

Arbets- och Referensgruppen för Hemostasrubbnings

Nr 79

2018

Hemostasrubbnings inom obstetrik och gynekologi

Författare:

Fariba Baghaei	Koag.centrum, Sahlgrenska Universitetssjukhuset
Erik Berntorp	Enh f Hematologi-Koagulation, Skånes Universitetssjukhus
Gustaf Biasoletto	KK, Östersunds sjukhus
Katarina Bremme	KK, Karolinska Universitetssjukhuset/Solna
Måns Edlund	Vifor Pharma Nordiska AB och Karolinska institutet
Anna C Hagman	KK, Norra Älvsborgs sjukhus
Margareta Hellgren	KK, Sahlgrenska Universitetssjukhuset
Ragnhild Hjertberg	UltraGyn, Läkarhuset Odenplan, Stockholm
Margareta Holmström	Koag.mottagningen, Karolinska Universitetssjukhuset/Solna
Jenny Immerstrand	KK, Sahlgrenska Universitetssjukhuset
Ove Karlsson	Anestesikliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset
Ulla Kjellberg	Tidigare KK, Sahlgrenska Universitetssjukhuset
Leif Matthiesen †	KK, Helsingborgs lasarett
Monica Lilja	KK, Skånes Universitetssjukhus, Lund
Pelle Lindqvist	KK, Södersjukhuset, Stockholm
Miriam Mints	KK, Karolinska Universitetssjukhuset/Solna
Eva Nielsen	Specialist Gyn/Obst, Vänersborg
Eva Nord	KK, Karolinska Universitetssjukhuset/Solna
Margareta Nyman	KK, Danderyds sjukhus, Stockholm
Pia Petrini	Barnkoag. ALB, Karolinska Universitetssjukhuset/Solna
Maria Revelj	KK, Sahlgrenska Universitetssjukhuset
Karin Rovä	Stockholm IVF
Maria Sennström	KK, Karolinska Universitetssjukhuset/Solna
Gita Strindfors	KK, Södersjukhuset, Stockholm
Lars Thurn	KK, Skånes Universitetssjukhus, Lund
Marianne van Rooijen	Akademiska sjukhuset, Uppsala
Gisela Wegnelius	KK, Södersjukhuset, Stockholm
Hanna Östling	KK, Universitetssjukhuset i Örebro
Eva Östlund	KK, Södersjukhuset, Stockholm

Redaktionsgrupp:

Anna C Hagman	KK, Norra Älvsborgs sjukhus
Lars Thurn	KK, Skånes Universitetssjukhus, Lund
Gisela Wegnelius	KK, Södersjukhuset, Stockholm
Hanna Östling	KK, Universitetssjukhuset i Örebro

Redaktör:	ARGUS Ove Axelsson, Uppsala universitet, Uppsala
Layout:	Moniqa Frisell
Tryck:	Elanders AB

Innehåll

FÖRORD	5	5. Antifosfolipidsyndrom	39
Förkortningslista	6	Obstetriskt antifosfolipidsyndrom	
HEMOSTASMEKANISMER		Trombotiskt antifosfolipidsyndrom	
1. Hemostasmekanismer	7	Indikationer för utredning av antifosfolipidsyndrom	
2. Koagulationsmekanismen vid normal graviditet	13	Prekonceptionell rådgivning vid antifosfolipidsyndrom	
OBSTETRIK		Handläggning under graviditet och post partum vid antifosfolipidsyndrom	
3. Ärftlig trombofili och graviditet	17	6. Tromboembolism under graviditet – diagnostik och behandling	45
Validering av studier		Kliniska symptom: Djup ventrombos, lungemboli	
Ärftlig APC-resistens (FV Leiden)		Laboratorieundersökningar	
Protrombin G20210A genmutation		Diagnostik: Djup ventrombos, lungemboli, sinustrombos, vena ovarica trombos	
Hyperhomocysteinemi		Behandling och utredning	
Ärftlig antitrombin-, protein C- och protein S-brist: allmänt		Tromboflebiter	
Ärftlig antitrombin-, protein C- och protein S-brist: vid graviditet		7. Förvärvade koagulationsrubbningar vid obstetriska komplikationer	53
Andra sällsynta trombofilier		Ablatio placentae	
4. Riskfaktorer för venös trombos och trombosprofylax vid graviditet	28	Preeklampsi/eklampsi	
Utredning avseende trombofili		Akut fettlever i samband med graviditet	
Riskbedömning för trombos i samband med graviditet		Fostervattenemboli	
Trombosprofylax i samband med graviditet		Intrauterin fosterdöd	
Normaldosprofylax		Septiska infektioner inklusive septisk abort	
Kvinnor med mycket hög risk för VTE: Högdosprofylax		Trombotisk trombocytopen purpura	
Pågående oral antikoagulation behandling före graviditeten/upprepade VTE: Warfarin, NOAK		Diagnostik av förvärvad hemostasrubbning	
Hereditär antitrombinbrist		Behandling av förvärvad hemostasrubbning med och utan DIC	
Kvinnor med antifosfolipidsyndrom		Specifik behandling	
Kvinnor med mekaniska hjärtklaffsprotoser		Förklaring till olika förändringar av laboratorieanalyser	
Anamnes på andra tromboser: Cerebrala tromboser, ovanliga tromboser, hyperhomocysteinemi			
Komplikation vid behandling och profylax med heparin/LMH: Blödningsskomplikationer, osteopeni, allergi			
Råd angående livsstil			
Faktarutor med riskpoäng, handlingsplan, handläggning, dosering av LMH			

8. Stor post partumblödning.....64

Fysiologi

Primär post partumblödning: Etiologi, uterusatoni, uterusruptur, uterusinversion, placenta previa och placenta accreta/increta

Profylax mot stor post partumblödning

Åtgärder vid etablerad postpartumblödning:

Omedelbara åtgärder, medicinska åtgärder,

kirurgiska åtgärder, radiologisk intervention

Transfusionsbehandling vid stora blödningar

Behandling av hemostasrubbnigar

Cell-Salvage

Trombosprofylax

Sekundär post partumblödning

9. Trombocytopeni och trombocytos under graviditet78

Graviditetsutlöst trombocytopeni

Immun trombocytopen purpura (ITP):

Autoantikroppar vid ITP, handläggning under

graviditeten, handläggning inför och vid

förlossningen, fostrets och det nyfödda barnets

trombocytvärden vid maternell ITP, studie

genomförd av Hem-ARG vid maternell ITP

Essentiell trombocytos

Fetal neonatal alloimmun trombocytopeni (FNAIT)

10. Blödningsjukdom hos kvinnor – handläggning under graviditet och förlossning86

Laboratorieprover vid basal blödningsutredning

Diagnoser

Blödarsjuka

Utredning

Prenatal diagnostik

Provtagning under graviditet

Handläggning under förlossning

11. Obstetrisk epidural/spinalanestesi vid antikoagulantibehandling och hemostasrubbnigar92

Trombosprofylax

Trombosbehandling med heparin/LMH

Hemostasrubbnigar

GYNEKOLOGI

12. Trombosprofylax inom gynekologi95

Indikation för trombosprofylax vid operativa

ingrepp: Malignitet, mekanisk hjärtklaff,

hyperemesis och dehydrering under graviditet

Dosering, behandlingstid och administrering av

trombosprofylax

Mekanisk trombosprofylax

EDA/spinal vid antikoagulantibehandling

Trombosprofylax vid assisterad befruktning/IVF-

behandling: Indikationer för LMH vid IVF

Kontraindikationer för trombosprofylax

Pågående primär eller sekundärprofylax

Blödningskomplikationer vid trombosprofylax och

antikoagulantibehandling

13. Rikliga menstruationsblödningar104

Definition

Prevalens

Etiologi: Lokala faktorer, lokala endometriefaktorer,

patologisk angiogenes, systemisk orsak, hemostasde-

fekt, iatrogen orsak

Utredning vid misstanke om rikliga mensblödningar:

Anamnes, klinisk utredning, blodprover

Behandling av rikliga menstruationsblödningar:

Behandling vid hemostasdefekt, konservativ

behandling vid myom

Kirurgisk behandling: "Första generationen" av

endometrieablationsmetoder, "andra generationen"

av endometrieablationsmetoder, embolisering av

arteria uterina, evidensbaserad behandling av rikliga

menstruationsblödningar, behandling av intrakavitä-

ra förändringar, sammanfattning

14. Hormonbehandling och trombos.....115

Hemostaseffekter

Riskmarkörer för arteriell sjukdom

Riskfaktorer för trombos

APC-resistens

Hormonell antikonception och trombos

Preventivmedel med enbart gestagen

Hormonell behandling i klimakteriet och trombos

Selektiva östrogenreceptormodulerare

Vaginalt östrogen och trombos

Appendix.....122

Koagulationsfaktorer under graviditet - tabell

Koagulationsmottagningar i Sverige

Jävsdeklarationer

Förord

Hemostasförändringar hos kvinnan spelar en central roll i omhändertagandet inom gynekologi och obstetrik. Graviditet och puerperium medför risk för tromboembolisk sjukdom och massiv obstetrisk blödning. Vid dessa potentiellt livshotande komplikationer krävs kunskap om den komplicerade koagulationsmekanismen för att möjliggöra en adekvat handläggning.

Förändringar i hemostasen förekommer hos kvinnan under graviditet, vid hormonbehandling, för antikonception, in vitro fertilisering och hormonsubstitution i klimakteriet. Ökad kunskap om koagulationsfaktorer och trombofili medför att indikationerna för trombosprofylax har vidgats, både inom obstetrik och gynekologi. Vid blödningsrubbningsrubbnings bör man beakta såväl medfödda som förvärvade koagulationsrubbningsrubbnings såsom von Willebrands sjukdom och trombocytfunktionsdefekt.

Den första rapporten avseende hemostasrubbningsrubbnings inom obstetrik och gynekologi utgavs 2004 och den andra rapporten 2012.

Rapporterna har använts av många inom vår kliniska verksamhet. I denna tredje rapport har alla kapitel reviderats och kapitlet om trombosprofylax inom gynekologi har genomgått en omfattande förändring.

Innehållsförteckningen är utförlig med underrubriker för att underlätta sökning av olika tillstånd. Varje kapitel innehåller fakturor för sammanfattning och/eller behandlingsrekommendationer och dessa hittas på SFOGs hemsida som SFOG-råd.

De enskilda kapitlen är framtagna och/eller bearbetade av de författare som står under rubriken i varje kapitel. De författare som ursprungligen skrev kapitlen nämns först och därefter de som har deltagit vid revisionen. Arbetet har delvis bedrivits vid årliga arbetsinternat. Hem-ARG ansvarar gemensamt för innehållet i rapporten. Redaktionsgruppen står för den slutliga redigeringen.

Vi hoppas att dokumentet ska leda till ökad kunskap och vara till hjälp och stöd i det dagliga kliniska arbetet inom både slutet och öppen vård.

Redaktionsgruppen:

Anna Hagman, Lars Thurn, Gisela Wegnelius, Hanna Östling

Förkortningslista

aCL	kardiolidipantikroppar	IVF	in-vitro fertilisering
ADP	adenosindifosfat	KI	konfidensintervall
AFL	akut fettlever	KOL	kronisk obstruktiv lungsjukdom
Anti-FXa	anti-faktor Xa	LA	lupus antikoagulans
APC	aktiverad protein C	LDL	low density lipoprotein
aPL	fosfolipidantikroppar	LE	lungemboli
APS	antifosfolipidsyndrom	LMH	low molecular heparin (låg molekylärt heparin)
APTT	aktiverad partiell tromboplastintid	LNG-IUD	levonorgestrel intrauterine device
ASA	acetylsalicylsyra	MAIPA	monoclonal antibody immobilization of platelet antigens
AT	antitrombin	MPN	myeloproliferativ neoplasmi
ATE	arteriella tromboembolier	MR	magnetresonanstomografi
BMI	body mass index	MTHFR	metyltetrahydrofolatreduktas
CAPS	katastrofalt antifosfolipidsyndrom	NIPT	Non-invasive prenatal test
cfDNA	cellfritt, fetalt DNA	NO	nitrous oxide (kväveoxid)
CHD	coronary heart disease	NOAK	nya orala antikoagulantia
CI	confidence interval	NSAID	non-steroid anti-inflammatorisk drog
CNS	centrala nervsystemet	OAPS	obstetriskt APS
CPU	carboxypeptidase	OR	odds ratio
CRP	C-reaktivt protein	PAI 1	plasminogenaktivator inhibitor 1
D-dimer	nedbrytningsprodukt av fibrin, "fibrin D-dimer"	PAI 2	plasminogenaktivator inhibitor 2
DIC	disseminerad intravasal koagulation	PC	protein C
DVT	djup ventrombos	PGD	preimplantatorisk genetisk aktivitet
E	enheter	PGM	protrombingen-mutation
EE	etinylestradiol	PK	protrombinkomplex
ELISA	enzyme linked immuno sorbent assay	PKU	phenylketonuri
ETP	emergency transfusion package	POX	syrgasmättnad
F II	faktor II (protrombin-(G20210A) mutation)	PS	protein S
FV	faktor V (FV Leyden)	PUBS	percutaneous umbilical blood sampling
F VIII	faktor VIII	RCoF	Ristocetin kofaktoraktivitet
F IX	faktor IX	RMB	rikliga menstruationsblödningar
FDP	fibrinogendegradationsprodukter	RR	relative risk
ffDNA	cell fritt fetalt DNA	RUL	rutinultraljudsundersökning
FGF	fibroblast growth factor	SERM	selective estrogen receptor modulator
FNAIT	fetal neonatal alloimmunisering	SFOAI	Svensk förening för obstetrisk anestesi och intensivvård
GAGS	glykosaminoglykaner	SLE	systemic lupus erythematosus
GP	glykoproteiner	SGA	small for gestational age
GP VI och $\alpha 2\beta 1$	glykoprotein VI och integrin alfa2beta1 är receptorer på trombocyter	SPRM	selektiv progesteronmodulator
HBS	heparin binding site	TAFI	thrombin activatable fibrinolysis inhibitor
HCG	humant koriongonadotropin	TAPS	tromboemboliskt APS
HELLP	hemolys, elevated liver enzymes, low platelets	TAT	trombin-antitrombin
HIF	hypoxia-induced factor	TCRE	transcervikal resektion av endometriet
HIT	heparininducerad trombocytopeni	TE	tromboembolism
HRT	hormone replacement therapy	TEG	trombelastograf
HT	hormonell terapi	TF	tissue factor
HUS	hemolytiskt uremiskt syndrom	TFPI	tissue factor pathway inhibitor
IBD	inflammatory bowel disease	TGF	transforming growth factor
ICH	intracranial hemorrhage	TIA	transitorisk ischemisk attack
IE	internationella enheter	t-PA	tissue plasminogen activator
IL-6	interleukin 6	TPK	trombocyter partikel-koncentration
INR	international normalized ratio	TSH	tyroidea stimulerande hormon
ITP	immun trombocytopen purpura	TTP	trombotisk trombocytopen purpura
IVIG	intravenöst immunglobulin	TxA2	tromboxan A2
IUFD	intrauterin fosterdöd	u-PA	urokinase plasminogen activator
IUGR	intrauterine growth retardation	VEGF	vascular endothelial growth factor
		VTE	venös tromboembolism
		vWF	von Willebrand faktor

1. Hemostasmekanismer

Fariba Baghaei

Hemostas kan definieras som en serie komplexa fysiologiska processer med syfte att upprätthålla balansen i ett slutet cirkulationssystem vid en kärlskada. Hemostas brukar indelas i tre olika steg; den primära hemostasen, den humorala koagulationen (sekundär hemostas) samt fibrinolysen. Dessa händelser inträffar dock mer eller mindre samtidigt vid en kärlskada.

