partum

Avråd alla kvinnor med HAT från tidig hemgång.

HÖG RISK:

1. AT-aktivitet mäts på morgonen de fem första dagarna postpartum. Vid tillstånd med ökad omsättning av AT krävs tätare provtagning. AT-koncentrat tillförs för att uppnå normalisering av AT-aktivitet och profylaxdos med LMH anpassas därefter (se lokalt PM för detaljer)
2. Behandling efter de fem första dagarna postpartum fortsätts med högdosprofylax LMH tills minst 12 veckor postpartum
3. Om kvinnan stod på livslång behandling med warfarin eller DOAK före graviditeten, bör denna återupptas tidigast 1–2 veckor efter förlossningen. Amning kan ske vid behandling med LMH och warfarin men inte med DOAK. 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.
4. Barnläkare skall informeras om warfarinbehandling om barnet är prematurt.

LÅG RISK

Vid normaldos profylax ska sedvanliga rutiner för postpartum handläggning följas.

Efterkontroll på Specialist-MVC

Vid återbesök för *alla kvinnor med HAT* hos läkare 8–12 veckor postpartum:

- Remiss till medicin/trombos/koagulationsmottagning.
- Planering inför ytterligare graviditet.
- Preventivmedelsrådgivning.

Östrogeninnehållande preventivmedel och högdoserade progesteronpreparat rekommenderas inte p.g.a. ökad risk för venös trombos. Hormonspiral är ett bra val speciellt vid fortsatt antikoagulantibehandling. Kopparspiral kan användas men ökar blödningsrisken.

Behandling vid missfall, extrauterin graviditet eller abort vid HAT

Vid *LÅG RISK* ges *normaldosprofylax* med sedvanliga rutiner. Antitrombinkoncentrat ges inte.

Vid *HÖG RISK* ges *högdosprofylax* enligt nedanstående:

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 antikoagulantia ut och AT-koncentrat ges enligt Faktaruta 3.

Om exaeres eller laparoskopi/tomi är indicerad, eftersträvas normalisering av AT-aktivitet operationsdagen och därefter 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 i 8 veckor. Om behandling med warfarin pågick före ingreppet kan denna behandling återupptas dygnet efter operation om inga blödningsskomplikationer inträffat, 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 förfaringsätt 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 av AT-aktivitet vid 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.

Efter abort ges behandling enligt missfall ovan.

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. Därefter ges behandling som vid missfall, se ovan.

Referenser

1. Bremme K, Petrini P, Salamba M Tengborn L. Ärftlig antitrombinbrist - ovanlig, men allvarlig. Läkartidningen 2011; 108 (34):1564–1568
2. 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

3. Luxembourg B, Pavlova A, Geisen C et al. Impact of the type of SERPINC1 mutation and subtype of antithrombin deficiency on the thrombotic phenotype in hereditary antithrombin deficiency. *Thromb Haemost* 2014; 111: 249–257
4. Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, Hugon-Rudin J et al. Thrombotic risk according to serpinc1 genotype in a large cohort of subjects with antithrombin deficiency. *Thromb Haemost* 2017; 117:1040–51
5. Gindele R, Penzes-Daku K, Balogh G et al. Investigation of the differences in antithrombin to heparin binding among antithrombin Budapest 3, Basel, and Padua. Mutations by biochemical and in silico methods. *Biomolecules* 2021;11: 544
6. 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.
7. Tait RC, Walker ID, Perry DJ et al. Prevalence of antithrombin deficiency in the healthy population. *BJH* 1994;87(1):106-12
8. Bremme K, Lannemyr A, Tyni L, Chaireti Roza. Obstetric and neonatal outcomes in pregnant women treated with high-dose thromboprophylaxis: a retrospective, single-center study. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2021; 34(10):1641-1644.
9. James AH, Bates SM, Bauer K et al Management of hereditary antithrombin deficiency in pregnancy. *Thrombosis Research* 157(2017) 41-45.
10. Refaei M, Xin Lg, Lim W et al. Management of venous thromboembolism in patients with hereditary antitrombin deficiency and pregnancy: case report and review of the literature. *Case reports in Hematology* 2017; article ID 9261351
11. Hellgren M, Tengborn L, Abildgaard U. Pregnancy in women with congenital antithrombin III deficiency: experience of treatment with heparin and antithrombin. *Gynecol Obstet Invest* 1982;14(2):127-41
12. Chaireti R, Trönnhagen I, Bremme K, Ranta S. Management and outcomes of newborns at risk for inherited antithrombin deficiency. *J Thromb Haemost* 2020 Oct;18(10):2582-2589
13. 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
14. de la Morena-Barrío B, Orlando C, de la Morena-Barrío ME et al Incidence and features of thrombosis in children with inherited antithrombin deficiency. *Haematologica* 2019; 104(12):2512-2518.

