

7. Obstetriska komplikationer vid förvärvade hemostasrubbningar

Margareta Hellgren, Jenny Immerstrand, Monica Lilja, Lars Thurn

Nedsatt trombocytfunktion eller otillräckligt antal trombocyter kan orsaka 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 sekundärt till 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.

Disseminerad intravasal koagulation (DIC) är ett tillstånd med utbredd mikrotrombotisering i olika organ och samtidig diffusa blödningar på grund av uttalad konsumtion av trombocyter och koagulationsfaktorer, inklusive fibrinogen, och en ökad sekundär fibrinolys. Tidig upptäckt och adekvat behandling av detta tillstånd är viktigt. DIC är ett livshotande tillstånd, som utan behandling har dödlig utgång på grund av multipel organdysfunktion, 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 värdering av den kliniska bilden och upprepad provtagning. Det har skapats ett scoringsystem avseende diagnostik av DIC hos icke-gravida patienter (1). Detta kan inte användas för

gravida kvinnor eftersom normalvärden för flera av de analyser som ingår i scoringsystemet är annorlunda under graviditet. DIC score har också skapats för obstetriska tillstånd, men det är otillräckligt validerat för att rekommenderas (2,3). 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 post partum (4,5).

Ablatio placentae

Ablatio placentae rapporteras förekomma vid fyra per tusen förlossningar (6). 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 kan resultera i DIC som är vanligt vid ablatio (2,7). Graden av DIC beror på storleken på avlossningen och hemostasrubbningen progredierar under tiden fram till förlossningen. I samband med en total avlossning föreligger oftast någon form av koagulopati. Vid mindre avlossning där expektans övervägs, ses vanligen övergående trombocyt-sänkning och stegring av D-dimer. Vid progress eller utebliven förbättring av hemostasen, samt vid

blödning eller trombotisering ska kvinnan förlösas.

Vid mindre ablatio är processen självbe-gränsande och normalisering av hemostasen ses inom 24-48 timmar efter partus. Den fibrinolytiska förmågan ökar efter placentas avlossning och uttalad fibrinolys är vanlig vid ablatio (8).

Den viktigaste behandlingen vid allvarlig hemostasrubbnings på grund av ablatio placenta är förlösning och utrymning av uterus. Under tiden fram till förlösning och post partum ska substituering göras för förluster.

Det är viktigt att regelbundet, var 2-4 timme, följa hemostasvariabler vid vaginal förlösning för att undvika oväntade blödningskomplikationer vid partus. 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 (2,8).

Preeklampsi/eklampsi

Preeklampsi/eklampsi är ett inflammatoriskt tillstånd med endotelcells dysfunktion och genom skador på endotel sker en aktivering av trombocyter och koagulation (2,9). 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 fibrinogennivån vara förhöjd på grund av en akutfasreaktion. Det sker en successiv fibrinbildning, i framför allt njurar och lever. Ökad omsättning av trombocyter och fibrinogen samt antitrombin har påvisats (9). 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 plasminogen aktivator inhibitor 1 (PAI-1) från endotelceller dämpas fibrinolysen. Så små-

ningom 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 motverka dålig funktion hos njurar, placenta och lever. Vid preeklampsi minskar det lokala försvaret mot blödningar vid placenta genom att plasminogen aktivator inhibitor 2 (PAI-2) minskar. Detta skulle kunna bidra till den ökade risken för ablatio placenta (10).

Vid preeklampsi med koagulationsrubbnings är det extra viktigt att behandla hypertoni eftersom högt blodtryck och ökad blödningsbenägenhet kan bidra till svåra intrakraniella blödningar med fatal utgång.

Vid nefrotiskt syndrom och vid leverpåverkan kan mycket låga antitrombinnivåer förekomma beroende på förluster, ökad konsumtion och nedsatt syntes. Vid subnormala nivåer av antitrombin föreligger ökad risk för venös tromboembolism, om det inte samtidigt föreligger brist på koagulationsfaktorer. Nefrotiskt syndrom innebär 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 samt en ökad viskositet i plasma (11). Någon form av tromboprofylax är indicerad vid subnormala antitrombinnivåer, men det är osäkert hur LMH påverkar antitrombinets anti-inflammatoriska effekt, vilken troligen är viktigt för att förhindra progress av preeklampsin.