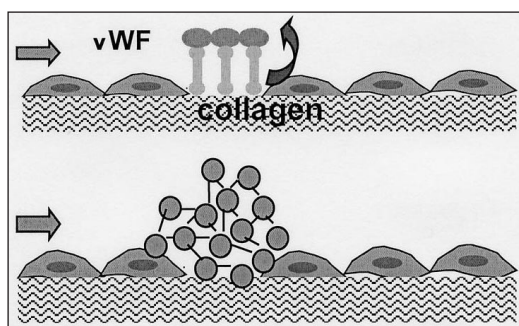
Primär hemostas – bildning av trombocytplugg

Den primära hemostasen innefattar vasokonstriktion, trombocytaktivering och trombocyttaggregation. Trombocyternas viktigaste funktion är att förhindra blödning från skador i kärlväggen genom att binda till det skadade endotelcellslagret (adhesion) och bilda aggregat på platsen för skadan. Trombocyterna har flera funktionellt viktiga receptorer (glycoproteiner). Vid trombocytaktivering sker en formförändring av trombocyterna som medför exponering av flera olika glycoproteinreceptorer med olika egenskaper och negativt laddade fosfolipider på trombocytmembranet.

Trombocytaktivering och trombocytadhesion

Trombocytaktivering och adhesion är komplexa processer som initieras när trombocyter kommer i kontakt med subendotelial vävnad som innehåller bland annat kollagen vilket blottläggs vid en kärlskada. Interaktionen mellan trombocyter och subendotelet är beroende av glykoprotein (GP)-receptorerna på

ytmembranet. Trombocytadhesionen sker antingen genom direkt bindning av trombocyterna via receptorerna GP VI och $\alpha 2\beta 1$ till kollagen eller via indirekt bindning till kollagen med hjälp av von Willebrand faktor (vWF). Vid hög shear stress (den kraft som blodkomponenter utövar på kärlväggen) övergår globulär vWF till en bivalent ”stavformad” kedjestruktur som med en domän binder till trombocytreceptor GP Ib medan en annan domän i vWF molekylen binder till exponerat kollagen. vWF fungerar således som ett ”klister”, vilket bromsar trombocyterna som därmed ansamlas i anslutning till kärlskadan (Figur 1). Eftersom vWF är bundet till faktor VIII kommer även denna koagulationsfaktor att ansamlas i anslutning till kärlskadan.



Figur 1. Schematisk bild av den primära hemostasen. En kärlskada leder till att trombocyterna via kollagen och vWF adhearer till det skadade området. Kollagen aktiverar sedan trombocyterna vilket leder till en formförändring och frisättning av aktiva substanser t.ex. ADP som kan aktivera nya trombocyter. Trombocyternas formförändring resulterar också i att fosfolipider och nya receptorer t.ex. fibrinogenreceptorn GPIIb/IIIa exponeras på trombocytens ytmembran. Slutligen aggregerar trombocyterna genom att de via fibrinogen och den exponerade fibrinogenreceptorn binds samman till en primär trombocytplugg som täcker det skadade området.

Fysiologiska agonister som aktiverar trombocyterna är arakidonsyra, trombin, kollagen, adenosindifosfat (ADP), adrenalin och tromboxan A₂ (TxA₂). Aktiveringen sker genom att en agonist binder till en specifik receptor på trombocytens yta och initierar en lång och mycket komplex kedja av intracellulära kemiska reaktioner. Detta leder i slutändan till att trombocyten genomgår en formförändring och negativt laddad fosfolipid samt nya glycoproteinreceptorer mobiliseras i och på trombocyternas yttermembran. Trombocytaktiveringen leder också till frisättning av en rad aktiva substanser från trombocyternas granula. ADP är en av dessa som frisätts från Dens Granula vilket medför aktivering av flera trombocyter i närheten via ADP-receptorerna P2Y₁ och P2Y₁₂. Många av trombocyternas receptorer är i dag väl karaktäriserade vilket gjort det möjligt att utveckla nya läkemedel som hämmar funktionen av dessa receptorer och därmed trombocytaktivering. Clopidogrel (Plavix), Prasugrel (Effient) och Ticagrelor (Brilique) är exempel på sådana läkemedel som hämmar ADP-receptorn P2Y₁₂ vilket effektivt förhindrar den naturliga ADP-inducerade trombocytaktivering och aggregationen. Vid trombocytaktiveringen frisätts också arakidonsyra från det fosfatidylinositol som finns i cellmembranens inre skikt. Arakidonsyra metaboliseras av enzymet cyklooxygenas till prostaglandinendoperoxider. TxA₂ bildas under denna process i trombocyterna som även i mycket låga koncentrationer framkallar trombocyttaggregation och vasokonstriktion. Som framgår ovan är reaktionen beroende av enzymet cyklooxygenas som kan hämmas irreversibelt av acetylsalicylsyra (ASA) vilket i sin tur leder till defekt trombocyttaggregation.

Nya forskningsrön har visat att oberoende av den aktivering som sker via exponering av trombocyterna till subendotelialt kollagen, aktiveras de också av trombin som i sin tur har bildats via aktiveringen av koagulationen.

Trombocyttaggregation

Trombocyttaggregation är det sista steget i den primära hemostasen. Förutom ovan nämnda aktiveringsreceptorer innehåller trombocytmembranet även latent receptorer som aktiveras och exponeras i samband med att trombocyterna aktiveras. Exempel på sådana receptorer är GPIIb/IIIa och P-selektin. GPIIb/IIIa är receptor för fibrinogen vilket gör att två trombocyter kan sammanbindas via en bivalent fibrinogenmolekyl. Eftersom det finns ett stort antal GPIIb/IIIa receptorer på trombocytan kan varje trombocyt bindas till ett stort antal andra aktiverade trombocyter och därigenom bilda trombocytpluggen. Abciximab (ReoPro), eptifibatid (Integrilin) och tirofiban (Aggrastat) är läkemedel som hämmar trombocyternas fibrinogenreceptor GPIIb/IIIa och används bland annat för att förhindra trombocyttaggregation vid kranskärlsvidgning (PCI) med inläggning av stent.

Trombocytpluggen som bildas i anslutning till en kärlskada är relativt instabil och behöver därför stabiliseras och förankras i anslutning till skadan, en process som ombesörjs av den humoral koagulationen, vilket i slutändan leder till att ett nät av fibrintrådar bildas, som likt ett armeringsjärn stabiliserar trombocytpluggen.

Koagulationens inledningsfas

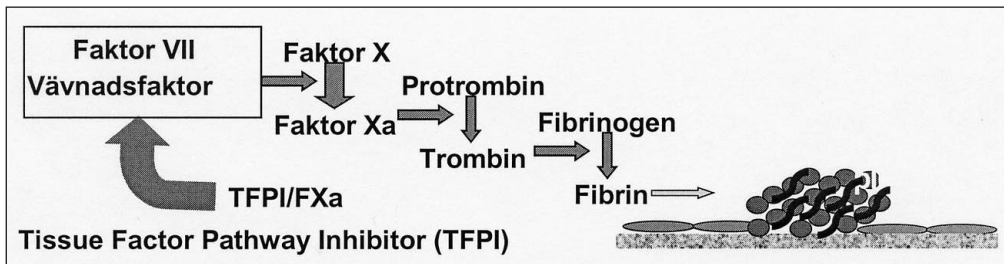
Flera av koagulationsfaktorerna cirkulerar i blodet i inaktiv form (proenzym) och kan vid behov aktiveras genom en proteolytisk klyvning. Aktiverade koagulationsfaktorer betecknas med "a" t ex FVIIa. Liksom aktiveringen av trombocyter initieras koagulationsprocessen när blodet kommer i kontakt med subendotelial vävnad innehållande bland annat vävnadsfaktor, ofta förkortad TF efter det engelska uttrycket tissue factor. Exponerad TF binder FVIIa, som under normala betingelser är det enda koagulationsenzymet som cirkulerar i plasma i sin aktiva form. FVIIa har i sin fria form en mycket låg proteolytisk aktivitet som potentiellas kraftigt när den binds till TF.

Det bildade komplexet mellan FVIIa och TF aktiverar sedan FIX till FIXa och FX till FXa som i sin tur aktiverar protrombin (FII) till trombin (FIIa). Relativt snabbt kommer dock FXa att bindas till, och hämmas av, Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI). Detta binära komplex binder i sin tur till det binära komplexet FVIIa/TF, en reaktion som bildar ett stort komplex mellan fyra proteinmolekyler. På detta sätt sker snabbt en effektiv fysiologisk hämning av koagulationens inledningsfas. Vid heparinbehandling frisätts TFPI från endotelceller och det är troligt att en del av heparinets antitrombotiska effekt härrör från frisatt TFPI. Den lilla mängd trombin som bildats innan koagulationens inledningsfas stängs av med hjälp av TFPI, är dock tillräcklig för att spjälka fibrinogen till fibrin varvid koagelbildningen påbörjas runt den primära trombocytpluggen. Denna del av koagulationen, som tidigare benämndes "externa vägen", kallas i dag för koagulationens inledningsfas, en process som sker på TF-bärande celler (till exempel fibroblaster) och genererar endast små mängder trombin (Figur 2).

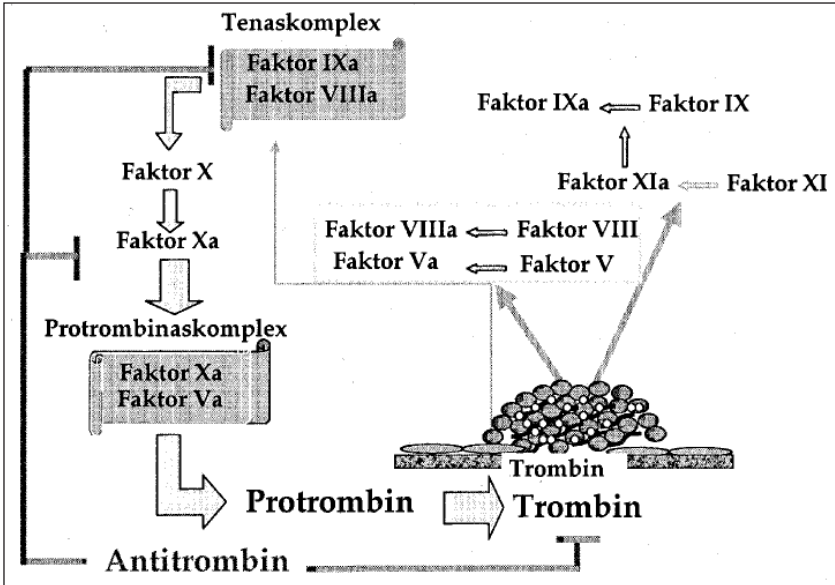
Koagulationens förstärkningsfas

Koagulationens förstärkningsfas sker på de aktiverade trombocyternas yta. Små mängder trombin som genererats under inledningsfasen, aktiverar faktorerna VIII, V och XI. Faktor

IXa, som aktiverats av FXIa, binder samtidigt tillsammans med sin aktiverade cofaktor, FVIIa och Ca^{2+} till exponerade fosfolipider på aktiverade trombocyter. På detta sätt lokaliserar koagulationsprocessen till den primära trombocytpluggen. Det bildade komplexet mellan FIXa och FVIIIa, även kallad tenaskomplexet, är en potent aktivator av FX. I likhet med FIXa binder sedan FXa tillsammans med sin cofaktor, FVa och Ca^{2+} , till trombocyternas fosfolipider och bildar där ett komplex som benämns protrombinaskomplexet. Detta komplex, slutligen, klyver protrombin till trombin. Likt en kärnreaktion, genererar varje aktiverad koagulationsfaktor i denna process flera nya aktiverade faktorer för att i slutändan säkerställa att en hög trombinkoncentration genereras i anslutning till den primära kärlskadan. Dessutom aktiverar trombin nya trombocyter som frisätter ADP som i sin tur aktiverar ännu fler trombocyter. Den primära trombocytpluggen kommer på detta sätt att växa samtidigt som den förstärks av nya fibrintrådar. Denna del av koagulationen som tidigare kallades "interna vägen" kallas nu koagulationens förstärkningsfas. Den viktigaste endogena hämmaren av koagulationens förstärkningsfas är antitrombin. Namnet till trots är även antitrombin en potent hämmare av aktiverad FX, samt till viss del även de aktiverade faktorerna IX och XI.



Figur 2. Koagulationens inledningsfas som initieras när faktor VIIa kommer i kontakt med vävnadsfaktorn som exponeras vid en kärlskada. Denna fas avslutas med att trombin omvandlar fibrinogen till fibrin som stabiliserar den primära trombocytpluggen.



Figur 3. Koagulationens förstärkningsfas. Det trombin som genererats under inledningsfasen aktiverar koagulationsfaktorerna XI, VIII och V. Via tenaskomplexet (FIXa och dess kofaktor FVIIIa) och protrombinaskomplexet (FXa och dess kofaktor FVa) genereras under denna fas en stor mängd trombin inuti den primära trombocytpluggen.

Med denna nya syn på koagulationssystemet anser man att trombingenereringen sker i två faser. Först bildas, via inledningsfasen, en liten mängd trombin som klyver fibrinogen till fibrin varvid ett fibrinkoagel bildas runt den primära trombocytpluggen. Den lilla mängd trombin som bildas under denna fas kommer också att aktivera koagulationsfaktorerna VIII, V och XI. Via denna förstärkningsmekanism bildas en mycket stor mängd trombin i en andra fas vars huvudsakliga lokalisation är inuti det primära fibrinkoaglet. Denna pol av trombin, som benämns fibrineller clotbundet trombin, är skyddad från inaktivering av antitrombin. En viktig funktion för det fibrinbundna trombinet är att stabilisera det nybildade blodkoaglet. Detta sker genom att trombin aktiverar koagulationsfaktor XIII, som är ett enzym som genererar kovalenta bindningar mellan fibrintrådarna (Figur 3).

Protein C systemet

Protein C är nyckelkomponenten i vårt endogena antikoagulationsystem, som har till uppgift att stänga av trombingenereringen när tillräckligt mycket trombin har bildats. Liksom i koagulationssystemet spelar trombin en central roll även i protein C systemet genom att det aktiverar protein C till aktiverat protein C (APC). Den vanliga formen av trombin, som spjälkar fibrinogen till fibrin, kan dock inte utföra denna aktivering utan dess struktur måste "moduleras", vilket sker genom att trombin binds till trombomodulin som är ett membranprotein på endotelcellerna. I och med denna inbindning ändras trombinets proteolytiska egenskaper och i stället för fibrinogen klyvs nu protein C till APC. APC binder till en cofaktor protein S och APC/protein S-komplexet har egenskapen att inaktivera koagulationsfaktorerna FVa och FVIIIa via proteolys. De för en normal koagulation essentiella tenas- och protrombinas komplexen kommer därmed att försvinna från den färdiga

trombytan varvid trombingenereringen nedregleras. Eftersom endotelcellerna i små blodkärn har en mycket högre täthet av trombomodulin på sin yta än endotelceller i större kärn, så är protein C systemet speciellt viktigt som antikoagulans i mikrocirkulationen.

