



Arbets-och referensgruppen för hemostasrubbningar, HEM-ARG

ARG-rapport nr. 79

Hemostasrubbningar inom obstetrik och gynekologi

Kapitel 3. Ärftlig trombofili och graviditet

Pelle Lindqvist och Ulla Kjellberg

Uppdaterat 2022-07-07

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 13/10 000 graviditeter, varav hälften inträffar under graviditeten och andra hälften efter förlossningen. Under den senaste 25-årsperioden har betydelsen av ärftliga trombofiler i samband med utvecklandet av VTE ökat efter nya upptäckter. Kvinnor med ärftliga trombofiler har en kontinuerlig störning i koagulationsbalansen i riktning mot hyperkoagulation, vilket medför en livslång ökad risk för trombos. Nu hittas ärftlig trombofili hos cirka 50 procent av VTE i samband med graviditet (Tabell 1). Det fanns en hypotes att eftersom placentacirkulation har lågt tryck och lågresistent flöde liknande den venösa cirkulationen och 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 i analys av koagulationsfaktor V Leiden (FVL) inkluderas är att retrospektiva fall-kontroll studier 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” fall-kontrollstudier beror på en ökad risk för att negativa resultat löper större risk att inte publiceras, sannolikt orsakat av både författare och tidskrifter. Större och ”dyrare” kohortstudier publiceras i högre utsträckning även vid negativt resultat. I studier rörande FVL är urvalet av kontrollgruppen av största intresse då förekomsten varierar avsevärt både geografiskt samt mellan befolkningsgrupper. Bias kan lätt introduceras, om man t.ex. väljer kvinnor som är ineliggande på BB som kontroller kommer det att visa en för låg frekvens bärarskap i kontrollgruppen på grund av att kvinnor med FVL 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

retrospektiva studier – speciellt i studier med ett fåtal fall – är att indexkvinnor inkluderas, d.v.s. att man hittat två eller tre bärare av FV-mutationen som hade tillväxthämning, och därefter gör en studie där dessa inkluderas. En riskuppskattning blir i detta fall kraftigt överskattad, speciellt om materialet är litet eller att prevalensen FVL är låg.

När man i familjestudier beräknar risken för att kvinnor med trombofili ska utveckla VTE, studeras kombinationen av trombofili samt hereditet för trombos (d.v.s. risken vid två riskfaktorer). Det är känt att kombinationer av riskfaktorer är förknippade med en högre risk än enstaka riskfaktorer.

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

Hereditär APC-resistens (FVL)

Aktiverat protein C (APC) resistens upptäcktes 1993 och den molekylära orsaken till ärftlig APC-resistens visades vara en singelmutation i genen för FVL (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 FVL är vanlig hos kaukasier, men prevalensen varierar mycket. I Sverige är

förekomsten av FVL 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 40–50 procent, i Tyskland omkring 25 procent samt i Japan 0 procent (3). Dessa skillnader är viktiga att beakta vid jämförelser mellan olika studier.

Graviditetskomplikationer

Tromboembolism

I de största prospektiva studierna under graviditet har man mellan 5–10 gångers riskökning (4–6). Hos icke-gravida kan man räkna med en cirka femfaldig riskökning för VTE hos heterozygota bärare av FVL och cirka 20 gångers ökad risk för homozygota bärare (7). Den höga förekomsten i populationen gör, trots en måttlig riskökning, att bärarskap av FVL är den i särklass mest betydelsefulla orsaken till antalet fall av trombos i Sverige. Minst 45 procent av kvinnor i Sverige som får trombos i samband med graviditet är bärare av FVL (3).

Preeklampsi

Prospektiva kohortstudier har visat att incidensen av preeklampsi är 3,8 procent hos bärare av FVL gentemot 3,2 procent hos icke-bärare, RR 1,2 (95 % CI 0,9–1,7) (6,8,9).

Tillväxthämning (liten-för-tiden eller SGA)

Incidensen av SGA hos bärare av FVL var 3,8 procent jämfört med 4,3 procent för icke-bärare, RR 0,92 (95 % CI 0,6–1,4) (6,9). Det finns ingen skillnad i födelsevikt eller viktavvikelse mellan bärare och icke-bärare av FVL (4).

