



Arbets-och referensgruppen för hemostasrubbningar, HEM-ARG

ARG-rapport nr. 79

Hemostasrubbningar inom obstetrik och gynekologi

Kapitel 10. Blödningssjukdom hos kvinnor -handläggning under graviditet och förlossning

Maria Majczuk-Sennström

Bakgrund

Under graviditet ändras kvinnans hemostas i protrombotisk riktning. Många koagulationsfaktorer stiger i koncentration under graviditeten och nivån av vissa koagulationshämmare sjunker. Inte sällan framkommer blödningssymtom hos kvinnor under graviditeten som föranleder vidare utredning inför förlossningen. Hörnstenen i utredningen är en noggrann blödningssymtom:

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

Flera av dessa blödningssymtom är vanligt förekommande i befolkningen och behöver

inte tyda på bakomliggande sjukdom.

Blödningssymtomens svårighetsgrad hos en enskild kvinna får avgöra vidare utredning [1-4].

Laboratorieprover vid blödningssymtom

I basal blödningssymtomutredning ingår kontroll av blodstatus, PK, APTT, fibrinogen, von Willebrandfaktoraktivitet och faktor VIII (samt eventuellt kapillär blödningstid om denna metod används). Utredning av trombocytfunktion görs efter rekommendation från koagulationskonsult.

Tolkningen av koagulationsprover på en gravid kvinna kan vara svår, på grund av förändringar som sker av koagulationssystemet under graviditet, se Appendix. En blödningssymtomutredning utförd under graviditeten kan därför inte utesluta en hemostasrubbning varför upprepad och vidare utredning rekommenderas efter avslutad amning.

FAKTARUTA 1 **Blödningsanamnes**

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

FAKTARUTA 2 **Basal blödningsutredning**

- Hb, TPK
- PK
- APTT
- Fibrinogen
- vWF-aktivitet och F VIII
- Eventuellt kapillär blödningstid

Diagnoser

De vanligaste diagnoserna som ger ökad blödningsbenägenhet hos kvinnor är trombocytfunktionsdefekter och von Willebrands sjukdom typ 1 (mild form). Mer ovanligt förekommande är blödarsjuka som orsakas av medfödd brist på, eller avsaknad av, fungerande koagulationsfaktorer och inkluderar von Willebrands sjukdom typ 2 och 3 (brist på vonWillebrand faktor, vWF), hemofili A (brist påfaktor VIII, F VIII) och hemofili B (brist på faktor IX, F IX). Dessutom finns ovanliga enskilda rubbningar av koagulationsfaktorer som brist på faktor II, faktor V, faktor VII, faktor X, faktor XI, faktor XIII och

hypofibrinogenemi.

Sjukdomens svårighetsgrad är beroende av koncentrationen av respektive koagulationsfaktor i blodet.

I de flesta fall är dessa kvinnor tidigare utredda och kända på en koagulationsmottagning. Patienterna har då erhållit ett blödningsriskkort där diagnos, svårighetsgrad och telefonnummer till den klinik patienten tillhör finns registrerat. Vården är i Sverige uppdelad på tre hemofilicentra: Karolinska Universitetssjukhuset/Solna, Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg och Skånes Universitets-

sjukhus i Malmö. Samtliga tre centra har jour verksamhet dygnet runt för rådgivning till patienter och vårdpersonal.

Blödarsjuka

Blödarsjuka innefattar diagnoserna hemofili A och hemofili B och von Willebrands sjukdom. 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 framför allt von Willebrands sjukdom, men även vid hemofili förekommer slemhinneblödningar.