Det fibrinolytiska systemet

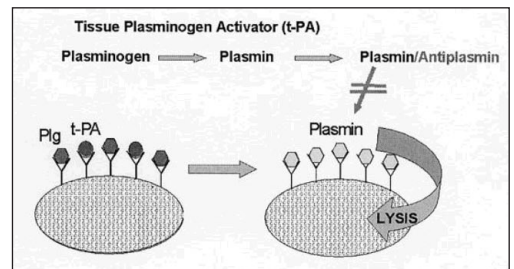
Det fibrinolytiska systemet är till sin uppbyggnad betydligt enklare än koagulationssystemet. I plasma finns ett proenzym, plasminogen, som vid behov aktiveras till det proteolytiskt aktiva enzymet plasmin. Urokinase och vävnadsaktivatorn, vanligen förkortad t-PA efter det engelska namnet tissue-type plasminogen activator, är två endogena enzymer som kan aktivera plasminogen till plasmin. Båda dessa enzymer, samt streptokinas, ett enzym som utvinns från streptokocker, användes som läkemedel för att snabbt lysa en trombos, som har uppstått i till exempel ett av hjärtats kranskärn, vid massiv lungemboli samt vid vissa fall av ischemisk stroke.

I likhet med koagulationen som sker lokalt på ytan av aktiverade trombocyter i den primära trombocytpluggen är även fibrinolysprocessen lokaliserad till det blodkoagel som skall lösas upp av plasmin. När blodkoaglet börjar lysas genom att fibrinrådarna spjälkas av plasmin så kommer aminosyran lysin att exponeras på ytan av blodkoaglet. Dessa exponerade lysinmolekyler fungerar som en "receptor" som binder både plasminogen och t-PA. På detta sätt blir det en hög, lokal plasminogenhalt och t-PA koncentrationen kommer att bli hög i anslutning till koaglet som skall lysas. Det fysiologiska förloppet är således att plasminogen omvandlas av t-PA till plasmin lokalt i anslutning till ett fibrinkoagel som skall lysas.

Både t-PA men framför allt plasmin kan om de tillåts cirkulera fritt i blodet spjälka livsviktiga enzymer. För att skydda oss mot detta regleras det fibrinolytiska systemet av två viktiga hämmare, α_2 -antiplasmin och plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1). Bundet till lysin i fibrinkoaglet är dock både t-PA och

plasmin skyddade från inaktivering av hämmarna.

Den stora mängd trombin som bildas under förstärkningsfasen har en viktig reglerande roll i den fibrinolytiska processen. En tidigare känd effekt av trombin är att det aktiverar F XIII, ett enzym (transglutaminas) som tvärbinder polymeriserade fibrinrådor varvid det bildade koaglet får en "tredimensionell" struktur med en betydligt större hållfasthet. Förutom F XIII aktiverar trombin också fibrinolysregulatorn Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor (TAFI). TAFI är ett enzym som syntetiseras i levern och spjälkas av lysin från fibrinkoaglet. Som tidigare nämnts har lysin en viktig roll i den fibrinolytiska processen eftersom denna aminosyra binder både plasminogen och t-PA till fibrinkoaglet. Mängden plasminogen och t-PA som binds in till fibrinkoaglet kommer därmed att reduceras varvid även plasmingenereringen minskar och den fibrinolytiska processen nedregleras. Trombinets aktivering av TAFI förstärks i närvaro av trombomodulin.



Figur 4. Schematisk bild av det fibrinolytiska systemet som visar hur plasminogen och t-PA binder till aminosyran lysin i ett fibrinkoagel. Plasmingenereringen sker därför lokalt i anslutning till det koagel som skall lysas.

FAKTARUTA

En kärlskada repareras primärt genom att trombocyter adhearerar till det skadade kärlet där de bildar en primär trombocytplugg. Denna instabila trombocytplugg stabiliseras genom armering med fibrintrådar som snabbt bildas genom aktivering av koagulationen som leder till generering av trombin. För att dessa processer inte skall bli generellt utbredda så binds koagulationsfaktorerna in till ytan av aktiverade trombocyter och fibrinbildningen sker därför lokalt i anslutning till kärlskadan.

Bildningen av fibrin balanseras dessutom av hämmare. Bildat fibrin spjälkas sedan av plasmin för att återställa cirkulationen.

Trombin har en mycket central roll i koagulations- och fibrinolysprocessen. Trombin initierar koagelbildningen genom att spjälka fibrinogen till fibrin samt förstärker sin egen generering genom att aktivera ett flertal koagulationsfaktorer. Eftersom trombin också är en mycket potent aktivator av trombocyter, kommer dessa att aktiveras och aggregera till och förstärka det bildade fibrinkoaglet. Genom att aktivera F XIII och TAFI påverkar trombin även fibrinkoaglets stabilitet.

Slutligen kan trombin nedreglera sin egen bildning genom att det binder till trombomodulin varvid protein C aktiveras till APC, ett proteolytiskt enzym som inaktiverar de två kofaktorerna FVa och F VIIIa.

Referenser

1. Coughlin SR. Protease-activated receptors in vascular biology. *Thromb Haemost.* 2001;86:298-307.
2. Bouma B, Marx PF, Mosnier LO, Meijers CM. Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor (TAFI) State of the art article. *Thromb Res.* 2001;101:329-54.
3. Mann KG. Biochemistry and Physiology of blood coagulation. *Thromb Haemost.* 1999; 82:165-74.
4. Mutch NJ, Robbie LA, Booth NA. Human thrombi contain an abundance of active thrombin. *Thromb Haemost.* 2001;86:1028-34.
5. Medved L, Nieuwenhuisen W. Molecular mechanism of initiation of fibrinolysis by fibrin. *Thromb Haemost.* 2003;89(3):409-19.
6. Dubois C, Panicot-Dubois L, Merrill-Skoloff G, Furie B, Furie BC. Glycoprotein VI-dependent and independent pathways of thrombus formation in vivo. *Blood.* 2006;107:3902-6.
7. Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med.* 2008;359:938-49.
8. Hoffman M, Monroe DM 3rd. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost.* 2001;85:958-65.

2. Koagulationsmekanismen vid normal graviditet

Erik Berntorp

Nivån av flera koagulations- och fibrinolysfaktorer samt deras hämmare förändras under graviditet(1-3). Förändringarna leder i allmänhet, åtminstone teoretiskt, till ökad trombosenägenhet, antagligen för att minska blödning under förlossningen.

Globala tester

Vanligt förekommande screeninganalyser för koagulationsmekanismen utgörs av trombocyträkning, aktiverad partiell trombintid (APTT) och mätning av protrombinkomplexnivån (PK) uttryckt såsom International Normalized Ratio (INR). Blödningstid används numera inte eftersom metoden anses alltför osäker (3). Antalet trombocyter vid normal graviditet skiljer sig inte säkert från det som uppmätts hos icke gravida kvinnor, men det har rapporterats att det sker en signifikant sänkning av antalet trombocyter med graviditetens längd även om detta torde sakna klinisk betydelse. APTT, mäter flertalet av koagulationsfaktorerna i plasma och som kan jämföras med en standardiserad helblodskoagulationstid, är i allmänhet normal under graviditet. Detta gäller även PK (INR)-analysen. Protein S sjunker med åtföljande minskning av koagulationshämmning.

Man har vid graviditet även studerat koagulationsmekanismens samlade funktion med metoder i form av tromboelastografiska metoder som mäter trombocytfunktion, fibrinbildning och fibrinolys (Sonoclot, TEG, Rotem) och metoder som mäter trombingenerering.

Vissa av metoderna används till exempel inom hjärtkirurgi och levertransplantation, som bedside-metoder, för att snabbt kunna styra behandlingen vid koagulationsrubbningar. Med dessa metoder har man kunnat påvisa att det föreligger en hyperkoagulation vid graviditet (4-6), det vill säga ett fynd som passar med vad man har funnit avseende flera andra enskilda koagulationsparametrar.

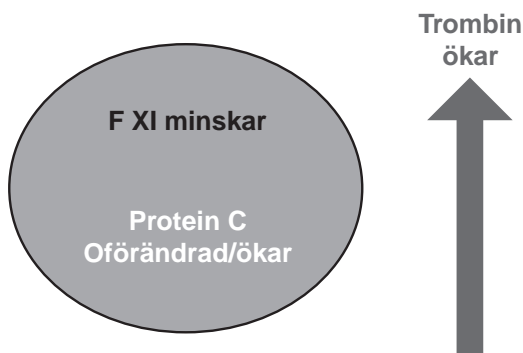
Specialkoagulation

Trombocyter

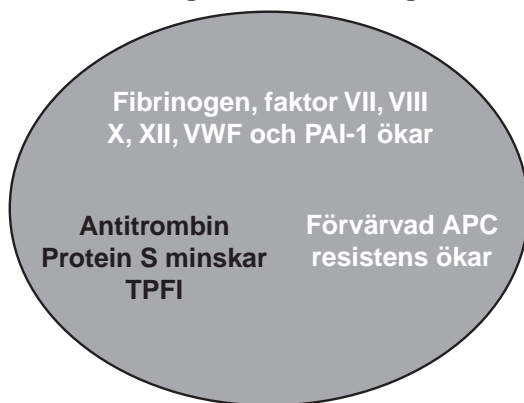
Det finns inga hållpunkter för förändrad trombocytomsättning under graviditet och trombocytvolymen är oförändrad. Det finns heller inga hållpunkter för trombocytaktivering (7, 8). Även blödningstiden har rapporterats normal under okomplicerad graviditet (9). I linje med detta har också rapporterats oförändrade nivåer av betatromboglobulin och trombocytfaktor 4 (10). Det är viktigt att veta att trombocytopeni kan uppstå under en normal graviditet, exempelvis i form av immunologisk trombocytopen purpura, men också vid den mycket sällsynta åkomman typ 2B von Willebrands sjukdom. Vid denna von Willebrandvariant har von Willebrandfaktorn en ökad affinitet för trombocyter och kan således ge en ökad aggregation av trombocyter med trombocytopeni som följd (11).

Figur 1. Koagulationens förändringar vid normal graviditet ger en övervikt för prokoagulation i riktning mot ökad trombosrisk och minskad blödningsbenägenhet.

Antikoagulantanta förändringar



Prokoagulantanta förändringar



Prokoagulantanta faktorer

En gradvis ökning av plasmafibrinogen sker från andra månaden och nivån stiger upp till cirka 3-6 g/L i slutskedet av graviditeten. Även en rad andra koagulationsfaktorer påverkas (3). Höga fibrinogenvärden kan tänkas ge såväl ökad viskositet som ökad substrattillgång för trombin och därmed ge ökad trombosrisk. Traditionellt är fibrinogen särskilt en riskfaktor på artärsidan, exempelvis för hjärtinfarkt. Protrombin och faktor V påverkas endast obetydligt av graviditet emedan faktorerna VII, X och XII uppvisar en ökning. Särskilt faktor VII är en riskfaktor för tromboembolism men, liksom i fallet med fibrinogen, särskilt på artärsidan. Faktor VIII-aktiviteten stiger under graviditet och detta gäller också von Willebrandfaktorn. Såväl faktor VIII som von Willebrandfaktorn utgör sannolikt riskfaktorer för såväl venös som arteriell tromboembolism. Faktor IX förändras inte mycket under graviditet, däremot tycks faktor XI sjunka.

Sammanfattningsvis kan man alltså se ökning eller oförändrade nivåer av de flesta prokoagulantanta faktorer och en sänkning av faktor XI. Även faktor XIII sjunker under graviditeten men dettas tolkas som en effekt av ökad fibrinbildning under graviditetens gång;

faktor XIII binder fibrin kovalent så att lösligt fibrin omvandlas till olösligt fibrin. Den prokoagulantanta övervikten ger en ökad trombinbildning med ökade nivåer i blodplasma av biomarkörer såsom protrombinfragment 1+2 (F 1+2) och komplex av trombin och dess hämmare antitrombin (TAT) .

Antikoagulantanta faktorer

När det gäller de antikoagulantanta faktorerna ses ibland en lätt sänkning av antitrombin, dock inom normalt referensområde, en oförändrad eller lätt stegrad protein C-nivå men en klar sänkning av protein S (2, 3, 12). Nivåerna av protein S har rapporterats återgå till det normala kanske först 12 veckor efter partus. Hämmaren av vävnadsfaktor, TFPI (tissue factor pathway inhibitor), är sänkt under graviditet och därmed minskar hämningen av koagulationens inledningsfas via vävnadsfaktor-faktor VII. Man kan säga att det antikoagulantanta systemet förändras något i trombogen riktning liksom är fallet med det prokoagulantanta systemet. Eftersom båda systemen går i trombogen riktning skulle man kunna tänka sig att detta bidrar till ökad risk för venös tromboembolism under graviditet men samtidigt minskad blödningsrisk.

Resistens mot aktiverat protein C (APC) kan uppträda vid graviditet

Resistens mot aktiverat protein C beskrevs 1993 av Dahlbäck (13) och den ansvariga mutationen, faktor V Leiden, av Bertina och medarbetare 1994 (14). Förekomst av APC-resistens kan mätas på flera olika sätt som illustrerar betydelsen av en normal FV molekyl för regleringen av blodkoagulationen. I det traditionella testet går analysen till på följande sätt. Till patientplasma sätter man aktiverat protein C, varefter koagulationen initieras med APT-tidsreagens och APTT mäts i sekunder. APC hämmar de aktiva formerna av koagulationsfaktor V och VIII (Va samt VIIIa), innebärande att APT-tiden normalt ungefär fördubblas om man satt till APC jämfört med om man inte satt till APC. Om patientplasma innehåller en faktor V-molekyl som inte hämmas av APC blir tidsför längningen inte lika uttalad som om man har en normal faktor V-molekyl, det vill säga kvoten mellan APT-tiden i plasma med respektive utan tillsats av APC blir onormalt låg. Vid APC-resistens föreligger i allmänhet en förändrad faktor V-molekyl till följd av en punktmutation i faktor V-genen 1691 G-A (Faktor V Leiden). Om APC-resistenstestet görs med tillsats av faktor V-fri plasma till patientplasman, dvs man späder alla koagulationsfaktorer, utom faktor V, till normal nivå blir testet specifikt för patientens faktor V-molekyl. Numera har DNA-metodik med direktpåvisning av faktor V-mutationen införts istället för den plasmabaserade testen.

Det finns andra, förvärvade, orsaker till APC-resistens (förvärvad APC-resistens), där en mekanism utgörs av att koagulationsfaktor VIII ökar (vilket är fallet vid graviditet) och därmed blir svårare att hämma med APC. Mycket tyder på att en orsak till riskökningen för tromboembolism vid p-pillerbehandling utgörs av förvärvad APC-resistens och samma kan gälla graviditet även om det framförallt är vid p-piller som detta studerats med det

så kallade Rosingtestet (15). Mätning av funktionell APC resistens (förutom vid behov med DNA testet) ingår inte i klinisk rutin men väckte tidigare stort vetenskapligt intresse.