Ablatio placentae

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

Missfall och intrauterin död

Det finns ingen skillnad mellan bärare och icke-bärare av FVL när det gäller tidigt missfall (4). Det verkar inte finnas en ökad risk för intrauterin död (IUD) (9,10). Resultaten av en stor metaanalys av prospektiva studier visar att det finns en cirka dubblerad risk för sent missfall men i övrigt noterades att den tidigare vanliga åsikten att FVL orsakar graviditetskomplikationer (andra än tromboemboliska) är felaktig (9). Rutinmässig användning av antikoagulantia för att undvika graviditetskomplikationer är inte evidensbaserat vid FVL.

Blödningskomplikationer

Flera prospektiva studier har visat halverad risk för stora blödningar/anemi efter förlossning hos bärare av FVL i förhållande till icke-bärare (1,6,11). Bärare av FVL kan ha fått en evolutionär fördel genom att färre kvinnor förblöder vid förlossningen, vilket kan förklara den höga förekomsten av FVL bland kaukasier (1).

Faktaruta 1

Ärftlig APC-resistens (FVL)

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 förlossning [1]

Medför inte ökad risk för preeklampsi eller SGA [1]

Medför inte ökad risk för tidigt missfall [1]

Bristfällig kunskap beträffande sent missfall [4]

Medför ej ökad risk för intrauterin död [2]

LMH ± lågdos ASA förbättrar inte utfallet vid upprepade missfall [1], undantag vid antifosfolipidsyndrom

Protrombin G20210A genmutation

Protrombingenmutation (G20210A eller PGM) förekommer hos 2–4 procent av kaukasier (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 FVL. Förekomsten ligger på 4 procent i Sydeuropa och 2 procent i Nordeuropa, men är låg hos afrikaner samt hos ursprungsbefolkningen i Amerika (12). PGM anses ha uppstått hos en individ för cirka 30 000 år sedan. Variationerna i förekomst antas bero på ett resultat av folkvandringar. Bärare av PGM har oftare även FVL mutationen än icke-bärare (13).

Graviditetskomplikationer

I första hand redovisar vi utfallet från metaanalysen av prospektiva kohortstudier (9).

Tromboembolism

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

Preeklampsi

I prospektiva kohortstudier har bärare av PGM en incidens på 3,5 procent att drabbas av preeklampsi jämfört med icke-bärare som hade 3,0 procent RR 1,25 (95 procent CI 0,8–2,0) dvs ingen signifikant riskökning vid bärarskap av PGM (9).

Tillväxthämning

Den absoluta risken för SGA var 5,4 procent för bärare av PGM och 5,7 procent för icke-bärare (9). Det är osannolikt att SGA är relaterat till bärarskap av PGM. Vid handläggning under graviditet kan kvinnor med PGM handläggas som bärare av FVL.

Faktaruta 2

Bärarskap av Protrombingenmutationen G20210A

I avvaktan på större konklusiva studier bedömer vi att riskmönstret vid protrombingenvarianten liknar riskmönstret vid FVL

Medför ökad risk för venös trombos för heterozygot bärare [2]

Medför inte ökad risk för preeklampsi eller SGA [2]

Bristfällig kunskap beträffande ablatio placentae, sent missfall och intrauterin fosterdöd [4]

Hyperhomocysteinemi

Hyperhomocysteinemi är inte en trombofili men orsakas inte sällan av mutationer i metioninmetabolismen (vanligast MTHFR-TT)

och tas därför med här. Homocystein är en aminosyra som är nödvändig för cell- och vävnadstillväxt. Den essentiella aminosyran metionin, som kommer från

animalieprodukter behövs för adekvat homocysteinmetabolism, dvs veganer och vegetarianer är överrepresenterade. 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 kan orsaka ett tillstånd med ökade homocysteinvärden, hyperhomocysteinemi. Brist kan även orsakas av läkemedel t.ex. metotrexat och lustgas. Genom extra tillskott av folsyra kan homocysteinkoncentrationen i blodet minskas. Hyperhomocysteinemi är även relaterat till en ökad risk för ablatio (14). Folat- eller multivitaminsupplementering har i en registerstudie föreslagits minska risken för

ablatio med 30 procent (14). Under graviditet halveras normalt homocysteinvärden (15,16). Höga homocysteinvärden kan relativt enkelt och billigt sänkas med tillförsel av folsyra (1–5 mg) och eventuellt med vitamin B12 samt vitamin B6.