Vid HELLP sker trombocytkonsumtion ibland mycket snabbt. I levern bildas mikrotromber periportal. Det kan uppstå subkapsulära blödningar och i värsta fall leverruptur. Det förekommer ibland mycket låga antitrombinnivåer men sällan brist på faktorer ingående i protrombinkomplexet (12,13). Av de som utvecklar HELLP har 15-20 procent en isolerad HELLP-bild utan hypertoni och proteinuri. HELLP-syndromet har ett tvåpuckligt naturalförlopp med övergående förbättring. Viktigt att stabilisera patienten cirkulatoriskt och hemostasmässigt. Det sker alltid en försämring under de första dagarna post partum, vilket måste beaktas vid förlösningss-

planering. Behandling med kortison har rapporterats framför allt post partum men fler studier krävs innan rekommendationer om detta kan ges. Plasmaferes och levertransplantation har använts vid utdragna förlopp. Vid utebliven förbättring inom några dagar post partum måste alternativa diagnoser som HUS (hemolytiskt uremiskt syndrom) och TTP övervägas. 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 (12). Vid en ny graviditet övervägs kontroll av trombocytantal och transaminaser under andra och tredje trimestern. ASA profylax ges vid ny graviditet.

Akut fettlever i samband med graviditet

Akut fettlever förekommer cirka en per 20 000 graviditeter (12). Denna leverkomplikation skiljer sig från HELLP avseende klinisk bild genom uttalat illamående, hypoglykemi och mer sjukdomskänsla, mindre epigastralgi, feber och vanligtvis ikterus. Orsaken till detta tillstånd är okänd, men en gendefekt, GLU474GLN mutation, som påverkar syntesen av lång-kedjade fettsyror hos barnet, har relaterats till akut fettlever hos modern (14). Akut fettlever består av centrilobulär fettnekros i levern och nedsatt funktion av hepatocyterna hos modern. Tidigare rapporterades 75-80 procent mortalitet. Idag, med bättre intensivvård och möjlighet till levertransplantation, har mortaliteten sjunkit till 20-30 procent. Den perinatale mortaliteten rapporteras till 20-50 procent (12).

Vid akut fettlever försämras snabbt leverns funktion med allvarlig hemostasrubbning och blödningar, vanligen gastrointestinala. PK(INR), albumin och antitrombin är de analyser som speglar leverfunktionen. Hemostasrubbningen är ett resultat av minskad syntes, ökad förlust och konsumtion vid blödningar. DIC är vanligt och mycket låga antitrombinnivåer har rapporterats (15). Behandlingen består av förlossning efter korrektion av

hemostas och hypoglykemi. 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 mödramortaliteten har rapporterats till omkring 60-90 procent (16,17). Etiologin anses vara tillträde av fostervatten till moderns cirkulation och liknas vid en anafylaktoid reaktion följt av DIC och blödningar. Amnion är mycket rik på vävnadsfaktor, som snabbt kan aktivera blodkoagulationen. Initialt ses en frisättning av vasoaktiva substanser från trombocyter. Den pulmonella cirkulationen påverkas som vid massiv lungembolism. Frisättning av flera olika vasoaktiva substanser leder till pulmonell hypertension och generell hypotension. Cor pulmonale kan utvecklas snabbt och kvinnan kan då avlida i total cirkulationssvikt. Om kvinnan överlever den initiala fasen tillstöter vanligtvis 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 (18). Tidigare allergiska eller atopiska tillstånd rapporteras hos cirka 40 procent av de drabbade kvinnorna.

Behandlingen av fostervattenemboli bygger på empiri. Initialfasen behandlas genom intensivvård och hjärt-lungräddning. DIC behandlas enligt gängse principer.

Intrauterin fosterdöd

Intrauterin fosterdöd leder till en trombotisering i placenta. Konsumtion av koagulationsfaktorer inklusive fibrinogen kan leda till fibrinogennivåer på mindre än 0,5 g/L (19,20). Livshotande blödningar kan inträffa vid förlossningen. Fibrinogen på mer än 2,0-2,5 g/L krävs för en acceptabel hemostas och sårläggning. Allvarliga koagulationsrubbningar vid

IUFD utan ablatio ses mycket sällan i Sverige. TPK och fibrinogen kontrolleras idag inte regelbundet på dessa patienter, men det rekommenderas åtminstone kontroll inför partus, speciellt vid flerbörd där ett av fostren nyligen har dött. Vid hemostasrubbing består behandlingen av tillförsel av trombocyter och andra hemostaskomponenter.

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. Vid svårare infektioner har heparin prövats profylaktiskt och har kunnat förhindra DIC vid septisk abort (2,13). Observans på hemostas är indicerat och trombosprofylax med LMH bör övervägas. Vid DIC kan behandling med protein C- och antitrombin-koncentrat utan LMH/heparin övervägas i samråd med koagulationsspecialist. Vid septisk abort eller sepsis med IUFD är det viktigt att sedan antibiotikabehandling inletts och korrigering av eventuell hemostasrubbing gjorts planera för snar förlossning eller uttömning av uterus.