Fibrinolys

Det fibrinolytiska systemets aktivitet sjunker under graviditetens gång men återgår till det normala inom några dygn efter förlossningen (2, 3). En rad förändringar i det fibrinolytiska systemet bidrar under graviditet till att den fibrinolytiska kapaciteten minskar. Även om proenzymet plasminogen och vävnadsaktivatorn (t-PA) ökar så motverkas detta av en kraftig stegring av plasminogenaktivatorinhibitor typ 1 (PAI-1), men även av att den placenta-deriverade hämmaren typ 2 (PAI-2) spelar en roll. De övriga fibrinolyshämmarna såsom alfa2-antiplasmin och trombinaktiverbar fibrinolysinhibitor (TAFI) påverkas mycket lite av en normal graviditet. Teoretiskt kan förändringarna i fibrinolysen ge ökad risk för venös trombos även om kopplingen mellan nedsatt fibrinolys och venös tromboembolism delvis har ifrågasatts (16). Fibrindegredationsprodukten (FDP) ökar något under andra hälften av graviditeten men drabbar inte alla och ökningen är liten. I linje med detta uppvisar även D-dimer en gradvis ökning. Förändringarna av FDP och D-dimer avspeglar en ökad fibrinbildning under graviditet.

FAKTARUTA

Sammanfattningsvis aktiveras koagulationsmekanismen under graviditet i trombogen riktning vilket sannolikt bidrar till den ökade trombosrisken (Figur 1). Å andra sidan torde förändringarna minska blödningsrisken, något som åtminstone i äldre tider kan ha varit viktigt ur kvinnans och barnets synpunkt (17). Förändringarna kan tolkas som en effekt på leverfunktionen av stigande östrogennivåer under graviditeten. Förändringarna är diskreta och har ensamma ingen stor klinisk betydelse, men vid samtidig förekomst av ärftlig trombofili och/eller vid förekomst av exempelvis trombogena omgivningsfaktorer kan de få en roll som symptomutlösande faktor.

Referenser

- Blomback M, Konkle BA, Manco-Johnson MJ, Bremme K, Hellgren M, Kaaja R, et al. Preanalytical conditions that affect coagulation testing, including hormonal status and therapy. *J Thromb Haemost.* 2007;5(4):855-8.
- Hellgren M. Hemostasis during normal pregnancy and puerperium. *Semin Thromb Hemost.* 2003;29(2):125-30.
- Bremme KA. Haemostatic changes in pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2003;16(2):153-68.
- Kjellberg U, Hellgren M. Sonoclot signature during normal pregnancy. *Intensive Care Med.* 2000;26(2):206-11.
- Sharma S, Uprichard J, Moretti A, Boyce H, Szydlo R, Stocks G. Use of thromboelastography to assess the combined role of pregnancy and obesity on coagulation: a prospective study. *Int J Obstet Anesth.* 2013;22(2):113-8.
- Sharma SK, Philip J, Wiley J. Thromboelastographic changes in healthy parturients and postpartum women. *Anesth Analg.* 1997;85(1):94-8.
- Nicolini U, Guarneri D, Gianotti GA, Campagnoli C, Crosignani PG, Gatti L. Maternal and fetal platelet activation in normal pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1994;83(1):65-9.
- Gatti L, Tenconi PM, Guarneri D, Bertulesi C, Ossola MW, Bosco P, et al. Hemostatic parameters and platelet activation by flow-cytometry in normal pregnancy: a longitudinal study. *Int J Clin Lab Res.* 1994;24(4):217-9.
- Rymark P, Berntorp E, Nordsjo P, Liedholm H, Melander A, Gennser G. Low-dose aspirin to pregnant women: single dose pharmacokinetics and influence of short term treatment on bleeding time. *J Perinatal Med.* 1994;22(3):205-11.
- Ayhan A, Akkok E, Urman B, Yarali H, Dundar S, Kirazli S. Beta-thromboglobulin and platelet factor 4 levels in pregnancy and preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest.* 1990;30(1):12-4.
- Ranger A, Manning RA, Lyall H, Laffan MA, Millar CM. Pregnancy in type 2B VWD: a case series. *Haemophilia.* 2012;18(3):406-12.
- Hellgren M. Hemostasis during pregnancy and puerperium. *Haemostasis.* 1996;26 Suppl 4:244-7.
- Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 1993;90(3):1004-8.
- Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature.* 1994;369(6475):64-7.
- Rosing J, Tans G, Nicolaes GA, Thomassen MC, van Oerle R, van der Ploeg PM, et al. Oral contraceptives and venous thrombosis: different sensitivities to activated protein C in women using second- and third-generation oral contraceptives. *Br J Haematol.* 1997;97(1):233-8.
- Chabloz P, Reber G, Boehlen F, Hohlfield P, de Moerloose P. TAFI antigen and D-dimer levels during normal pregnancy and at delivery. *Br J Haematol.* 2001;115(1):150-2.
- Lindqvist PG, Svensson PJ, Dahlback B, Marsal K. Factor V Q506 mutation (activated protein C resistance) associated with reduced intrapartum blood loss--a possible evolutionary selection mechanism. *Thromb Haemostas.* 1998;79(1):69-73.

3. Ärftlig trombofili och graviditet

Pelle Lindqvist och Ulla Kjellberg

Venösa tromboemboliska komplikationer (VTE) är en av de enskilt största orsakerna till maternell död under graviditet med en incidens på 1-2 per 100000 graviditeter. I Sverige är förekomsten av VTE 13/10000 graviditeter, varav hälften inträffar under graviditeten och hälften efter förlossningen. Under den senaste 15-årsperioden har betydelsen av ärftliga trombofiler i samband med utvecklandet av VTE ökat. 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 50-75 procent av VTE i samband med graviditet (Tabell 1). Placentacirkulation har lågt tryck och lågresistent flöde liknande den venösa cirkulationen. Hypotetiskt skulle den intervillösa placentacirkulationen ha 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 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 fall-kontrollstudier beror på att negativa resultat ofta inte publiceras, sannolikt orsakat av både författare och tidskrifter. Större och mer resurskrävande kohortstudier publiceras även vid negativt resultat. I studier rörande FV Leiden 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 inläggande på BB som kontroller kommer det att visa en för låg frekvens bärarskap i kontrollgruppen på grund av att kvinnor med FV Leiden ligger inne kortare tid efter förlossningen. Detta beror sannolikt på att de blöder mindre vid förlossningen (1). En annan typ av bias som

Tabell 1. Förekomst av trombofili hos kvinnor i Sverige samt förekomst av trombofili hos kvinnor med trombos, oavsett graviditet.

	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

lätt introduceras i retrospektiva studier – speciellt i studier med ett fåtal fall – är att indexkvinnor inkluderas. Om man t.ex. hittar tre bärare av en sällsynt mutation och därefter gör en retrospektiv studie där dessa inkluderas och man hittar ytterligare 1 på 100 nya prover blir riskuppskattningen kraftigt överskattad, speciellt om materialet är litet eller när prevalensen är låg. Vid trombofilistudier av familjer med trombos studeras kombinationen av två riskfaktorer, hereditet för trombos samt trombofilin. Det är känt att kombinationer av riskfaktorer är förknippade med en högre risk än enstaka riskfaktorer.

Ärftlig APC-resistens (FV Leiden)

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

Tromboemboliska komplikationer

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 FV Leiden och cirka 20 gångers ökad risk för homozygota bärare (7). Den höga förekomsten i populationen gör, trots en måttlig riskökning, att bärarskap av FV Leiden 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 FV Leiden (3).

Preeklampsi

Prospektiva kohortstudier har visat att incidensen av preeklampsi är 3.8 procent hos bärare av FV Leiden gentemot 3.2 procent hos icke-bärare (relativ risk (RR) = 1.2 (95 procent CI 0.9-1.7) (6, 8, 9).

Liten-för-tiden

Incidensen av liten-för-tiden (SGA) hos bärare av FV Leiden var 3.8 procent jämfört med 4.3 procent för icke-bärare (RR = 0.92, 95 procent CI = 0.6-1.4) (6, 8). Det finns ingen skillnad i födelsevikt eller viktavvikelse mellan bärare och icke-bärare av FV Leiden (4).

Ablatio placentae

Risken för ablatio hos bärare av FV Leiden är 1.3 procent och 0.8 procent för icke-bärare (OR = 2.3, 95 procent CI 0.9-5.7) (8).

Missfall

Det finns ingen skillnad mellan bärare och icke-bärare av FV Leiden när det gäller tidigt missfall i större kohortstudier eller fall-kontroll studier. Det tycks finnas en ökad risk för sent missfall eller IUFD vid bärarskap av FV Leiden (8). Kvinnor med upprepade missfall (0,4 – 0,8 procent av populationen) har tilldragit sig stort intresse. Två stora randomiserade studier har nyligen visat att LMH + låg-dos ASA inte förbättrar chansen till levande barn (10,11).

Blödningskomplikationer

Flera prospektiva studier har visat halverad risk för stora blödningar/anemi efter förlossning hos bärare av FV Leiden i förhållande till icke-bärare (1, 6, 12). Bärare av FV Leiden kan ha fått en evolutionär fördel genom att färre kvinnor förblöder vid förlossningen (1), vilket kan förklara den höga förekomsten av FV Leiden bland kaukasier (13).

Resultaten av den stora metaanalysen av

prospektiva studier (8) visar att den tidigare vanliga åsikten att FV Leiden orsakar graviditetskomplikationer (andra än tromboemboliska) är felaktig, men att det finns en cirka dubblerad risk för sent missfall eller intra uterin död. Rutinmässig användning av anti koagulantia för att undvika graviditetskomplikationer är inte evidensbaserat vid FV Leiden mutation.

Protrombin G20210A genmutation

Protrombingenmutation (G20210A eller PGM) förekommer hos 2-4 procent av kaukasier (14). 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 FV Leiden. Förekomsten ligger på 4 procent i Sydeuropa och 2 procent i Nordeuropa, men är låg hos afrikaner samt hos ursprungsbefolkningen från Amerika (14). 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 FV Leiden mutationen än icke-bärare (15).

Graviditetskomplikationer

I första hand redovisar vi utfallet från metaanalysen av prospektiva kohortstudier (8).

Tromboembolism

Studier hos icke-gravida visar en cirka femfaldig 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, 95procent CI 0,79-1,99) (8). Det finns sålunda ingen signifikant riskökning vid bärarskap av PGM.

Liten-för tiden

Den absoluta risken för SGA var 5.4 procent för bärare av PGM och 5,7 procent för icke-bärare (8). Det är osannolikt att SGA är relaterat till bärarskap av PGM.

Hyperhomocysteinemi

Folsyra är involverat i DNA-syntesen samt regleringen homocystein och metionin. Homocystein är en aminosyra som är nödvändig för cell- och vävnadstillväxt. Den essentiella aminosyran metionin, som kommer från animalieprodukter, behövs för adekvat homocysteinmetabolism. 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 orsakas dels av otillräckligt intag med kosten, genetiska polymorfismer (t.ex. MTHFR-TT), samt av läkemedel som bl.a. metotrexat. Under graviditet finns ett kraftigt ökat behov av folsyra, vilket kan medföra aggravering av hyperhomocysteinemi. Brist på folsyra under embryogenesen har rapporterats öka risken för spina bifida, myelomeningocele, läppgomspalt samt hjärtmissbildningar. Genom extra tillskott av folsyra kan homocysteinkoncentrationen i blodet minskas. Sedan de första studierna kom som påvisade en relation mellan folsyresupplementering och missbildningar är man överens om att tillskott med folsyra periconceptionellt halverar risken för neuralrördefekter. Initialt fanns misstankar om att folsyretillskott skulle öka risken för tvillingar men detta visade sig bero på att man inte justerat för IVF-graviditet (16, 17). Hyperhomocysteinemi är även relaterat till en ökad risk för ablatio. Folat- eller multivitamin-supplementering minskar risken för ablatio med 30 procent (18). Kvinnor med tidigare ablatio rekommenderas folsyretillskott.

Definitionen av hyperhomocysteinemi måste bedömas i förhållande till patientens ålder, graviditet och aktuell laboratoriemetod

(19). Under graviditet sjunker homocysteinvärdena till cirka halva normalvärdet (20, 21). 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 (19). En förhöjd nivå i blodet av homocystein misstänks ge en ökad risk för både arteriell och venös trombos. Det saknas evidens för om sänkta homocysteinnivåer minskar risken för trombos.

Graviditetskomplikationer

Ökad förekomst är rapporterad av preeklampsi, tillväxthämning, ablatio, intrauterin död, missfall samt upprepade missfall vid hyperhomocysteinemi (22).

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

Antitrombin (AT), protein C (PC) och protein S (PS) är de viktigaste av de plasmaproteiner, som reglerar blodkoagulationen. Brist på AT, PC eller 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 (23). Mutationer i gener som kodar för dessa proteiner kan resultera i en lägre halt i plasma av dessa ämnen; typ I-brist. Proteinet har då en normal funktion, men bildas långsammare eller bryts ned snabbare. Andra mutationer kan resultera i en nedsett funktion hos proteinet men normal koncentration i plasma; typ II-brist. Vid båda bristtillstånden kan personer med mutationer ha koncentration respektive aktivitet i nedre referensområdet. Vid screening kan man hitta släkter utan VTE men med brist. Antingen har olika mutationer olika klinisk valör eller så finns det andra genetiska skillnader, som

förstärker eller försvagar effekten. Då det förekommer en mängd mutationer i generna för AT, PC och PS som medför brist, är det ur ekonomisk synvinkel ej praktiskt genomförbart att fastställa ärftlig brist med DNA-analys. Istället krävs minst två medlemmar i samma släkt med låg halt/aktivitet samt förekomst av VTE hos minst en släktmedlem. Detta benämns som familjär, ärftlig eller symptomatisk brist till skillnad från asymtomatisk. Man talar även om symptomatisk respektive asymtomatisk fenotyp. Tillstånden är sällsynta och geografiska variationer är stora. Det upptäcks ständigt nya mutationer; dessa publiceras på www.ghr.nlm.nih.gov.

Ärftlig antitrombinbrist

Trombin är det viktigaste enzymet i blodkoagulationen. Trombinaktiviteten i blodet måste regleras mycket noggrant för att förhindra okontrollerad fibrinbildning i kärlsystemet. Trombininnehållet i en milliliter plasma skulle, i brist på hämmare, koagulera hela blodvolymen inom några minuter. AT bildas i levern och plasmakoncentrationen är ca 150 mg/L. Halveringstiden är tre dagar. Både koncentrationen och aktiviteten anges i procent av medelvärdet hos friska kontroller eller i kIE/L, där 1 kIE/L motsvarar 100 procent. 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. ATs bindningreaktion till trombin, faktor IXa och faktor Xa är långsam men katalyseras av glykosaminoglykaner (GAGS) och påskyndas ca 2 000 gånger. Kommersiellt heparin är en blandning av GAGS, utvunnet från tarmslemhinna hos nötboskap eller gris. Ärftlig AT-brist beskrevs första gången 1965 (24). Vid typ I-brist har man en låg halt i blodet, oftast 40-70 procent. Den förekommer endast i heterozygot form och är autosomalt dominant. Den ger en 20-faldig riskökning för VTE (25). Sannolikt är

homozygot form ej förenlig med överlevnad. Det enda kända fallet med homozygot AT-brist typ I är ett barn som dog vid tre veckors ålder. Mutationer, som påverkar den aktiva ytan (reactive site, RS) på AT, medför en ned-satt förmåga att kontrollera trombinets aktivitet (typ II RS). Dessa är mycket ovanliga och ger samma riskökning för VTE som typ I. Mutationer, som påverkar bindningsstället för heparin (typ II HBS), ger i heterozygot form endast en fyrfaldig riskökning för VTE (25). Dessutom finns typ III PE, som är en blandform. PE står för pleiotrofisk effekt. Den vanligaste analysen av AT är funktionell och mäter inaktivering av trombin i närvaro av heparin. Normalområde är 1,20–1,80 kIE/L. Vid patologiskt resultat skall patienten remitteras till koagulationsmottagning (se Appendix) för vidare utredning och framtida planering. Minst 220 olika mutationer har hittills hittats i genen för AT. Nymutationer är sällsynta.