Hemofili A och B samt svår form av von Willebrands sjukdom är sällsynta. Huvudorsaken till hemofili är känd sedan länge. Hemofili A och B är könsbundet nedärvda (X- kromosombundet, recessivt) och drabbar därför nästan uteslutande pojkar, medan von Willebrands sjukdom är autosomt nedärvd och drabbar båda könen. I Sverige finns cirka 800 personer med dessa typer av blödarsjuka. I drygt 50 procent av fallen finns ingen känd ärftlighet för hemofili vilket bör beaktas vid utredning av barn med blödningsbenägenhet. Diagnosen hemofili ställs ofta i barndomen eller ungdomsåren, medan mildare former ibland diagnosticeras först senare i livet. Cirka 30 procent av patienterna med hemofili har en nymutation där föräldrarna inte är bärare.

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. En förklaring är att antalet nymutationer ökar. Dessutom har

blödarsjuka män i allt högre grad bildat familj och deras döttrar som obligat är anlagsbärare är kvinnor som ska erbjudas rådgivning inför graviditet och förlossning.

Kvinnor med anlag för hemofili A eller hemofili B har ungefär 50 procent av normalhalt av F VIII eller F IX. Halten kan variera mellan 20-70 procent (0,20 - 0,70IE/ml). Detta innebär att anlagsbärande kvinnor kan ha värden som vid mild hemofili och att normal faktorhalt ej utesluter att man är anlagsbärare. Detta gör dessa kvinnor blödningsbenägna, vilket bör uppmärksammas. Kvinnorna med bärarskap/anlag för hemofili ska därför kontrolleras under graviditet och planering göras inför förlossningen [5].

Utredning

Hemofili A och B orsakas av en gendefekt i X-kromosomen. Vid hemofili A är X-kromosomens F8 gen muterad eller saknas, medan det vid hemofili B finns mutation i eller avsaknad av X-kromosomens F9 gen. Den övervägande majoriteten av de drabbade är därför män och bäraren är alltid en kvinna.

Svårighetsgraden av blödarsjuka varierar från mild, till medelsvår och svår. Omkring två tredjedelar av anlagsbärare av muterad gen har inga problem med blödning. Resterande tredjedel har ofta lägre nivåer av koagulationsfaktorer. Anlagsbärande flickor/kvinnor kan ha normala nivåer av koagulationsfaktorer men även nivåer som vid mild hemofili.

Flickor som är obligata eller möjliga anlagsbärare för hemofili rekommenderas

utredning redan i förskoleåldern avseende faktornivå, medan genetisk utredning med DNA diagnostik kan vänta till tonåren om familjen så önskar. En fullständig utredning kräver tillgång till släktrödsanalys, koagulationsanalyser samt indirekt eller direkt gendiagnostik.

För von Willebrands sjukdom finns inte något enstaka test med vilket diagnosen kan ställas. Mängden och funktionen av von Willebrandfaktor och faktor VIII samt eventuellt andra blodanalyser ligger till grund för diagnosen. Svår form av von Willebrands sjukdom nedärvs autosomt recessivt och medelsvår form av von Willebrands sjukdom ärvs vanligen autosomt dominant [5,6].

Prenatal diagnostik

Inför graviditet bör kvinnor som är anlagsbärare för hemofili erhålla genetisk rådgivning med information om sannolikheten för att fostret får sjukdomen, vad sjukdomen medför och hur sjukdomen kan behandlas och kontrolleras efter födseln. Läkemedel har utvecklats varför hemofili är behandlingsbart, men svår hemofili medför en ökad sjuklighet. Kvinnan bör informeras om möjligheten till preimplantatorisk genetisk diagnostik (PGD) i samband med provrörsbefruktning [6].

Prenatal diagnostik ska erbjudas. Analys av cellfritt, fetalt DNA (cfDNA) från den gravida kvinnans blod kan göras för könsbestämning (icke-invasiv fosterdiagnostik, NIPT) medan det för analys av genmutationen hos fostret krävs chorionvillibiopsi eller amniocentes. Könsbestämning kan också göras vid rutinultraljudsundersökning (RUL) [7,8].