Tromboembolism

Det finns en två till femfaldig riskökning hos icke-gravida kvinnor för trombos (17). Risken för sinustrombos ökar 4–10-faldigt (18,19). Det saknas evidens för om sänkta homocysteinnivåer minskar risken för trombos.

Faktaruta 3

Hyperhomocysteinemi

Medför lätt ökad risk för trombos hos icke-gravida [2]

Det finns en cirka 5-faldigt ökad risk för sinustrombos under graviditet [2]

Medför ökad risk för ablatio [2]

Risken för ablatio sjunker 30 procent vid supplementering med folsyra/multivitamin [2]

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

Allmänt

Brist på antitrombin (AT), protein C (PC) och protein S (PS) medför en ökad benägenhet att insjukna i VTE. I Socialstyrelsens riktlinjer för vård av VTE från 2004 rekommenderas utredning vid VTE under 50 år, recidiverande VTE samt vid VTE hos person med ärftlighet för VTE. De flesta studier är små avseende tromboembolism och graviditetskomplikationer varför kunskapsläget är oklart. AT, PC och PS är de viktigaste plasmaproteinerna, som reglerar blodkoagulationen. Mutationer i gener som kodar för dessa proteiner kan resultera i en lägre halt i plasma eller i en nedsatt funktion av dessa proteiner. Mutationerna kan ha betydelse för komplikationer eller så finns det andra genetiska skillnader, som förstärker eller försvagar effekten av proteinet vid normal koncentration i plasma. Vid screening kan man hitta släkter utan VTE men med brist. Det förekommer en mängd mutationer i generna för AT, PC och PS som medför brist, dock används DNA-analyser d v s sekvensering endast för AT eftersom olika mutationer ger olika risk för VTE och graviditetskomplikationer. För diagnos av hereditär brist vid AT-, PC-, och PS-brist krävs vanligtvis minst två medlemmar i samma släkt med låg halt/aktivitet samt förekomst av VTE hos minst en släktmedlem. Det upptäcks ständigt nya mutationer; dessa publiceras på www.ghr.nlm.nih.gov.

Hereditär antitrombinbrist (HAT)

HAT beskrevs första gången 1965 (20). AT-brist ärvs autosomt dominant. Trombin är det viktigaste enzymet i blodkoagulationen. Trombinaktiviteten i blodet måste regleras mycket noggrant för att förhindra okontrollerad fibrinbildning i kärlsystemet. Innehållet av trombin i en mL plasma skulle, i brist på hämmare, koagulera hela blodvolymen inom några minuter. 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 det antiinflammatoriska, antiproliferativa, antiangiogenetiska samt antivirala egenskaper. AT bildas i levern och plasmakoncentrationen är ca 150 mg/L. Halveringstiden är omkring tre dagar men kan vara betydligt kortare vid olika hemostasrubbingar. Både koncentrationen och aktiviteten anges i procent av medelvärdet hos friska kontroller eller i kIE/L, där 1 kIE/L motsvarar 100 procent (normalområde 80 till 120 procent). ATs bindningsreaktion till trombin, faktor IXa och faktor Xa är långsam men katalyseras av glykosaminoglykaner (GAGS), som finns i endotelet och som påskyndar med cirka 2 000 gånger. Kommersiellt heparin är en blandning av GAGS, utvunnet från tarmslemhinna hos nötboskap eller gris.