Prevalensen av AT-brist typ I har uppskattats till 1:4 400 och av typ II till 1:630 (26). Eftersom de är mycket ovanliga är de geografiska skillnaderna stora. De flesta av personer med typ II HBS-brist var dock kliniskt asymptomatiska. Dock har ett 30-tal fall med homozygot typ II HBS rapporteras. De flesta är romer och de har drabbats av mycket svåra trombotiska komplikationer från nyföddhets-ålder upp till vuxen ålder. I denna population är graden av ingifte hög, vilket bidrar till ökad prevalens av homozygoti. Homozygot AT-brist typ HBS skall misstänkas om inte anti-Xa påverkas vid behandling med LMH. Positivt graviditetsutfall har rapporterats hos fem homozygota kvinnor som behandlats med LMH samt AT-koncentrat.

Prevalensen av ärftlig AT-brist hos patienter under 45 år med VTE har befunnits vara cirka sex procent (27). Hos ungefär en tredjedel av dem som insjuknar i VTE, sker den första episoden spontant. Hos resten finns en övrig riskfaktor, såsom graviditet, immobilisering, p-piller eller trauma. Venösa tromboser med atypisk lokalisering är relativt vanliga. En ökad frekvens av arteriella trom-

boser hos individer homozygota för typ II HBS-brist har hittats. Den årliga risken att insjukna i VTE är störst vid 20 till 30 år. Vid 55 års ålder har 85 procent insjuknat (28). Antikoagulantiaeffekten av heparin är beroende av AT. Detta måste beaktas vid behandling av patienter med AT-brist. Vid låga AT-nivåer uppkommer heparinresistens. AT kan tillföras som koncentrat eller genom transfusion av plasma. Som profylax mot VTE till icke-gravida ges vitamin K-antagonister. AT-nivån påverkas ej under normal graviditet. Däremot kan den sjunka vid preeklampsi, sepsis, akut VTE, heparinbehandling, dissiminerad intravasal koagulation (DIC), lever- eller njursjukdom.

Ärftlig protein C-brist

Ärftlig PC-brist vid VTE rapporterades först år 1981 (29). Hos 10 000 blodgivare hittades heterozygot PC-brist hos 1:300 (30). De flesta hade dock 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 0,70 -1,25. 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 procent. Aktivering av PC medieras av trombin-trombomodulinkomplex på intakt kärlendotel. Härigenom förhindras att fibrin bildas utanför skadat endotel. Den högsta koncentrationen av trombomodulin finns i kapillär-endotelet. PC bildas i levern och syntesen är beroende av vitamin K. Halveringstiden för PC är ca 8 timmar. Vid PC-brist måste vitamin K-antagonister sättas långsamt under bibehållet heparinskydd. Annars blir initialt nettoeffekten en aktivering av koagulationen pga att koncentrationen av PC sjunker hastigt medan koncentrationen av faktorerna II, IX och X sjunker långsamt. Dessa faktorer har halveringstider på över 40 timmar. Detta kan leda till trombotisering i mikrocirkulationen: "Drug-induced skin necrosis".

Ärftlig PC-brist finns i typ I form och typ II form, den senare är mycket ovanlig. Fler än 270 mutationer i genen för PC har hittats och nymutationer är ej ovanliga. Både heterozygota, homozygota och dubbelt heterozygota (d.v.s. två olika heterozygota mutationer) patienter har rapporterats. Homozygota eller dubbelt heterozygota patienter (incidens 1:500 000) kan insjukna med svåra tromboser, ”purpura fulminans” redan i neonatalperioden. PC-brist i dominant form medför 5-10 ggr ökad risk för trombos (25). Den förekommer hos ca 7 procent av patienter under 45 år som insjuknar med VTE (27). Insjuknande före puberteten är sällsynt. Vid 50 års ålder har ca 80 procent insjuknat med VTE (28). Hos 50 procent har insjuknandet skett spontant. Nivån ändras vanligen ej under normal graviditet, men kan sjunka vid preeklampsi, lever och njursjukdom, medicinering med vitamin K-antagonist samt vid DIC. PC kan tillföras som koncentrat eller genom transfusion av plasma.

Ärftlig protein S-brist

Syntesen av PS och PC är K-vitaminberoende och sker i levern. Plasmakoncentrationen av PS är cirka 25 mg/L. Ca 60 procent av PS är bundet till ett protein, C4b-bindande protein. Fritt PS fungerar som kofaktor till aktiverat PC. Koncentrationen av totalt eller fritt PS eller PS aktivitet i plasma anges i procent av medelvärde hos friska personer. I Sverige används oftast ett funktionellt test som mäter fritt S. Normalområde 0,60-1,40. Dock ökar halten vid stigande ålder varför ett något lägre värde kan vara normalt hos unga. Vid ärftlig PS-brist ses en ca 50-procentig reduktion av både fritt och bundet PS. PS-brist finns i två varianter: typ I med sänkt totalhalt i plasma, typ II med syntes av ett abnormt PS. Typ II är mycket ovanlig. Ärftlig PS-brist beskrevs första gången 1984 (31). Totalt har 220 mutationer i genen för PS hittats. PS-brist ärvs autosomalt dominant. Hos homozygota personer kan det ge purpura fulminans i nyföddhetsperioden (se PC). Vid provtagning av 3 788 fris-

ka blodgivare uppskattades prevalensen av ärftlig PS-brist till mellan 0,03-0,13 procent (32).

PS-brist ger en ca tiofaldig riskökning för VTE, ofta spontant insjuknande och ofta vid relativt ung ålder, dock sällan under 15 år (25). Upprepade tromboser är vanligt. Hos patienter under 40 år med VTE finner man PS-brist hos cirka 8 procent. Halveringstiden för PS i plasma är 60 timmar, varför risken inte är lika stor för hudnekrosor vid insättning av kumarinpreparat, som vid PC-brist. Under graviditet minskar både total och fri halt av PS och normaliseras inte förrän tre månader efter förlossning (se Appendix). Detta måste beaktas vid trombofiliutredning under graviditet eller puerperium. PS kan sjunka vid DIC, akut VTE, inflammatoriska sjukdomar, graviditet, leversjukdom, antifosfolipidsyndrom samt vid medicinering med vitamin K-antagonist eller kombinerade p-piller.

Ärftlig antitrombin-, protein C- eller protein S-brist: vid graviditet

Då AT-, PC- och PS-brist är ovanliga tillstånd, finns inga prospektiva studier av VTE eller komplikationer under graviditet. Tolkning av resultaten försvaras av att olika definitioner på brist används. I många undersökningar är andelen kvinnor med brist i kontrollgruppen anmärkningsvärt hög. Sällan anges vilken typ av brist man funnit och ofta finns bara ett provtagningstillfälle. För att ställa en säker diagnos bör ”brist” verifieras med kontrollprov efter ett antal månader. Flertalet trombofiliutredningar är utförda två månader post partum, då PS ännu inte normaliserats. AT och PC kan sjunka vid preeklampsi och det är okänt när nivån normaliseras (33). I retrospektiva studier av bärare men ej i fallkontrollstudier uppfylls kriterierna på hereditär trombofili, d.v.s. minst två bristpatienter samt en VTE i samma släkt. Hos kända bärare kan dock finnas andra okända tillstånd, som ger en ökad risk för VTE. Samtidig förekomst av faktor V Leiden eller protrombingenmutation ökar risken flerfaldigt för VTE hos personer med AT-, PC- eller PS-brist och sänker medelåldern för första

insjuknandet. Förekomst av både selektionsbias och publikationbias kan ej uteslutas. Det är således svårt att med hjälp av utförda studier dra säkra slutsatser om hur stor risken är för VTE eller graviditetskomplikation hos en kvinna med ”brist”. En systematisk litteraturgenomgång har utförts och finns presenterad i tabellform, som kan fås av författaren.

Tromboembolism

Det finns inga prospektiva studier angående risken för VTE under graviditet vid dessa bristtillstånd. Däremot finns ett antal retrospektiva studier av bärare samt fall-kontrollstudier. Då den totala incidensen av VTE är låg under graviditet, är studierna små, vilket medför svårighet i att få konklusiva resultat. I två retrospektiva studier av bärare, där probander ej var inkluderade, beräknades risken för att insjukna med VTE under graviditet till 3 respektive 30 procent vid AT-brist typ I, 2 respektive 5 procent vid PC-brist samt 7 respektive 9 procent vid PS-brist (34, 35). Vid genomgång av 72 000 graviditeter fann man 62 kvinnor, som insjuknade med VTE (36). Femtio av dessa utreddes avseende på AT-, PC- och PS-brist. Med hjälp av tidigare undersökningar, där man fastställt incidensen av dessa tillstånd hos samma befolkning, beräknades risken för VTE under graviditet till 36 procent vid AT-typ I-brist, 2 procent vid AT-typ II-brist och 0,9 procent vid PC-brist. Man fann ingen kvinna med PS-brist. Sannolikt är dessa risker något underskattade då sex kvinnor uteslöts pga att diagnosen enbart var ställd kliniskt. Kvinnor med AT-brist typ I insjuknade ofta mycket tidigt under graviditeten, medan kvinnor med PC- eller PS-brist ofta insjuknade under puerperiet. I övriga studier var ett avsevärt antal probander inkluderade d.v.s de var redan drabbade av trombos. Det innebär att många av de kvinnor som insjuknade egentligen drabbades av retrombos. Att tidigare ha haft en VTE innebär en klart ökad risk för återinsjuknande. Kvinnor med homozygot AT-brist typ II HBS insjuknade ofta med utbredda VTE samt svåra graviditetskomplikationer.

Preeklampsi

En retrospektiv studie av bärare, som inkluderade kontrollgrupp, samt åtta fall-kontrollstudier har publicerats. Bland de sista är två svårtolkade. I den retrospektiva studien av bärare inkluderades 60 kvinnor med 188 graviditeter och med AT-, PC- eller PS-brist och 69 kontroller med 202 graviditeter. Man fann preeklampsi i 1,6 procent respektive 1,0 procent av graviditeterna, en icke signifikant skillnad (37). I en fall-kontrollstudie, inkluderande 406 kvinnor med svår preeklampsi samt 402 med lätt preeklampsi, fann man ingen skillnad på frekvensen av AT-, PC- eller PS-brist hos fall och kontroller (38). I de övriga fem fall-kontrollstudierna inkluderades 435 kvinnor med PE samt 513 kontroller (39-44). Bland fallen fann man två kvinnor med AT-brist, en med PC-brist samt 26 med PS-brist och bland kontrollerna ingen med AT-brist, ingen med PC-brist samt 18 kvinnor med PS-brist, en icke signifikant skillnad.

Placentaavlossning

Endast en fall-kontrollstudie har publicerats (40). I denna inkluderades 23 kvinnor, som drabbats av avlossning av placenta samt 44 kontroller. Man fann ingen med AT- eller PC-brist men PS-brist hos tre av fallen och hos fyra av kontrollerna, en icke signifikant skillnad.

Intrauterin tillväxthämning

Tre fall-kontrollstudier utan större brister har publicerats (40, 44, 45). I dessa studier har man olika kriterier för IUGR. I två fall-kontrollstudier fann man ingen kvinna med AT- eller PC-brist men samma frekvens av PS-brist i fall- som i kontrollgruppen (40, 44). I en tredje fall-kontrollstudie som inkluderade kvinnor med tidig, svår IUGR fann man ingen kvinna med AT- eller PC-brist men PS-brist hos fem av 26 av fallen men inte hos någon av kontrollerna (45). Proverna var dock tagna åtta veckor post partum och kontrollerades ej senare.

Missfall, habituell abort och intrauterin fosterdöd

Inga retrospektiva studier av bärare inkluderande kontroller men tolv fall-kontrollstudier har publicerats varav sju kommenteras. Studier, i vilka annan anledning till missfall eller intrauterin fosterdöd (IUFD) ej uteslöts. Gränsen mellan missfall och IUFD varierar och i många studier slår man ihop missfall med IUFD, trots att bakomliggande orsaker skiljer sig åt.

I en undersökning av 232 kvinnor med IUFD och 464 kontroller hittades ingen kvinna med AT-brist, en kvinna med PC-brist bland fallen och en i kontrollgruppen samt 11 kvinnor med PS-brist bland fallen och en i kontrollgruppen (46). Odds ratio för PS typ I-brist var 22 (95 procents CI 2,8-170). Alla kvinnor med PS-brist var homozygota för C677T-mutation. Bland 40 kvinnor med oförklarlig IUFD och 80 kontroller fann man ingen med AT- eller PC-brist (47). Tre kvinnor bland fallen hade PS-brist men ingen i kontrollgruppen ($P=0.04$). I ytterligare en studie på 18 kvinnor med IUFD och 44 kontroller hade ingen AT- eller PC-brist men tre respektive fyra PS-brist, en icke signifikant skillnad (40).

I en studie på 500 kvinnor med habituell abort hittades ingen med AT-, PC- eller PS-brist (48). I en annan studie på 145 kvinnor med habituell abort hittades ingen signifikant skillnad mellan prevalensen av AT-, PC- eller PS-brist bland fall och kontroller (49).

Andra sällsynta trombofiler

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 (50). 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 post partum-

blödning, habituell abort och placentaavlossning.

Förvärvad fibrinogenbrist ses framför allt vid stor blödning.

Brist på faktor XIII är associerat till ökad risk för habituell abort. Både fibrinogen och faktor XIII spelar en väsentlig roll för placenta-implantation och ärrläkning (51). Efter operation bör koncentrationen av fibrinogen vara mer än 1 g/L för att ärrvävnad skall få tillfredsställande hållfasthet, och för hemostas vid pågående blödning mer än 2 g/L.

Brist på faktor XII ses ofta hos kvinnor med habituell abort och placentaavlossning. Brist på faktor XII kan vara både medfödd och förvärvad. Vid antifosfolipidsyndrom kan autoantikroppar mot faktor XII förekomma (52).

Mutation i genen för plasminogenaktivatorinhibitor-1 har hittats i ökad frekvens hos kvinnor med graviditetskomplikationer. Sannolikt förekommer ännu okända mutationer i gener för övriga ämnen som deltar i den hemostatiska balansen.

FAKTARUTA 1

Ärftlig APC-resistens (FV Leiden)

Medför 5 gånger ökad risk för venös trombos för heterozygot bärare och 20 gånger ökad risk för homozygot bärare vid graviditet [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 föreligger beträffande sent missfall och fetal död [4]

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

FAKTARUTA 2

Bärarskap av Protrombinmutationen G20210A

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

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

Medför inte ökad risk för preeklampsi eller SGA [2]

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

FAKTARUTA 3

Hyperhomocysteinemi

Medför ökad risk för missbildningar [1]

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

Medför ökad risk för ablatio [2]

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

FAKTARUTA 4

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

Medför kraftigt ökad risk för VTE under graviditet och post partum [2]

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]. Risken för dessa komplikationer vid heterozygot antitrombinbrist typ I är svårbedömd då mutationen är mycket sällsynt och de data som finns är utförda på redan kända bärare. Homozygot antitrombinbrist typ II HBS utgör en mycket hög risk för både VTE hos mor och barn samt ovan nämnda graviditetskomplikationer. Homozygot AT-brist typ HBS skall misstänkas om inte anti-Xa påverkas vid behandling med LMH.