Några exempel på ärftlighet: En anlagsbärande kvinna för hemofili har 25 procent risk att få en flicka som är anlagsbärare och 25 procent risk att få en pojke som är sjuk. För att få ett barn med den svåra formen av von Willebrands sjukdom, som nedärvs autosomt recessivt, måste båda föräldrarna vara bärare och då är risken 25 procent att få ett sjukt barn (oavsett kön). Den medelsvåra formen av von Willebrands sjukdom nedärvs autosomt dominant. Detta innebär att om en förälder har sjukdomen så är det 50 procent risk att barnet får sjukdomen (oavsett kön) [7].

Provtagning under graviditet

Kvinnor som är utredda tidigare och fått en diagnos på sin blödningsbenägenhet kontrolleras i graviditetsvecka 32, eftersom man då räknar med att koagulationsfaktorerna stigit maximalt. Kvinnor med hemofili får skriftliga rekommendationer angående graviditet och förlossning utfärdade av behandlande läkare på hemofilicentrum. I dessa ingår könsbestämning av fostret via ultraljud eller NIPT och analys av F VIII, F IX, vWF, von Willebrand aktivitet: Ristocetin kofaktoraktivitet (RCoF) eller vWF aktivitet - GP1bA, vonWillebrandantigen och eventuellt kapillär blödningstid.

Hos kvinnor med hemofili med subnormala värden rekommenderas analys av F VIII och vWF. F VIII och vWF stiger under tredje trimestern och kan då uppnå en normal nivå. Analys av faktor IX ingår också i utredningen. Faktor IX är vanligen oförändrad vid graviditet, men en låg nivå i graviditetens början kan öka risken för blödning vid förlossningen.

Efter förlossningen sjunker nivån av koagulationsfaktorer, vilket kan orsaka långdragna blödningar post partum. Av denna anledning rekommenderas behandling med tranexamsyra (Cyklokapron) 20 mg/kg x 3 per os. Behandling med desmopressin (Octostim) och med F IX-koncentrat kan övervägas post partum vid blödningskomplikationer. Daglig kontroll av nivån av F VIII rekommenderas de första dygnet post partum.

Handläggning under förlossning

Efter provtagning i graviditetsvecka 32 görs en förlossningsplan, baserad på patientens faktornivåer, där rekommenderade läkemedel och kontroller preciseras. Vid trombocytfunktionsdefekter och von Willebrands sjukdom typ 1 är det i allmänhet tillräckligt att ge tranexamsyra och/eller desmopressin. 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 till två veckor post partum.

Desmopressin ges vanligen efter barnets födelse. Försiktighet med desmopressin rekommenderas vid upprepade doser på grund av risk för vätskeretention och hyponatremi. Vid svårare former av von Willebrands sjukdom eller om effekten av desmopressin är otillräcklig behövs behandling med koagulationsfaktor-koncentrat i samband med och efter förlossning. 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. Desmopressin påverkar inte nivån av F IX varför effekten vid behandling av dessa kvinnor är osäker.

Vid större blödningar rekommenderas behandling med F IX koncentrat efter kontakt med hemofilicentrum. Post partum bör nivån av faktor VIII följas.

Planering av läkemedelsbehandling i samband med förlossning görs vid koagulationsmottagning/Koagulationscentrum och det krävs ett multidisciplinärt omhändertagande av kvinnan i samråd med obstetiker och anestesilog.

I planen ska framgå hur man ställer sig till epidural- eller spinalanestesi. Om kvinnan uppvisar normala nivåer av faktor VIII och von Willebrandfaktorn i graviditetsvecka 32 finns i regel inga hinder för sådan smärtlindring, men i övriga fall avråds från epidural- eller spinalanestesi. Kvinnor som har svår form (typ III) av von Willebrands sjukdom är inte aktuella för epidural- eller spinalanestesi eftersom deras plasmanivåer av faktor VIII och von Willebrandfaktorn inte stiger under graviditet.