HAT ärvs autosomt dominant. Prevalensen av AT-brist typ I (sänkt aktivitet och koncentration) har uppskattats till 2/10000 och av typ II (sänkt aktivitet och normal till lätt sänkt koncentration) till 16/10 000 (21). Det förekommer inga homozygota individer med HAT typ I. Prevalensen av HAT hos patienter under 45 år med VTE har befunnits vara cirka

6 procent (22). Vid 55 års ålder har 85 procent av de med HAT insjuknat (23). Hos ungefär en tredjedel av dem som insjuknar i VTE, sker den första episoden ofta spontant. Hos resten finns en övrig riskfaktor, såsom graviditet, immobilisering, p-piller eller trauma. Venösa trombosor med atypisk lokalisering är relativt vanliga vid HAT.

Inom subgruppen med HAT typ II dvs låg till subnormal aktivitet men normal mängd protein varierar risken för VTE, se Faktaruta 4. Vid HAT typ II HBS (Heprin Binding Site) är trombosriskökning cirka 4-faldigt ökad vid heterozygot bärarskap. De flesta personer med typ II HBS-brist är kliniskt asymptomatiska och prevalensen av heterozygota bärare är uppskattad till cirka 3/10 000. HAT typ II HBS i heterozygot form kan hanteras som FVL. Ett 30-tal fall med homozygot typ II HBS har rapporterats. De flesta är romer och de har drabbats av mycket svåra både venösa och arteriella trombotiska komplikationer från nyföddhetsålder upp till vuxen ålder liksom svåra graviditetskomplikationer.

Eftersom lågmolekylärt heparin (LMH) katalyserar AT effekten, behövs vid AT brist högre LMH nivåer för god

antikoagulantiaeffekt p g a heparinresistens. AT kan tillföras som koncentrat eller genom transfusion av plasma. AT-nivån påverkas ej under *normal* graviditet, men den kan sjunka vid preeklampsi, sepsis, akut VTE, heparinbehandling, disseminerad intravasal koagulation (DIC), lever- eller njursjukdom.

Graviditetskomplikationer

Kvinnor med AT-brist typ I insjuknar ofta mycket tidigt under graviditeten. Risken för VTE under graviditet uppskattas omkring 4 - 40 procent utan behandling (24-26). För riskbedömning och behandling i samband med graviditet, se appendix.

Preeklampsi, ablatio och tillväxthämning

Det verkar inte finnas någon ökad risk för preeklampsi, ablatio eller tillväxthämning vid HAT- brist (27-31).

Missfall, upprepat missfall och intrauterin fosterdöd

Det finns inga vetenskapliga bevis för att HAT medför upprepat missfall (32,33) eller IUFD (34,35).

Faktaruta 4

Hereditär antitrombinbrist (HAT)

Sekvensering rekommenderas för att erhålla kunskap om vilken sort av HAT som föreligger [2]. AT-brist skall misstänkas om inte anti-FXa påverkas vid behandling med LMH [1].

HAT Typ I medför mycket hög risk för VTE under graviditet och postpartum [1]. Risken för graviditetskomplikationer är svår att bestämma pga sällsynhet för denna trombofili.

Risken för VTE och graviditetskomplikation vid **HAT typ II** varierar från måttlig till mycket hög under graviditet och postpartum.

Heterozygot AT-brist typ II HBS har cirka 4ggr ökad risk för VTE.

Homozygot antitrombinbrist typ II HBS utgör en mycket hög risk för både VTE hos mor och barn samt graviditetskomplikationer.

Sköts tillsammans med koagulationsspecialist.

För **riskbedömning och behandling** se appendix.

Hereditär protein C-brist

Ärftlig PC-brist vid VTE rapporterades först år 1981 (36). PC-brist ärvs autosomalt dominant. Hos 10 000 blodgivare hittades heterozygot PC-brist hos 33/10 000 (37). De flesta hade ingen ökad förekomst av VTE i släkten. Plasmakoncentrationen av PC är cirka 3–5 mg/L. Både koncentrationen och aktiviteten anges i procent eller i kIE/L (se AT). Oftast används ett funktionellt test och normalområde är 70–125 %. Nivån ändras vanligen ej under normal graviditet, men kan sjunka vid preeklampsi, lever och njursjukdom, medicinering med vitamin K-antagonist samt vid DIC. Dock ökar halten vid stigande ålder varför ett något lägre värde kan vara normalt hos unga. Vid ärftlig PC-brist brukar aktiviteten av PC vara 30 - 70 %.