Trombotisk trombocytopen purpura

Trombotisk trombocytopen purpura (TTP) är tillstånd med generell trombocytaktivering, trombocytopeni och bildande av trombocytpluggar i mikrocirkulationen, framför allt cerebralt (21-23). Cerebral påverkan, kramper, feber och medvetandestörning alternativt njurinsufficiens förekommer. Tillståndet är vanligare sent under tredje trimestern och post partum. 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 mortali-

teten reduceras till omkring 25 procent. Ingen generell DIC ses initialt, men kan tillstöta. Etiologin till detta tillstånd är brist på enzymet ADAMTS 13 och då förekomst av stora von Willebrand monomerer. Det förekommer både förvärvad och hereditär brist på ADAMTS 13. Dessa orsakar en trombocytaktivering och aggregation och mikroangiopatisk hemolys. Normalt bryts de stora von Willebrand monomererna ner av metalloproteaser men vid medfödd eller förvärvad 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 och i Göteborg. Behandling sker i samråd med hematolog och består av tillförsel av plasma, plasmaferes, kortikosteroider och i vissa fall cytostatika. Hereditär och förvärvad TTP kan förekomma. Förvärvad TTP kan recidivera.

Diagnostik av förvärvad hemostasrubbing

Följande laboratorieanalyser rekommenderas vid misstanke på förvärvad hemostasrubbing: TPK, APTT, PK(INR), fibrinogen, antitrombin och D-dimer. Det är viktigt att initialt upprepa provtagning med 2-6 timmars intervall, se Faktaruta 2. Vid utredning av trombocytopeni kontrolleras det erhållna trombocytantal 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).

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 exempelvis TEGTM eller RotemTM (25-27). Dessa metoder innebär en samtidig bedömning av trombocytantal, koagulation och fibrinolys. Information, som erhålls inom 10-20 minuter jämfört med

rutinanalyser. De senare tar minst en timme. Det finns idag inte någon bra metod för att snabbt bedöma trombocyttaggregation eller adhesion. Multiplate och Verify now används för bedömning av effekten av trombocythämmande läkemedel till exempel ASA (28). Viskoelastiska metoder/tromboelastografi görs på helblod och speglar mer den hemostas som förekommer in vivo än enskilda laboratorieanalyser. 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.

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

Behandling ges vid svåra fall alltid i samråd med koagulationsspecialist. Det är svårt att studera dessa heterogena patientgrupper och därför bygger rekommendationerna avseende behandling huvudsakligen på fallserier och klinisk beprövad erfarenhet. 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 samt att andra läkemedel, exempelvis antibiotika, får tid att verka. Det är en fördel att korrigera hemostasrubbningar före förlossningen eftersom denna i sig själv

innebär en aktivering av koagulation och fibrinolys.

Snabb tillförsel av tillräcklig mängd av de komponenter som saknas krävs för att höja nivån i plasma över konsumtion och erhålla adekvat hemostas. Tillförseln skall ges till hemostatisk balans och inte till hyperkoagulabilitet, vilket istället ökar risken för venös tromboembolism och mikrotrombotisering med påföljande organsvikt. Hemostasen kan snabbt förbättras genom tillförsel av koagulationsfaktor- och hämmarkoncentrat utan risk för övervätskning. Enbart tillförsel av plasma kräver så stora volymer för att korrigera allvarliga förändringar så att risken för utspädning och övervätskning blir stor. Vid plasmabehandling kan lungkomplikationer med svår andningsinsufficiens inträffa så kallad TRALI (transfusion related acute lung injury). Detta beror på antikroppsreaktion och risken kan minskas genom tillförsel av plasma från enbart män, som har mindre förekomst av antikropparna. Idag används nästan enbart plasma från män.

Trombosprofylax efter stor blödning 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 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 fibrinogenkoncentrat (Riastap) höjer fibrinogennivån med omkring 0,5 g/L om inte

samtidig konsumtion pågår. Genom tillförsel av koncentrat kan korrigerig ske utan överbelastning av cirkulationen. För snabb korrigerig av faktor II, VII, IX och X, exempelvis vid warfarinbehandling eller svår konsumtion, kan protrombinkomplexkoncentrat ges.

Vid tillförsel av fibrinogen och andra 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) ger antitrombinkoncentrat 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 $20\text{-}30 \times 109/\text{L}$.