Vaginal förlossning rekommenderas även om det väntade barnet har eller kan ha hemofili. Underlag för dessa rekommendationer erhöles genom en retrospektiv studie där förlossningsjournaler hos barn födda 1970-1990 i Sverige med moderat och svår hemofili granskades. Av 117 förlossningar var 104 vaginala. Tretton kvinnor förlöstes med kejsarsnitt, 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 symtom förlöstes med sugklocka. Fyra barn utvecklade cerebralblödning. Samtliga var sporadiska fall utan känd hereditet [9].

Studier från andra länder har visat liknande resultat och vid flertalet hemofilicentra anses inte hemofili vara en indikation för kejsarsnitt annat än om förlossningen blir långdragen eller komplicerad. Förlossning med sugklocka, tång och skalpelektrod bör undvikas, men är inte kontraindicerade, i synnerhet vid mild von Willebrands sjukdom. Ansvarig obstetriker får bedöma behovet utifrån den aktuella obstetriska situationen [10].

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 och föräldrarna bör erhålla svar före hemgång. Vid fastställande av svår hemofili hos barnet rekommenderas ultraljudsundersökning av skallen före hemgång. Vitamin K peroralt ges i flerdosregim upp till 3 månaders ålder [11], eftersom enkeldos per os visat vara otillräckligt [12].

FAKTARUTA 3

Utredning blödarsjuka/anlagsbärare för blödarsjuka

- Patienterna skall behandlas i samråd med koagulationsspecialister.
- Skriftlig förlossningsplan.
- Könbestämning via ultraljud eller NIPT om ej prenataldiagnostik är utförd.
- Kontroll av basalnivå F VIII, F IX eller vWF om ej tidigare känd. Ny kontroll av F VIII och/eller vWF i 3:e trimestern. Faktor VIII nivån följs post partum.
- Hemofili är i sig inte indikation för kejsarsnitt annat än om förlossningen blir långdragen eller komplicerad.
- Undvik vakuumentextraktion, tångförlossning och skalpelektrod.
- Navelsträngsprov på gossebarn med analys av F VIII eller F IX vid hereditet för hemofili.
- Peroral profylax av vitamin-K i flerdosregim till barnet.

FAKTARUTA 4

K vitaminprofylax per dos som flerdosregim

- Injektionsvätska vitamin K1 (Konaktion Novum) 10 mg/ml. Ge 2 mg = 0,2 ml, per os så snart som möjligt under första levnadsdygnet.
- Kapslar NeoKay (licenspreparat, UK) 1 mg. Ge 1 kapsel = 1mg, en gång i veckan tills barnet är 3 månader gammalt (förpackningar med 12 st kapslar).
- Ge föräldrarna skriftlig information med administrationsschemat.

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, et al. 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.
5. Nordic Hemophilia Guidelines. Nordic Hemophilia Council Guideline working group. Version 1, valid until 31 dec 2017. Printed 12 June 2015. Yearly update available at www.nordhemophilia.org
6. Lavery S. Preimplantation genetic diagnosis of hemophilia. *British Journal of Haematology.* 2009;144(3): 303-7.
7. Socialstyrelsen. Blödarsjuka (Hemofili A och B samt svår och medelsvår form av von Willebrands sjukdom) senast reviderad 2015-08-19. www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/omraden/sallsynta-halsotillstand/blodarsjuka
8. Kadir RA, Davies J, Wanikoff R, Pollard D, Peyvandi F, Garagiola I, Pabinger I, Federici AB. Pregnancy complications and obstetric care in women with inherited bleeding disorders. Review. *Hemophilia.* 2013;19:1-10.
9. 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.
10. Giangrande PL. Management of pregnancy in carriers of haemophilia. *Haemophilia.* 1998;4:779-84.
11. Busfield A, Samuel R, McNinch A, Tripp JH. Vitamin K deficiency bleeding after NICE guidance and withdrawal of Konakion. Neonatal: British Paediatric Surveillance Unit study, 2006-2008. *Arch Dis Child.* 2013;98:41-7.
12. Loughnan PM, McDougall PN. Does intramuscular vitamin K1 act as unintended depot preparation? *J Paediatr Child Health.* 1996;32:251-4.