Trombomodulin är ett membranprotein som klär intakt endotel och förhindrar koagulation genom aktivering av PC. Härigenom förhindras att fibrin bildas utanför skadat endotel. PC bildas i levern och syntesen är beroende av vitamin K. Halveringstiden för PC är cirka 8 timmar. Vid PC-brist måste vitamin K-antagonister insättas långsamt under bibehållet heparinskydd (PC sjunker snabbare än faktorerna II, IX och X) för att undvika paradoxal trombotisering.

Fler än 270 mutationer i genen för PC har hittats och nymutationer är ej ovanliga. Både heterozygota, homozygota och dubbelt heterozygota patienter har rapporterats. PC-brist medför en cirka 10 gånger ökad risk för trombos (38). Den förekommer hos cirka 7 procent av patienter under 45 år som insjuknar med VTE. Insjuknande före puberteten är sällsynt. Vid 50 års ålder har cirka 80 procent insjuknat med VTE (23). Hos 50 procent har insjuknandet skett spontant. PC kan tillföras

som koncentrat eller genom transfusion av plasma.

Graviditetskomplikationer

Tromboembolism

Risken för VTE i samband med graviditet ökar 10-faldigt (24,25). PC brist orsakar framför allt sena antenatala och postpartum VTE. Homozygota eller dubbelt heterozygota patienter (incidens 1:500 000) kan insjukna med svåra tromboser, "purpura fulminans" redan i neonatalperioden och detta kräver substitution av PC koncentrat och antikoagulationbehandling av det nyfödda barnet (39).

Preeklampsi, ablatio och tillväxthämning

Det verkar inte finnas någon ökad risk för preeklampsi eller ablatio (27-31,35,40,41).

Missfall, habituell abort och intrauterin fosterdöd

I fall-kontrollstudier avseende heterocygot PC-brist hittades ingen signifikant ökning av upprepat missfall (32,33) eller IUFD vid PC-brist (34,35).

Hereditär protein S-brist

Hereditär PS-brist beskrevs första gången 1984 och nedärvs autosomalt dominant (42). Syntesen av PS är K-vitaminberoende och sker i levern. Plasmakoncentrationen av PS är cirka 25 mg/L. Cirka 60 procent av PS är bundet till ett protein, C4b-bindande protein. Halveringstiden för PS i plasma är 60 timmar, varför risken inte är lika stor för hudnekros

vid insättning av kumarinpreparat, som vid PC-brist. Fritt PS fungerar som co-faktor till aktiverat PC. Koncentrationen av totalt eller fritt PS eller PS aktivitet i plasma anges i procent av medelvärdet hos friska personer. I Sverige används oftast ett funktionellt test som mäter fritt PS. Normalområdet för icke-gravida är 60–140%. Vid graviditet halveras PS nivån och normaliseras inte förrän tre månader efter förlossning.

Totalt har 220 mutationer i genen för PS hittats. Vid provtagning av 3 788 friska blodgivare uppskattades prevalensen av hereditär PS-brist till mellan 3–13/10 000 (43).

PS-brist ger en ca tiofaldig riskökning för VTE, med ofta spontant insjuknande och vid relativt ung ålder, dock sällan under 15 år (38). Upprepade trombosor är vanligt. Hos patienter under 40 år med VTE finner man PS-brist hos cirka 8 procent. PS kan sjunka även vid DIC, akut VTE, inflammatoriska sjukdomar, leversjukdom, antifosfolipidsyndrom samt vid medicinering med vitamin K-antagonist eller kombinerade p-piller.