Evidensgradering

Värdering av den vetenskapliga dokumentationens kvalitet och bevisvärde [1-4]. [1] starkt vetenskapligt stöd, [2] måttligt stöd, [3] svagt stöd, [4] vetenskapliga underlaget är bristfälligt eller saknas helt.

Referenser

- Lindqvist PG, Dahlback B. Carriership of Factor V Leiden and evolutionary selection advantage. *Curr Med Chem*. 2008;15(15):1541-4.
- Dahlbäck B. Blood coagulation. *Lancet*. 2000; 355(9215):1627-32.
- Bokarewa MI, Bremme K, Blombäck M. Arg506-Gln mutation in factor V and risk of thrombosis during pregnancy. *Br J Haematol*. 1996;92(2):473-8.
- Lindqvist PG, Svensson PJ, Marsal K, Grennert L, Luterkort M, Dahlback B. Activated protein C resistance (FV:Q506) and pregnancy. *Thromb Haemost*. 1999 Apr;81(4):532-7.
- Dizon-Townson D, Miller C, Sibai B, et al. The relationship of the factor V Leiden mutation and pregnancy outcomes for mother and fetus. *Obstet Gynecol*. 2005 Sep;106(3):517-24.
- Kjellberg U, van Rooijen M, Bremme K, Hellgren M. Factor V Leiden mutation and pregnancy-related complications. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Nov;203(5):469 e1-8.
- Juul K, Tybjaerg-Hansen A, Schnohr P, Nordestgaard BG. Factor V Leiden and the risk for venous thromboembolism in the adult Danish population. *Ann Intern Med*. 2004 Mar 2;140(5):330-7.
- Rodger MA, Betancourt MT, Clark P, et al. 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*. 2010;7(6):e1000292.
- Rodger MA, Walker MC, Smith GN, et al. Is thrombophilia associated with placenta-mediated pregnancy complications? A prospective cohort study. *J Thromb Haemost*. 2014 Apr;12(4):469-78.
- Kaandorp SP, Goddijn M, van der Post JA, et al. Aspirin plus Heparin or Aspirin Alone in Women with Recurrent Miscarriage. *N Engl J Med*. 2010 Mar 24.
- Clark P, Walker ID, Langhorne P, et al. SPIN: the Scottish Pregnancy Intervention Study: a multicentre randomised controlled trial of low molecular weight heparin and low dose aspirin in women with recurrent miscarriage. *Blood*. 2010 Mar 17.
- Clark P, Walker ID, Govan L, Wu O, Greer IA. 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*. 2008 Jan;140(2):236-40.
- Lindqvist PG. On the Evolutionary Advantage of Coagulation Factor V Leiden (FVL). *Curr Med Chem*. 2015;22(32):3676-81.
- Rosendaal FR, Doggen CJ, Zivelin A, et al. Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. *Thromb Haemost*. 1998 Apr; 79(4):706-8.
- Ehrenforth S, Zwinge B, Scharrer I. High prevalence of factor V R506Q mutation in German thrombophilic and normal population. *Thromb Haemost*. 1998 Mar;79(3):684-5.
- Kallen K. Maternal smoking and twinning. *Twin Res*. 1998;1(4):206-11.
- Vollset SE, Gjessing HK, Tandberg A, et al. Folate supplementation and twin pregnancies. *Epidemiology*. 2005 Mar;16(2):201-5.
- Nilsen RM, Vollset SE, Rasmussen SA, Ueland PM, Daltveit AK. Folic acid and multivitamin supplement use and risk of placental abruption: a population-based registry study. *Am J Epidemiol*. 2008 Apr 1;167(7):867-74.
- den Heijer M, Koster T, Blom HJ, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 1996 Mar 21;334(12): 759-62.
- Khong TY, Hague WM. The placenta in maternal hyperhomocysteinemia. *BJOG*. 1999 Mar;106(3): 273-8.
- Lopez-Quesada E, Vilaseca MA, Lailla JM. Plasma total homocysteine in uncomplicated pregnancy and in preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003 May 1;108(1):45-9.
- de la Calle M, Usandizaga R, Sancha M, Magdaleno F, Herranz A, Cabrillo E. Homocysteine, folic acid and B-group vitamins in obstetrics and gynaecology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003 Apr 25;107(2):125-34.
- Socialstyrelsen. Socialstyrelsens riktlinjer för vård av blodpropp/venös tromboembolism 2004 - Faktadokument och beslutsstöd för prioriteringar. 2004.
- Egeberg O. On the natural blood coagulation inhibitor system. Investigations of inhibitor factors based on antithrombin deficient blood. *Thromb Diath Haemorrh*. 1965;14(3-4):473-89.
- Kearon C, Crowther M, Hirsh J. Management of patients with hereditary hypercoagulable disorders. *Annu Rev Med*. 2000;51:169-85.
- Tait RC, Walker ID, Perry DJ, et al. Prevalence of antithrombin deficiency in the healthy population. *Br J Haematol*. 1994;87(1):106-12.
- Hirsh J, Piovella F, Pini M. Congenital antithrombin III deficiency. Incidence and clinical features. *Am J Med*. 1989;87(3B):34S-8S.
- Pabinger I, Schneider B. Thrombotic risk in hereditary antithrombin III, protein C, or protein S deficiency. A cooperative, retrospective study. Gesellschaft für Thrombose- und Hamostaseforschung (GTH) Study Group on Natural Inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996; 16(6):742-8.
- Griffin JH, Evatt B, Zimmerman TS, Kleiss AJ, Wideman C. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest*. 1981;68(5):1370-3.

30. Tait RC, Walker ID, Reitsma PH, et al. Prevalence of protein C deficiency in the healthy population. *Thromb Haemost.* 1995;73(1):87-93.
31. Comp PC, Nixon RR, Cooper MR, Esmon CT. Familial protein S deficiency is associated with recurrent thrombosis. *J Clin Invest.* 1984;74(6):2082-8.
32. Dykes AC, Walker ID, McMahon AD, Islam SI, Tait RC. 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.* 2001 Jun;113(3):636-41.
33. Gilabert J, Fernandez JA, Espana F, Aznar J, Estelles A. Physiological coagulation inhibitors (protein S, protein C and antithrombin III) in severe preeclamptic states and in users of oral contraceptives. *Thromb Res.* 1988;49(3):319-29.
34. Friederich PW, Sanson BJ, Simioni P, et al. Frequency of pregnancy-related venous thromboembolism in anticoagulant factor-deficient women: implications for prophylaxis. *Ann Intern Med.* 1996 Dec 15;125(12):955-60.
35. Vicente V, Rodriguez C, Soto I, Fernandez M, Moraleda JM. Risk of thrombosis during pregnancy and post-partum in hereditary thrombophilia. *Am J Hematol.* 1994;46(2):151-2.
36. McColl MD, Ramsay JE, Tait RC, et al. Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 1997;78(4):1183-8.
37. Sanson BJ, Friederich PW, Simioni P, et al. The risk of abortion and stillbirth in antithrombin-, protein C-, and protein S-deficient women. *Thromb Haemost.* 1996;75(3):387-8.
38. Mello G, Parretti E, Marozio L, et al. Thrombophilia is significantly associated with severe preeclampsia: results of a large-scale, case-controlled study. *Hypertension.* 2005 Dec;46(6):1270-4.
39. Kupfermanc MJ, Fait G, Many A, Gordon D, Eldor A, Lessing JB. Severe preeclampsia and high frequency of genetic thrombophilic mutations. *Obstet Gynecol.* 2000;96(1):45-9.
40. Alfirevic Z, Mousa HA, Martlew V, Briscoe L, Perez-Casal M, Toh CH. Postnatal screening for thrombophilia in women with severe pregnancy complications. *Obstet Gynecol.* 2001;97:753-9.
41. De Groot CJ, Bloemenkamp KW, Duvekot EJ, et al. Preeclampsia and genetic risk factors for thrombosis: a case-control study. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181(4):975-80.
42. Mello G, Parretti E, Martini E, et al. Usefulness of screening for congenital or acquired hemostatic abnormalities in women with previous complicated pregnancies. *Haemostasis.* 1999;29(4):197-203.
43. Yalinkaya A, Erdemoglu M, Akdeniz N, Kale A, Kale E. The relationship between thrombophilic mutations and preeclampsia: a prospective case-control study. *Annals of Saudi medicine.* 2006 Mar-Apr;26(2):105-9.
44. Verspyck E, Le CD, Goffinet F, Tron F, Marpeau L, Borg JY. Thrombophilia and immunological disorders in pregnancies as risk factors for small for gestational age infants. *Bjog.* 2002;109(1):28-33.
45. Kupfermanc MJ, Many A, Bar-Am A, Lessing JB, Ascher-Landsberg J. Mid-trimester severe intrauterine growth restriction is associated with a high prevalence of thrombophilia. *Bjog.* 2002 Dec;109(12):1373-6.
46. Gris JC, Quere I, Monpeyroux F, et al. 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.* 1999;81(6):891-9.
47. Many A, Elad R, Yaron Y, Eldor A, Lessing JB, Kupfermanc MJ. Third-trimester unexplained intrauterine fetal death is associated with inherited thrombophilia. *Obstet Gynecol.* 2002;99:684-7.
48. Gris JC, Ripart-Neveu S, Maugard C, et al. Prospective evaluation of the prevalence of haemostasis abnormalities in unexplained primary early recurrent miscarriages. The Nimes Obstetricians and Haematologists (NOHA) Study. *Thromb Haemost.* 1997;77(6):1096-103.
49. Sarig G, Younis JS, Hoffman R, Lanir N, Blumenfeld Z, Brenner B. Thrombophilia is common in women with idiopathic pregnancy loss and is associated with late pregnancy wastage. *Fertil Steril.* 2002 Feb;77(2):342-7.
50. Haverkate F, Samama M. Familial dysfibrinogenemia and thrombophilia. Report on a study of the SSC Subcommittee on Fibrinogen. *Thromb Haemost.* 1995;73(1):151-61.
51. Inbal A, Muszbek L. Coagulation factor deficiencies and pregnancy loss. *Semin Thromb Hemost.* 2003 Apr;29(2):171-4.
52. Braulke I, Pruggmayer M, Melloh P, Hinney B, Kosterling H, Gunther E. Factor XII (Hageman) deficiency in women with habitual abortion: new subpopulation of recurrent aborters? *Fertil Steril.* 1993;59(1):98-101.

4. Riskfaktorer för venös tromboembolism och trombosprofylax vid graviditet

Pelle Lindqvist, Margareta Helligren, Eva Nord och Gita Strindfors

Förekomsten av venösa tromboemboliska komplikationer (VTE) i samband med graviditet i Sverige uppskattas till 13 per 10 000 varav hälften diagnostiseras under de första 12 veckorna efter förlossningen (1). VTE är en av de vanligaste orsakerna till maternell död (2, 3) och orsakar också morbiditet i form av posttrombotiskt syndrom hos upp till 50-60 procent av de drabbade (4-6). Den trombosprofylax som idag används under graviditet är dagliga subkutana injektioner med lågmolekylärt heparin (LMH), kompressionsstrumpor samt livsstilsråd

Utifrån en beräkning av riskpoäng bedöms risken för den gravida kvinnan att få VTE och rekommendationer ges för vilken typ av trombosprofylax (Tabell 1). Ett litet antal specialfall låter sig inte grupperas enligt riskpoängsskalan utan bedöms helt enkelt ha en ”mycket hög risk” och denna grupp diskuteras separat i slutet av kapitlet. Sist redovisas komplikationer till trombosprofylax samt livsstilsinformation vid hög risk för VTE.

Utredning avseende trombofili

Kvinnor med tidigare VTE, eller uttalad hereditet (förstegradssläkting < 50 år eller flera förstegradssläktingar) rekommenderas utredning avseende hereditär trombofili, det vill säga antitrombin, protein C, fritt protein S, APC resistens (FV Leiden), protrombingenmutation, och eventuellt homocystein. Under nor-

mal graviditet halveras fritt protein S och homocystein nivån, vilket måste beaktas vid tolkning av prover tagna under graviditet. Ibland kan protein S värden behöva konfirmeras efter graviditet. Dessutom tas vid tidigare VTE prov för förvärvad trombofili genom bestämning av förekomst av lupus antikoagulan och förekomst av antikroppar mot kardiolin/beta2 glykoprotein, om detta inte är gjort under tidigare graviditet.

Riskbedömning för trombos i samband med graviditet

För att underlätta bedömningen av behov av trombosprofylax under graviditet och puerperium har olika scoringsystem skapats (7, 8). Ett svenskt poängsystem har skapats genom att lägga ihop tyngden av olika riskfaktorer (Faktaruta 1) för VTE under graviditet och puerperium (9).

Den relativa risken för trombos har beräknats för ett antal riskfaktorer med cirka femfaldigt ökad risk för trombos. Ett flertal riskfaktorer ges för trombos i samband med graviditet och puerperium. Preeklampsi, ablatio och kejsarsnitt är riskfaktorer endast under puerperiet. I modellen har en riskfaktor med fem gånger ökad risk för trombos fått en poäng. Kvinnans riskscore räknas ut genom att poängen läggs ihop (Faktaruta 1). En kvinna med två poäng har, grovt uppskattat,

Tabell 1. Olika riskfaktorer och dess odds ratio (OR) för VTE

		Förekomst	Graviditet OR	Postpartum OR
Fetma	≥30 BMI	12,8%	5	5
Trombos hereditet	Ja	5,1%	5	5
Ålder	<20	2,5%	1,0	2,5
	≥20-<35	85,2%	1,0	1
	≥35	12,4%	1,0	1,2
Rökning	Ja	4,5%	1,2	1,2
Preeklampsi	Ja	3,0%		5
Kejsarsnitt	Ja	18,0%		5
Ablatio	Ja	0,60%		5
Blodtransfusion	Ja	2,40%		5
FV Leiden	Icke bärare	89,1%	1	1
	Heterozygot	10,6%	5	5
	Homozygot	0,3%	25	25
Protein S eller protein C brist		0,1%	5-25	5-25
Protrombingenmutationen		2,0%	5	5
Hyperhomocysteinemi		?	2-5	2-5

25 gånger ökad risk för trombos och vid tre poäng har risken ökat till 125 gånger. Totala poängsumman utgör riskscore och ligger till grund för bedömning av när och hur trombosprofylax skall ges. Nivån kan givetvis läggas olika men i Faktaruta 2 presenteras arbetsgruppens rekommendationer. Kvinnor med tidigare trombos, eller antifosfolipidsyndrom (APS) utan tidigare VTE, får fyra poäng oavsett andra riskfaktorer. En specialgrupp är kvinnor med tidigare upprepade trombos, antitrombinbrist, APS med tidigare VTE eller pågående kontinuerlig antikoagulantibehandling före graviditet. Denna grupp går inte att poängsätta utan klassificeras som att de har en "mycket hög risk" och de beskrivs separat (Faktaruta 3).