Vid trombocytantal mindre än $50 \times 109/\text{L}$ föreligger en ökad blödningsrisk vid partus, vid andra invasiva ingrepp och vid extrem hypertoni (risk för hjärnblödning). Maximal effekt 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. Trombocyt-tillförsel 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 konsumtion kan normalisering av trombocytantal dröja, men om sjunkande TPK kan detta bero på försämring.

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 behand-

ling med fibrinolyshämmare vid DIC kan teoretiskt minska bortskaffandet av fibrin i mikrocirkulationen och därmed öka risken för en försämring av organfunktion, till exempel njursvikt. Det är kontraindicerat med fibrinolyshämmare vid blödningar i övre 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 trombocytopenier, vid behandling med ASA, NSAID eller Dextran, njur- och leverinsufficiens. Svår trombocytopeni medför en försämrad effekt av desmopressin. Den antidiuretiska effekten av desmopressin är viktigt att beakta. Kontroll av S-Na (>130 mmol/L) och diures är viktigt vid behandling med desmopressin. Risk finns för cerebral påverkan med konfusion och kramper.

Förklaring till olika förändringar av laboratorieanalyser

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 g/L) (28). Låga koncentrationer av koagulationsfaktorer orsakas av konsumtion eller minskad syntes. Först vid en koagulationsfaktorhalt omkring 20 procent av det normala påverkas APTT .

Lupusantikoagulans (LA) är autoantikroppar riktade mot fosfolipidassocierade lipoproteiner. Förlängd APTT vid lupus antikoagulans beror på en direkt påverkan på fosfolipid i själva testet och indikerar alltså inte ökad blödningsbenägenhet i dessa fall.

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 leverskador, av ökad konsumtion vid svår DIC och av vitamin K-brist på grund av minskad resorption vid gallvägssjukdomar och dålig nutrition (28).

Antitrombin kan vid lokal eller generell koagulation konsumeras liksom koagulationsfaktorer och trombocyter. Antitrombin, är en av kroppens viktigaste hämmare av blodets koagulation. Antitrombin hämmar förutom blodkoagulationen också inflammatoriska reaktioner och dämpar cytokineffekter (13). Denna effekt minskar vid samtidig närvaro av heparin. Prostacyclin frisätts från endotelceller av antitrombin (30). Mycket låga antitrombinnivåer understigande 0,50 E/L motsvarande mindre än 50 procent av normal plasma kan ses vid obstetriska komplikationer (13). Behandling med antitrombinkoncentrat har i en mindre studie förbättrat det obstetriska utfallet vid svår och tidigt debuterande preeklampsi (31). 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 leverskador. Vid behov att tillföra koagulationsfaktorer och trombocyter ökar troligen risken för DIC och VTE om mycket låg antitrombinaktivitet kvarstår. Ökad risk föreligger speciellt vid tillförsel av protrombin-komplekxkoncentrat. Hur stor risken är vid tillförsel av stora mängder fibrinogen är okänt men hittills har det inte rapporterats VTE vid fibrinogensubstitution.

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. Betydelsen av TFPI och TFPI-2 i samband med graviditet studeras vid prematurbörd och preeklampsi och preliminära data talar för att dessa hämmare har betydelse vid båda komplikationerna (32,33).

Någon specifik behandling vid bristtillstånd finns inte idag.

Fibrinolys

D-dimerer är ett resultat av fibrinbildning intra- eller extravasalt och en ökad fibrinolys, som behövs för att återställa blodflödet i mikrocirkulationen. Nivån av D-dimerer normaliseras oftast av sig själv när fibrinbildningen 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 fibrinolys-hämmare.

FAKTARUTA 1

Obstetriska orsaker till hemostasrubbnings vid obstetriska komplikationer

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
Intrauterin fosterdöd		X		
Sepsis				X
TTP		X		(X)

X=förekommer (X)=kan förekomma efter initial fas X*=vid svår HELLP

FAKTARUTA 2

Diagnostik av förvärvade hemostasrubbnings

- 1 Tromboelastografi (TEG/Rotem) akutprovtagning, initialt svar inom 10-20 minuter
- 2 Enskilda laboratorieanalyser, följs initialt var 2-6 timme

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 trimestern vid normal graviditet och gränser för normal hemostas

Laboratorieanalys	Tredje trimestern	Gräns för normal hemostas
APTT	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. Exakta värden kan variera något beroende på lokala laboratoriemetoder.

FAKTARUTA 4
Specifik behandling vid hemostasrubbing

Vid komplicerad hemostasrubbing skall patient alltid handläggas i samråd med koagulationsspecialist.

<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 inför förlösning.
Antitrombinkoncentrat	Övervägs vid AT nivå mindre än 0,50 IE/L eller mindre än 50 procent av normal plasma.
Protein C koncentrat	Protein C ges vid svår sepsis i samråd med koagulationsspecialist.
Koagulationsfaktorkoncentrat	Tillförsel olika koagulationsfaktorkoncentrat ges alltid i samråd med koagulationsspecialist.
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.