Graviditetskomplikationer

Tromboembolism

Risken för VTE i samband med graviditet rapporteras öka 10-faldigt (24,25). PC brist orsakar framför allt sena antenatala och postpartum VTE. Homozygota eller dubbelt heterozygota patienter (incidens 1:500 000) kan insjukna med svåra trombosor, ”purpura fulminans” redan i neonatalperioden och detta kräver substitution av PC koncentrat och antikoagulationbehandling av det nyfödda barnet (39).

Preeklampsi, ablatio och tillväxthämning

Det verkar inte finnas någon ökad risk för preeklampsi, ablatio eller tillväxthämning vid PS-brist (27-31,35,40,41).

Missfall, upprepat missfall och intrauterin fosterdöd

Vid PS brist ses ej upprepat missfall (32,33). Det är oklart med risken för IUFD vid PS-brist (34,35).

Observera! Vid kontroll för PS är det viktigt att komma ihåg att PS nivån normalt halveras under graviditet och normaliseras inte förrän efter 3 månader.

Faktaruta 5

Ärftlig protein C- och protein S-brist

Medför ökad risk för VTE under graviditet och postpartum [1].

Befintliga studier stödjer inte hypotesen att ärftlig protein C- och protein S-brist skulle medföra ökad risk för preeklampsi, intrauterin tillväxthämning, placentaavlossning, missfall eller intrauterin fosterdöd [3]. Sköts tillsammans med koagulationsspecialist.

Andra sällsynta trombofilier

Mutationer i genen för *fibrinogen* kan ge upphov till låg koncentration av fibrinogen (hypo- eller afibrinogenemi) eller fibrinogen med nedsatt eller förändrad funktion (dysfibrinogenemi). Cirka 250 patienter med dysfibrinogenemi har rapporterats (44). Drygt hälften 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, upprepat missfall och placentaavlossning. Eventuellt kan fibrinogen ges i samråd med koagulationsspecialist.

Brist på *faktor XIII* är associerat till ökad risk för upprepat missfall. Faktor XIII spelar en väsentlig roll för placentaimplantation och

sårsläkning (45). För normalt utfall av graviditeten kan F XIII koncentrat i samråd med koagulationsspecialist.

Brist på *faktor XII* ses ofta hos kvinnor med upprepat missfall och placentaavlossning. Brist på faktor XII kan vara både medfödd och förvärvad. Vid antifosfolipidsyndrom kan autoantikroppar mot faktor XII förekomma (46).

Mutation i genen för *plasminogenaktivatorinhibitor-1* har hittats i ökad frekvens hos kvinnor med graviditetskomplikationer (47).

Faktaruta 6

Ovanliga trombofilier

Lågt eller abnormt fibrinogen medför både ökad risk för VTE eller blödningar under graviditet och postpartum

FXIII-, och FXII -brist ökar risken för graviditetskomplikationer [3].

Sköts tillsammans med koagulationsspecialist.

Referenser

1. Lindqvist PG (2015) On the Evolutionary Advantage of Coagulation Factor V Leiden (FVL). *Curr Med Chem* 22: 3676-3681.
2. Dahlbäck B (2000) Blood coagulation. *Lancet* 355: 1627-1632.
3. Bokarewa MI, Bremme K, Blombäck M (1996) Arg506-Gln mutation in factor V and risk of thrombosis during pregnancy. *Br J Haematol* 92: 473-478.
4. Lindqvist PG, Svensson PJ, Marsaal K, Grennert L, Luterkort M, et al. (1999) Activated protein C resistance (FV:Q506) and pregnancy. *Thromb Haemost* 81: 532-537.
5. Dizon-Townson D, Miller C, Sibai B, Spong CY, Thom E, et al. (2005) The relationship of the factor V Leiden mutation and pregnancy outcomes for mother and fetus. *Obstet Gynecol* 106: 517-524.