Andelen kvinnor med riskscore 2 i en gravid population är 0,9 procent under graviditet och 6,0 procent postpartum. Anledningen till detta är att kejsarsnitt, preeklampsi och ablatio höjer risken för VTE enbart postpartum. Andelen kvinnor i populationen med riskscore 3 är 0,3 procent postpartum. Det är viktigt att i god tid identifiera kvinnor med ökad risk och riskscore ≥2 för trombos endast postpartum och skriva ner en vårdplan.

Nytt i denna reviderade ARG-rapport är att blodtransfusion tagits med som en större oberoende riskfaktor för trombos. Vi kunde efter

justering för andra riskfaktorer visa att stor blödning ensamt inte var en riskfaktor utan endast tillsammans med blodtransfusion.

Fördelen med ett poängsystem är att risken relativt lätt kan uppskattas hos en kvinna och samtidigt kan typ av profylax beslutas. Det finns svagare riskfaktorer som inte beaktas i denna modell, till exempel rökning, blodgrupp annan än 0, flerbörd, varicer, lågt albumin, icke-solare, paritet samt stor blödning utan transfusionsbehov. Risken för VTE ökar för rökare med 20 procent och ökar med antalet cigaretter per dag (1). Alla stora riskfaktorer tas inte upp i tabell 1 och därför finns "annan större riskfaktor" med i Faktaruta 1. Detta kan vara en mycket stark hereditet, cancer eller behandlad cancer, större kirurgi med mera. Meningen med "annan större riskfaktor" är att läkarens kliniska kompetens ska användas. Ett liknande viktat poängsystem har införts i Storbritannien, där man lagt ribban för trombosprofylax något lägre (10).

Trombosprofylax i samband med graviditet

Risken för VTE beräknas enligt Faktaruta 1. Trombosprofylax ges sedan beroende på vilken riskgrupp kvinnan hamnar i. För profylax vid legal och spontan abort, extrauterin graviditet och IVF behandling med överstimulering, se Kapitel 12. Vid behov av att mäta anti-FXa aktivitet och vid mycket hög risk för VTE behandlas kvinnorna alltid i samråd med koagulationskunnig obstetriker och/eller koagulationsspecialist. Dessa kvinnor bör skötas via specialismödravård på kvinnoklinik.

Farmakologisk behandling kombineras alltid med kompressionsstrumpor. Knästrumpa är vanligen tillräcklig. Kompressionsstrumpor skall användas så tidigt som möjligt under graviditeten till och med minst tolv veckor post partum. Vid posttrombotiskt syndrom användes grad 2 kompressionsstrumpa. Livsstilsinformation ges vid hög risk för trombos (se sista stycket).

Tidpunkt för insättande av trombosprofylax

Vid tidigare VTE, eller riskscore ≥ 4 , påbörjas trombosprofylax så snart graviditet konfirmerats, se Faktaruta 2. Vid antitrombinbrist eller annat specialtillstånd med "mycket hög risk" kan trombosprofylax övervägas redan före konception. Vid trombosprofylax endast post partum (riskpoäng 2 eller 3) påbörjas profylax fyra till sex timmar efter förlossning. Vid komplikationer startas trombosprofylax individuellt. Vid behandling med orala antikoagulantia före graviditeten, se Kapitel 12. Under graviditet och efter vaginal förlossning ges injektioner av LMH vanligtvis i bukväggen. Efter laparotomi eller problem med injektioner i bukväggen ges injektion på lårets framsida.

Effekt av och säkerhet vid LMH-profylax

Recidivfrekvensen av venös trombos utan trombosprofylax vid riskscore ≥ 4 varierar men kan uppskattas till tio procent, fem procent före och fem procent efter förlossningen. Vid antitrombinbrist och APS bedöms recidivfrekvens vara högre. LMH är förstahandspreparat för medikamentell trombosprofylax och passerar inte över placentarriären eller till modersmjölken (11). LMH-profylax förebygger upp till 90 procent av VTE hos gravida kvinnor med en tidigare VTE (12-15). Trombosprofylax ges med varierande styrka beroende på indikation. I det här kapitlet behandlas endos och tvådos regimer, här kallade normal- respektive högdosprofylax.

Normaldosprofylax

Under graviditet

Trombosprofylax till kvinnor med riskscore > 4 , och vid vikt < 90 kg i tidig graviditet kan ges med normaldos hela graviditeten utan monitorering av antikoagulantiaeffekt (Faktaruta 3). Före insättande av trombosprofylax kontrolleras APTT, PK(INR) och trombocytantal och vid behov görs komplettering av

trombofiliutredning. Trombocytvärdet kontrolleras en vecka senare för upptäckt av eventuell heparininducerad trombocytopeni (se nedan). Vid kroppsvikt > 90 kg rekommenderas kontroll av anti-FXa aktivitet tre timmar efter injektion, omkring två veckor efter start av trombosprofylax. Anti-FXa-aktivitet motsvarande 0,20-0,45 E/ml eftersträvas. Vid behov av justering av dos minskas eller höjs denna med en halv normaldosprofylax. Vid högre dygnsbehov övervägs tvådosförfarande. Ny kontroll av anti-FXa aktivitet efter dosändring utförs efter en till två veckor. Vid adekvat anti-FXa aktivitet initialt behövs inga ytterligare kontroller, om inte en onormal viktökning eller obstetriska komplikationer tillstöter. Rådet med skilda doseringar beroende på vikt är baserat på farmakokinetiska studier och kliniska erfarenheter av trombosrecidiv (16-18).

Vid läkarbesök graviditetsvecka 34-36 informeras den gravida kvinnan om gällande tidsintervall mellan tidpunkt för injektion till eventuell ryggbedövning (se Kapitel 11), förlossningsplanering ska dokumenteras och information om livsstil ges.

Korttidsprofylax, som ges vid tillfällig riskfaktor (till exempel gipsning eller laparotomi) under graviditet, en vecka post partum eller sex veckor postpartum, indicerar inte monitorering av anti-FXa aktivitet eller annan provtagning. Vid övervikt och obesitas är det dock viktigt att alltid ge tillräckligt hög dos LMH. Bestämning av anti-FXa aktivitet kan då övervägas. Korttidsprofylax under graviditet avslutas när risksituationen inte är aktuell längre.

Vid förlossningen

Vid ankomsten till förlossningsavdelningen kontrolleras APTT, PK(INR) och TPK för bedömning av generell blödningsrisk samt tidpunkt för senaste injektion av LMH antecknas. För användning av EDA eller spinalanestesi, se Kapitel 11.

Vid spontant värkarbete görs uppehåll under aktivt värkarbete och nästkommande injektion ges fyra till sex timmar efter partus.

Vid induktion ges LMH på samma sätt med uppehåll under aktivt värkarbete och nästkommande injektion ges fyra till sex timmar efter partus.

Vid planerat sectio ges den sista prepartala LMH-dosen 24 timmar före operation.

Efter sectio startas trombosprofilax med LMH fyra till sex timmar efter okomplicerad operation. Första veckan efter kejsarsnitt ges injektionen i låret för att undvika hematoma i såret.

Dextranbehandling skall inte ges efter långtidsprofilax med LMH på grund av att det ökar blödningsbenägenheten med risk för stor blödning vid partus.

Post partum

Efter partus ges vid normaldosprofilax med samma dos LMH som under graviditeten. Morgon- eller kvällsdos användes beroende på när partus inträffat. LMH påbörjas igen fyra till sex timmar efter partus om inga blödningskomplikationer inträffat. Denna fortsätter en eller sex veckor vid riskpoäng 2 respektive 3. Vid onormalt efterförlopp individualiseras trombosprofilaxen. Om warfarin övervägs vid protein C och S brist startas warfarin med lägre dos och LMH behålls minst en vecka. Dessa kvinnor handläggs i samråd med koagulationsexpertis. Vid nedsatt njurfunktion kan tinzaparin (Innohep) övervägas eftersom detta inte utsöndras via njurarna i samma grad som andra LMH (19).

Kvinnor med mycket hög risk för VTE

Högdosprofilax

Under graviditet

Högdosprofilax ges till kvinnor med upprepade trombosor, pågående oral antikoagulantia-behandling före graviditeten, vid APS med tidigare VTE samt till kvinnor med medfödd antitrombinbrist. Vid resttillstånd efter utbredd embolisering eller trombotisering kan högdosprofilax också övervägas. Högdos-

profilax innebär att en mätbar antikoagulantiaeffekt är önskvärd dygnet runt. LMH ges i två doser per dygn. Doseringsanvisningar i tabellen är initialdoser. Monitorering av antikoagulantiaeffekt görs med anti-FXa aktivitet. En nivå på > 0,1 E/ml eftersträvas före injektion. Effekten kontrolleras varannan månad. Om anti-FXa aktiviteten ligger under 0,1 E/ml ökas i första hand kvällsdosen med en halv normaldosprofilax (Faktaruta 3).

Vid förlossningen

Vid ankomst till förlossningen kontrolleras APTT, PK(INR), antitrombin och TPK. Tidpunkt för senaste LMH-injektion noteras.

Vid spontant värkarbete görs uppehåll vid aktivt förlossningsarbete och nästkommande dos ges fyra timmar efter förlossning. Om ASA är insatt under graviditeten skall det finnas en vårdplan angående fortsatt behandling under och efter förlossningen. Alternativt kan dosen reduceras till en halv normaldosprofilax, som ges två till tre gånger per dygn efter initialt uppehåll på tolv timmar från sista injektion före partus.

Vid induktion och planerat kejsarsnitt

Vid planerat kejsarsnitt ges den sista prepartala LMH-dosen 24 timmar före operation. Vid höga doser LMH under graviditeten kan en successiv sänkning övervägas dagarna före induktion eller kejsarsnitt beroende på tidigare uppmätt anti-FXa aktivitet. EDA/spinalanestesi är normalt kontraindicerat för denna patientgrupp, se Kapitel 11.

Post partum

Efter partus fortsätts med tidigare dosering och nästkommande dos ges fyra timmar efter förlossningen. Vid högdosprofilax måste man uppmärksamma en ökad blödningsrisk eftersom effekten snabbt ökar efter förlossningen (15). Kvinnor som före graviditeten stod på behandling med oral antikoagulation kan med fördel fortsätta med LMH och ställas över polikliniskt förslagsvis efter två till fyra veckor, då det blir lättare att ställa in rätt dos. Amning är

möjligt med både LMH och warfarin, men avråds vid nya orala antikoagulantia då erfarenhet saknas. NSAID-preparat skall inte ges som smärtstillning post partum till kvinnor som står på högdosprofylax eftersom det ökar blödningsrisken.

Pågående oral antikoagulantia-behandling före graviditeten/upppeade VTE

Warfarin

Kvinnor med pågående behandling med vitamin K-antagonister, vanligen warfarin (Waran), skall i tidig graviditet, före graviditetsvecka 6+0, sättas över på högdosprofylax med LMH (se högdosprofylax). Warfarin har teratogen effekt framför allt under graviditetsvecka 6-12 och cerebrala effekter hos barnet har vid långtidsuppföljning rapporterats hos barn till mödrar som behandlats med warfarin under graviditet (20).

Övergång från warfarin till LMH

1. Kontroll av PK (INR) och warfarin utsätts.
2. PK (INR) $\leq 2,0$ börja direkt med LMH enligt högdosprofylax.
3. PK (INR) 2,1- 3,5 börja LMH efter ett dygn enligt högdosprofylax.
4. PK (INR) $> 3,5$ börja LMH efter två dygn enligt högdosprofylax.

Observera! Patienten ska ha normalt kostintag annars ges 5 mg fytomenadion (Konaktion) peroralt = 0,5 ml av den intravenösa lösningen. PK (INR) följs dagligen tills $< 1,5$.

Kontroll av anti-FXa aktivitet andra behandlingsdygnet med LMH därefter ges trombosprofylax enligt högdosprofylaxschema.

Nya orala antikoagulantia

Kunskapen saknas om nya orala antikoagulantia (NOAK) vid human graviditet och amning. Djurexperimentella data visar att rivaroxaban (Xarelto) passerar placenta. Kunskap saknas också för NOAKs övergång till bröstmjolk.

Övergång från NOAK till LMH

NOAK byts om möjligt ut före konception.

1. Kontroll av TPK, PK, APTT
2. Byte till LMH efter 24 timmar. Kontroll av anti-FXa aktivitet efter tre dygn och fortsatt behandling enligt ovan för warfarin.

Hereditär antitrombinbrist

Under graviditet

Dessa kvinnor skall alltid skötas i samråd med koagulationsspecialist. Start av trombosprofylax med LMH skall ske så snart som möjligt efter att graviditeten är konstaterad vid hereditär antitrombin (AT)-brist med eller utan tidigare VTE. VTE inträffar hos dessa kvinnor ofta mycket tidigt under graviditeten. Under graviditeten ges LMH med mätbart anti-FXa aktivitet under hela dygnet, det vill säga högdosprofylax. Det krävs högre doser av LMH än till andra kvinnor. Kontroll av anti-FXa aktivitet med en metod utan tillsats av AT samt mätning av AT-nivå görs efter en veckas profylax. Regelbunden kontroll av AT rekommenderas under graviditeten, initialt före trombosprofylax och därefter en gång per månad. Vid tromboemboliska och obstetriska komplikationer kontrolleras AT akut för ställningstagande till substitution med AT-koncentrat. Att helt avsluta behandling med antikoagulantia vid normal AT-aktivitet kan hos dessa kvinnor fortfarande vara förenligt med ökad risk för trombos. Observera att samtidig tillförsel av heparin och AT koncentrat ökar effekten av heparin/LMH. För att minska risken för blödningskomplikationer behöver dosen av heparin/LMH sänkas hos dessa patienter, när AT koncentrat ges och normalisering av AT aktivitet uppnåtts. Antikoagulantia effekt följs med APTT respektive anti-FXa aktivitet.

Vid förlossningen

Behandling under förlossningen planeras i samråd med koagulationsspecialist.

Vid förlossningen ges AT-koncentrat för att normalisera AT-aktivitet tills den motsvarar

minst 1,0 E/ml (100 procent av normalplasma). Antal enheter som behöver ges beräknas enligt följande: $kg \times (100 \text{ procent minus aktuell AT-nivå i procent})$. När man uppnått önskad AT-aktivitet ges LMH med halv normaldosprofylax två gånger per dag under förlossningen. AT aktivitet bestäms i navelsträngsblod och om misstanke på AT brist hos barnet ges behandling i samråd med koagulationsspecialist. Det nyfödda barnet har cirka 50 procent av en vuxens AT aktivitet. Risken är hög för tromboemboliska komplikationer hos barn med AT brist speciellt vid asfyxi och andra neonatala komplikationer (21).

Post partum

Kvinnor med antitrombinbrist utan tidigare VTE ges trombosprofylax i högdos i puerperiet minst tolv veckor. Antikoagulantiaeffekten bör motsvara den som förelegat under graviditeten och styrs genom bestämning av anti-FXa aktivitet.

Vanligtvis står kvinnor med antitrombinbrist och tidigare VTE på livslång behandling med orala antikoagulantia. Vid behandling med warfarin före graviditeten återupptas denna inom två veckor efter partus, initialt ges samtidigt LMH. PK(INR) kontrolleras ofta, LMH motsvarande högdosprofylax ges dagligen tills PK(INR) ligger inom terapeutisk intervall (> 2) och behandling getts under minst fem dagar.