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. Erez O, Mastroli SA, Thachil J. Disseminated intravascular coagulation in pregnancy insights in pathophysiology, diagnosis, and management *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(4):452-463.
3. Erez O, Novack L, Beer-Weisel R, et al. DIC score in pregnant women- A population based modification of the International Society on Thrombosis and Hemostasis score. *PLOS ONE.* 2014; 9(4):1-10.
4. Bremme K. Haemostatic changes in pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2003;16:153-68.
5. Sharma SK, Philip J, Wiley J. Thromboelastographic changes in healthy parturients and post partum women. *Anesth Anal J.* 1997; 85: 94-8.
6. Tikkanen M, Riihimäki O, Gissler M, et al. Decreasing incidence of placental abruption in Finland during 1980-2005. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012 Sep;91(9):1046-52.
7. 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.
8. Thachil J, Toh C-H. Disseminated intravascular coagulation in obstetric disorders and its acute haematological management. *Blood Reviews.* 2009;23: 167-76.
9. Paternoster DM, Fantinato S, Manganelli F, Milani M, Nicolini U, Girolami A. Efficacy of AT in preeclampsia; a case-control prospective trial. *Thromb Haemost.* 2004;91:283-9.
10. Koh SC, Anandakumar C, Montan S, Ratnam SS. Plasminogen activators, plasminogen activator inhibitors and markers of intravascular coagulation in preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest.* 1993; 35: 214-21.
11. Singhal R, Scott Brimble K. The thromboembolic complications in the nephrotic syndrome: Pathology and clinical management. *Thromb Res.* 2006;118: 397-407.
12. Hay JE. Liver disease in pregnancy. *Hepatology.* 2008;47:1067-76.
13. Levy JH, Sniecinski RM, Welby IJ, Levi M. Antithrombin: anti-inflammatory properties and clinical applications. *Thromb Haemost.* 2016;115(4): 712-28.
14. 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.
15. Castro MA, Goodwin TM, Shaw KJ, Ouzounian JG, McGehee WG. Disseminated intravascular coagulation and antithrombin III depression in acute fatty liver of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1996; 174 :211-6.
16. Conde-Agudelo A, Romero R. Amniotic fluid embolism: an evidence-based review. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201:445.e1-13.
17. Clark SL, Hankins GDV, Dudley DA et al. Amniotic fluid embolism: Analysis of the national registry. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 172: 1158-69.
18. Maslow AD, Breen TW, Sarna MC, Soni AK, Watkins J, Oriol NE. Prevalence of coagulation abnormalities associated with intrauterine fetal death. *Can J Anaest.* 1996;43:1237-43.
19. Tempfer CB, Brunner A, Bentz EK, Langer M, Reinthaller A, Helfer LA. Intrauterine fetal death and delivery complications associated with coagulopathy: a retrospective analysis of 104 cases. *J Womens Health (Larchmt).* 2009;18:469-74.
20. Bonnar J. Massive obstetric haemorrhage. *Bailliers Best Prac Res Clin Obstet Gynecol.* 2000;14:1-18.
21. 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.
22. 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.
23. Scully M, Thomas M, Underwood M, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: presentation, management and subsequent pregnancy outcomes. *Blood* 2014;124:211-1924.
- 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. Karlsson O, Jeppsson A, Hellgren M. Major obstetric haemorrhage: monitoring with thromboelastography, laboratory analyses or both? *International Journal of Obstetric Anesthesia* 2014;23:10-17.
26. Huissoud C, Carrabin N, Benchaib M, et al. Coagulation assessment by rotation thromboelastography in normal pregnancy. *Thromb Haemost.* 2009;101:755-61.
27. Huissoud C, Carrabin N, Audibert F, et al. Bedside assessment of fibrinogen level in postpartum haemorrhage by thromboelastometry. *BJOG.* 2009; 116:1097-1102.
28. Uchiba M, Okajima K, Murakami K, Okabe H, Takatsuki K. Attenuation of endotoxin-induced pulmonary vascular injury by antithrombin III. *Am J Physiol.* 1996; 270: 921-30.
29. Blombäck M. Koagulationsnytt. *Natur och Kultur.* 2006.

30. Yamauchi T, Umeda F, Inoguchi T et al. Antithrombin III stimulates prostacyclin production in human endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1989 Sep 29;163(3):1404-11.
31. 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.
32. 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.
33. Erez O, Romero R, Vaisbuch E, et al. 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.