6. Kjellberg U, van Rooijen M, Bremme K, Hellgren M (2010) Factor V Leiden mutation and pregnancy-related complications. *Am J Obstet Gynecol* 203: 469 e461-468.
7. Juul K, Tybjaerg-Hansen A, Schnohr P, Nordestgaard BG (2004) Factor V Leiden and the risk for venous thromboembolism in the adult Danish population. *Ann Intern Med* 140: 330-337.
8. Rodger MA, Walker MC, Smith GN, Wells PS, Ramsay T, et al. (2014) Is thrombophilia associated with placenta-mediated pregnancy complications? A prospective cohort study. *J Thromb Haemost* 12: 469-478.
9. Rodger MA, Betancourt MT, Clark P, Lindqvist PG, Dizon-Townson D, et al. (2010) 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* 7: e1000292.
10. Bjork I, Pettersson K, Lindqvist PG (2019) Stillbirth and factor V Leiden - A regional based prospective evaluation. *Thromb Res* 176: 120-124.
11. Clark P, Walker ID, Govan L, Wu O, Greer IA (2008) 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* 140: 236-240.
12. Rosendaal FR, Doggen CJ, Zivelin A, Arruda VR, Aiach M, et al. (1998) Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. *Thromb Haemost* 79: 706-708.
13. Ehrenforth S, Zwinge B, Scharrer I (1998) High prevalence of factor V R506Q mutation in German thrombophilic and normal population. *Thromb Haemost* 79: 684-685.
14. Nilsen RM, Vollset SE, Rasmussen SA, Ueland PM, Daltveit AK (2008) Folic acid and multivitamin supplement use and risk of placental abruption: a population-based registry study. *Am J Epidemiol* 167: 867-874.
15. Khong TY, Hague WM (1999) The placenta in maternal hyperhomocysteinaemia. *BJOG* 106: 273-278.
16. Lopez-Quesada E, Vilaseca MA, Laila JM (2003) Plasma total homocysteine in uncomplicated pregnancy and in preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 108: 45-49.
17. den Heijer M, Koster T, Blom HJ, Bos GM, Briet E, et al. (1996) Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 334: 759-762.
18. Nagaraja D, Noone ML, Bharatkumar VP, Christopher R (2008) Homocysteine, folate and vitamin B(12) in puerperal cerebral venous thrombosis. *J Neurol Sci* 272: 43-47.
19. Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD, Jr., Bushnell CD, Cucchiara B, et al. (2011) Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 42: 1158-1192.
20. Egeberg O (1965) Inherited Antithrombin Deficiency Causing Thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh* 13: 516-530.
21. Tait RC, Walker ID, Perry DJ, Islam SI, Daly ME, et al. (1994) Prevalence of antithrombin deficiency in the healthy population. *Br J Haematol* 87: 106-112.
22. Hirsh J, Piovella F, Pini M (1989) Congenital antithrombin III deficiency. Incidence and clinical features. *Am J Med* 87: 34S-38S.
23. Pabinger I, Schneider B (1996) 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* 16: 742-748.
24. Friederich PW, Sanson BJ, Simioni P, Zanardi S, Huisman MV, et al. (1996) Frequency of pregnancy-related venous thromboembolism in anticoagulant factor-deficient women: implications for prophylaxis. *Ann Intern Med* 125: 955-960.
25. Vicente V, Rodriguez C, Soto I, Fernandez M, Moraleda JM (1994) Risk of thrombosis during pregnancy and post-partum in hereditary thrombophilia. *Am J Hematol* 46: 151-152.
26. McColl MD, Ramsay JE, Tait RC, Walker ID, McCall F, et al. (1997) Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 78: 1183-1188.
27. Sanson BJ, Friederich PW, Simioni P, Zanardi S, Hilsman MV, et al. (1996) The risk of abortion and stillbirth in antithrombin-, protein C-, and protein S-deficient women. *Thromb Haemost* 75: 387-388.
28. Mello G, Parretti E, Marozio L, Pizzi C, Lojacono A, et al. (2005) Thrombophilia is significantly associated with severe preeclampsia: results of a large-scale, case-controlled study. *Hypertension* 46: 1270-1274.
29. De Groot CJ, Bloemenkamp KW, Duvekot EJ, Helmerhorst FM, Bertina RM, et al. (1999) Preeclampsia and genetic risk factors for thrombosis: a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 181: 975-980.

30. Yalinkaya A, Erdemoglu M, Akdeniz N, Kale A, Kale E (2006) The relationship between thrombophilic mutations and preeclampsia: a prospective case-control study. *Ann Saudi Med* 26: 105-109.
31. Verspyck E, Le CD, Goffinet F, Tron F, Marpeau L, et al. (2002) Thrombophilia and immunological disorders in pregnancies as risk factors for small for gestational age infants. *Bjog* 109: 28-33.
32. Gris JC, Ripart-Neveu S, Maugard C, Tailland ML, Brun S, et al. (1997) Prospective evaluation of the prevalence of haemostasis abnormalities in unexplained primary early recurrent miscarriages. The Nimes Obstetricians and Haematologists (NOHA) Study. *Thromb Haemost* 77: 1096-1103.
33. Sarig G, Younis JS, Hoffman R, Lanir N, Blumenfeld Z, et al. (2002) Thrombophilia is common in women with idiopathic pregnancy loss and is associated with late pregnancy wastage. *Fertil Steril* 77: 342-347.
34. Gris JC, Quere I, Monpeyrroux F, Mercier E, Ripart Neveu S, et al. (1999) Case-control study of the frequency of thrombophilic disorders in couples with late foetal loss and no thrombotic antecedent--the Nimes Obstetricians and Haematologists Study5 (NOHA5). *Thromb Haemost* 81: 891-899.
35. Alfirevic Z, Mousa HA, Martlew V, Briscoe L, Perez-Casal M, et al. (2001) Postnatal screening for thrombophilia in women with severe pregnancy complications. *Obstet Gynecol* 97: 753-759.
36. Griffin JH, Evatt B, Zimmerman TS, Kleiss AJ, Wideman C (1981) Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest* 68: 1370-1373.
37. Tait RC, Walker ID, Reitsma PH, Islam SI, McCall F, et al. (1995) Prevalence of protein C deficiency in the healthy population. *Thromb Haemost* 73: 87-93.
38. Kearon C, Crowther M, Hirsh J (2000) Management of patients with hereditary hypercoagulable disorders. *Annu Rev Med* 51: 169-185.
39. Price VE, Ledingham DL, Krumpel A, Chan AK (2011) Diagnosis and management of neonatal purpura fulminans. *Semin Fetal Neonatal Med* 16: 318-322.
40. Kupfermanc MJ, Fait G, Many A, Gordon D, Eldor A, et al. (2000) Severe preeclampsia and high frequency of genetic thrombophilic mutations. *Obstet Gynecol* 96: 45-49.
41. Mello G, Parretti E, Martini E, Mecacci F, La Torre P, et al. (1999) Usefulness of screening for congenital or acquired hemostatic abnormalities in women with previous complicated pregnancies. *Haemostasis* 29: 197-203.
42. Comp PC, Nixon RR, Cooper MR, Esmon CT (1984) Familial protein S deficiency is associated with recurrent thrombosis. *J Clin Invest* 74: 2082-2088.
43. Dykes AC, Walker ID, McMahan AD, Islam SI, Tait RC (2001) 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* 113: 636-641.
44. Haverkate F, Samama M (1995) Familial dysfibrinogenemia and thrombophilia. Report on a study of the SSC Subcommittee on Fibrinogen. *Thromb Haemost* 73: 151-161.
45. Inbal A, Muszbek L (2003) Coagulation factor deficiencies and pregnancy loss. *Semin Thromb Hemost* 29: 171-174.
46. Braulke I, Pruggmayer M, Melloh P, Hinney B, Kostering H, et al. (1993) Factor XII (Hageman) deficiency in women with habitual abortion: new subpopulation of recurrent aborters? *Fertil Steril* 59: 98-101.
47. Glueck CJ, Phillips H, Cameron D, Wang P, Fontaine RN, et al. (2000) The 4G/4G polymorphism of the hypofibrinolytic plasminogen activator inhibitor type 1 gene: an independent risk factor for serious pregnancy complications. *Metabolism* 49: 845-852.