Tillförsel av AT-koncentrat individualiseras i puerperiet.

Kvinnor med antifosfolipidsyndrom

För behandling av dessa kvinnor, som behöver högdosprofylax med LMH och acetylsalicylsyra (ASA), se Faktaruta 3 och Kapitel 5.

Kvinnor med mekaniska hjärtklaffsprotoser

Behandling av kvinnor med mekaniska hjärtklaffsprotoser utgör ett speciellt problem under graviditet, förlossning och puerperium. Fortsatt behandling med warfarin minimerar

risken för klafftromboser (3,9 procent) men ökar riskerna för missbildningar (6,4 procent) och graviditetskomplikationer (cirka 30 procent). En ökad risk för sekvele i CNS hos fostret beroende på blödningar (7,6 procent) föreligger likaså under hela graviditeten vid warfarinbehandling (20). Om LMH används på grund av mekaniska hjärtklaffar skall detta ges i hög behandlingsdos fördelat på två doser och effekten följas med anti-FXa aktivitet med målvärden i det högre intervallet. Då den här gruppen av kvinnor är liten, i Sverige cirka fem kvinnor per år, skall behandlingen alltid skötas i nära samarbete mellan kardiolog, obstetriker och koagulationsspecialist.

Anamnes på andra tromboser

Cerebrala tromboser

Dessa patienter sköts i samråd med neurolog. Det finns inte mycket data publicerade beträffande cerebrala tromboser under graviditet. Störst risk för recidiv torde föreligga post partum (22). Vår egen bedömning är att vid tidigare genomgången cerebral venös trombos (sinustrombos) och graviditet skall normaldosprofylax ges med LMH till och med minst sex veckor post partum,

Vid genomgången cerebral arteriell trombos ges alltid profylax med lågdos ASA och i vissa fall, men speciellt vid trombofili, kan profylax med LMH vara indicerad. För dosering se Faktaruta 1-4. Vid transitorisk ischemisk attack (TIA) skall behandling ges med lågdos ASA. Trombosprofylax vid arteriell trombos eller TIA skall fortgå minst tolv veckor post partum.

Ovanliga tromboser

Kvinnor med tidigare trombos i vena brachialis, axillaris, jugularis, njurvenstrombos eller ovarica skall ha profylax med LMH. Retinalvenstromboser sköts tillsammans med oftalmolog, men motiverar vanligtvis inte trombosprofylax. Tidigare porta-, lever- och mesenterialvenstromboser är mycket sällsynta och ska

skötas i samråd med koagulationsspecialist och gastroenterolog men ska i princip alltid ha profylax med LMH. Vid portal hypertension föreligger risk för esofagusvaricer med ökad risk för svåra blödningar under graviditeten.

Hyperhomocysteinemi

Vid måttlig hyperhomocysteinemi räcker vanligen behandling med folsyra (1-5mg/dygn) och/eller Vitamin B12. Vid höga homocysteinnivåer behövs individuell bedömning i samråd med endokrinolog.

Komplikation vid behandling och profylax med heparin/LMH

Blödningskomplikationer

Vid trombosprofylax med heparin/LMH är det ovanligt med blödningskomplikationer frånsett mindre blödningar såsom hematom vid injektionsställe. Blödningsbenägenheten är relaterad till dos av heparin/LMH (11). Komplikation indicerar kontroll av TPK, APTT, PK(INR), och anti-FXa aktivitet.

Vid blödning är det bäst att om möjligt vänta på minskad effekt av antikoagulantia och samtidigt kontakta koagulationsspecialist. Vid allvarlig blödning utsätts trombosprofylax tills blödningen är under kontroll och i svåra fall kan protaminsulfat ges för att minska antikoagulantiaeffekten. Protaminsulfat minskar effekten av LMH, men tar inte helt bort den. Det är viktigt att inte överdosera protaminsulfat då detta i sig kan ge en ökad blödningsbenägenhet.

Observera att helt utsättande av trombosprofylax ökar risken för recidiv av venös tromboembolism även om blödning föreligger. Det är viktigt att i detta läge åter initiera LMH när blödningen är under kontroll. Vid enstaka tillfällen kan en övergång till intravenös infusion av ofraktionerat heparin med en APTT förlängning på fem till tio sekunder vara att föredra eftersom denna behandling snabbt kan minskas vid behov.

Osteopeni

Urkalkning av skelettet med kotfrakturer som följd rapporteras hos två till tre procent av de som behandlas med heparin under graviditet (23). Dock förekommer också spontana kotfrakturer under graviditet. Risken för osteoporotiska komplikationer är mycket lägre vid LMH jämfört med ofraktionerat heparin (11).

Skelettröntgen är indicerad vid symtom från ryggen och misstanke på kotfraktur. Vid uttalad osteopeni eller kotfrakturer övervägs fortsatt trombosprofylax med warfarin post partum. Observera dock att även warfarin kan ge viss urkalkning av skelettet varför symtom bör beaktas även vid behandling med orala antikoagulantia. Adekvat kalciumtillförsel under graviditeten är viktigt.

Allergi

Allergiska reaktioner består vanligen av lokal irritation vid injektionsstället. Ett byte av typ av LMH kan provas, men det hjälper inte alltid. Vid utebliven förbättring och vid allvarligare allergier mot heparin/LMH kan danaparoid (Orgaran) eller fondaparinux (Arixtra) användas (11).

Heparininducerad trombocytopeni

Heparininducerad trombocytopeni (HIT) är ett ovanligt tillstånd där trombocytnivåerna sjunker kraftigt utan annan orsak än heparinbehandlingen. HIT kan kliniskt delas in i typ I och typ II. Patofysiologin bakom HIT typ I är oklar. Det rör sig troligen om en direkt trombocyttaggregation orsakad av heparinet. Aggregaten fastnar i mjälten vilket leder till trombocytopeni. HIT typ II är immunmedi-erad och orsakas av en IgG-antikropp som binder till en epitop på trombocytfaktor 4 (TF4) när TF4 är bundet till heparin. Vid stark misstanke på eller säkerställd HIT skall heparin/LMH utsättas omedelbart. Detta livshotande tillstånd innebär en trombocytkonsumtion med utbredd paradoxal trombotisering. Behandling ges initialt med danaparoid (Orgaran)

eller fondaparinux (Arixtra) under graviditet och post partum även med warfarin.

Råd angående livsstil

Kvinnor med en tidigare VTE har omkring en procent årlig risk för retrorbotisering i 30-års åldern (12). Alla kvinnor med tidigare eller aktuell VTE bör genom livsstilsråd informeras om möjligheterna att själv kunna påverka sin trombosrisk. Regelbunden motion halverar risken för trombos (24). Motion motsvarande promenad i snabb takt, 30 minuter om dagen rekommenderas. Simning, spinning och vattengymnastik fungerar bra ända fram till förlossningen. Kvinnor med aktiva solvanor löper en lägre risk än de som väljer att inte sola (25). Brist på D-vitamin påverkar koagulationen i riktning mot en ökad trombosbenägenhet och risken för VTE är 50 procent högre under vintermånaderna (december-februari) än under resten av året (25). En möjlig orsak är att en stor andel av gravida har en brist på D-vitamin speciellt under vintern (26). Rökning ökar risken för venös trombos och rökare skall rekommenderas att sluta (1). Normalviktiga kvinnor löper en mindre risk för blodpropp än överviktiga (BMI 25-30) och en mycket mindre risk än obesa (BMI \geq 30). Genom att hålla sig normalviktig kan risken för blodpropp hållas nere (24).

FAKTARUTA 1

Riskpoäng för venös tromboembolism adderas till en riskscore, där riskscore 1 motsvarar 5 ggr ökad risk, 2 motsvarar 25 ggr ökad risk och 3 motsvarar 125 ggr ökad risk.

Riskpoäng 1p	2p	3p	≥4p ⁵ Hög risk
Het FV Leiden mut	Prot S brist	Hom FV Leiden	Tidigare VTE
Het protrombin mut	Prot C brist	Hom Protrombin	APS utan VTE
Ålder >40 år	Immobilisering ⁴	Dubbelmutation	(OHSS) ⁶
Övervikt (BMI ≥30) ¹			
Hereditet för VTE ²			
Inflammatorisk tarmsjukdom			
Hyperhomocysteinemi ³			
Annan större riskfaktor			
Preeklampsi [#]			
Ablatio [#]			
Kejsarsnitt [#]			
Blodtransfusion [#]			

Mycket hög risk⁷
 Kontinuerlig antikoagulantia⁸
 Antitrombinbrist
 Upprepade tromboser
 APS med VTE

Het = Heterozygot, Hom = Homozygot, mut = mutation, VTE = venös tromboembolism, APS = Antifosfolipidsyndrom, Prot = protein, FV = faktor V

APLA = Antifosfolipidsyndrom med lupus antikoagulans eller kardiolipinantikroppar,

- BMI vid inskrivning MVC
 - VTE hos 1:a grads släkting <50 år
 - Homocystein >8 µmol/L under graviditet
 - Vid gipsbehandling eller strängt sängläge bör korttidsprofylax ges
 - Kvinnor med tidigare VTE eller APLA utan VTE får 4 poäng oberoende av andra riskfaktorer
 - OHSS = ovariellt överstimuleringsyndrom hög risk under hela första trimestern
 - Kvinnor i denna grupp klassas som mycket hög risk oberoende av andra riskfaktorer
 - Warfarin, NOAK, LMH, men ej lågdos ASA
- # Riskfaktor endast post partum

FAKTARUTA 2

Handlingsplan för trombosprofylax baserat på risksumman i faktaruta 1

Riskscore = 1	Ingen åtgärd
Riskscore = 2	Post partum normaldosprofylax LMH minst 7 dagar, samt korttidsprofylax i samband med tillfällig riskfaktor
Riskscore = 3	Post partum normaldosprofylax LMH minst 6 veckor
Riskscore ≥ 4	Ante partum normaldosprofylax LMH från tidig graviditet, samt post partum minst 6 veckor

Mycket hög risk och andra specialtillstånd, se faktaruta 3

FAKTARUTA 3

Handlingsplan av mycket hög risk samt andra specialtillstånd

Tillstånd	Trombosprofylax
Upprepade VTE, pågående oral antikoagulation samt ev vid sequeale efter tidigare TE	Högdosprofylax LMH insätts före konception eller så snart graviditet konstaterats och ges minst 6 veckor post partum eller till återgång av tidigare behandling.
Hereditär antitrombinbrist	Högdosprofylax LMH insätts före konception eller så snart graviditet konstaterats och ges därefter enligt individuell behandlingsplan. Antitrombinkoncentrat vid komplikationer/partus.
APS med TE	Högdosprofylax LMH och ASA 75 mg x1 insätts före konception och ges minst 12 veckor post partum.
APS utan tidigare TE	Normaldosprofylax LMH + ASA 75 mg x1 insätts före konception eller så snart graviditet konstaterats och ges minst 12 veckor post partum.
Ovariellt Överstimulerings syndrom (OHSS)	Normaldosprofylax LMH ges under hela första trimestern och till dess symtom gått i regress.
Hyperhomocysteinemi	Folsyra 1-5 mg/d och/eller vitamin B12 och vitamin B6.

APS antifosfolipidsyndrom, TE tromboembolism, ASA acetylsalicylsyra, LMH lågmolekylärt heparin

FAKTARUTA 4

Dosering av lågmolekylärt heparin vid trombosprofylax

	Kroppsvikt* (Kg)	Dalteparin (Fragmin) s.c. IE/24h	Tinzaparin (Innohep) s.c. IE/24h
Riskscore = 2 till ≥ 4			
Normaldosprofylax	≤ 90	5000	4500
	> 90	7500**	8000**
"Mycket hög risk" för trombos***			
Högdosprofylax	< 50	2500 x 2**	
	50 - 90	5000 x 2	175 IE/kg
	> 90	7500 x 2**	

* Inskrivningsvikt på mödravården

** Initialdoser

*** Skall ha mätbart anti FXa aktivitet under hela dygnet, dvs > 0.1 IE/ml före nästa dos

Referenser

- Lindqvist PG, Dahlbäck B, Marsál K. Thrombotic risk during pregnancy: a population study. *Obstet Gynecol.* 1999;94(4):595-9.
- Knight M. Antenatal pulmonary embolism: risk factors, management and outcomes. *BJOG.* 2008 Mar;115(4):453-61.
- Marik PE, Plante LA. Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N Engl J Med.* 2008 Nov 6;359(19):2025-33.
- Rosfors S, Noren A, Hjertberg R, Persson L, Lillthors K, Torngren S. A 16-year haemodynamic follow-up of women with pregnancy-related medically treated iliofemoral deep venous thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2001 Nov;22(5):448-55.
- McCull MD, Ellison J, Greer IA, Tait RC, Walker ID. Prevalence of the post-thrombotic syndrome in young women with previous venous thromboembolism. *Br J Haematol.* 2000;108(2):272-4.
- Utne KK, Ghanima W, Foyn S, Kahn S, Sandset PM, Wik HS. Development and validation of a tool for patient reporting of symptoms and signs of the post-thrombotic syndrome. *Thromb Haemost.* 2015 Sep 17;115(2).
- Lindqvist PG, Torsson J, Almqvist A, Bjorgell O. Postpartum thromboembolism: severe events might be preventable using a new risk score model. *Vasc Health Risk Manag.* 2008;4(5):1081-7.
- Chaleur C, Quenet S, Varlet MN et al. Feasibility of an easy-to-use risk score in the prevention of venous thromboembolism and placental vascular complications in pregnant women: a prospective cohort of 2736 women. *Thromb Res.* 2008;122(4):478-84.
- Lindqvist PG, Hellgren M. Obstetric thromboprophylaxis: the Swedish guidelines. *Advances in hematology.* 2011;2011:157483.
- Nelson-Piercy C, MacCallum P, Mackillop L. Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium. *Guideline: Royal College of Obstetricians and Gynecologists;* 2015.
- SBU, Blodpropp -förebyggande, diagnostik och behandling av venös tromboembolism. Stockholm: SBU - Statens beredning för medicinsk utvärdering, 2002.
- Lindqvist PG, Bremme K, Hellgren M. Efficacy of obstetric thromboprophylaxis and the long-term risk of recurrences. *Acta Obstet Gynaecol scand.* 2010.
- Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood.* 2005 Jul 15;106(2):401-7.
- Ni Ainle F, Wong A, Appleby N, Byrne B, Regan C, Hassan T, et al. Efficacy and safety of once daily low molecular weight heparin (tinzaparin sodium) in high risk pregnancy. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2008 Oct;19(7):689-92.
- Andersen AS, Berthelsen JG, Bergholt T. Venous thromboembolism in pregnancy: prophylaxis and treatment with low molecular weight heparin. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89(1):15-21.
- Blomback M, Bremme K, Hellgren M, Siegbahn A, Lindberg H. Thromboprophylaxis with low molecular mass heparin, 'Fragmin' (dalteparin), during pregnancy--a longitudinal safety study. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1998 Jan;9(1):1-9.
- Blomback M, Bremme K, Hellgren M, Lindberg H. A pharmacokinetic study of dalteparin (Fragmin) during late pregnancy. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1998 Jun;9(4):343-50.
- Norris LA, Bonnar J, Smith MP, Steer PJ, Savidge G. Low molecular weight heparin (tinzaparin) therapy for moderate risk thromboprophylaxis during pregnancy. A pharmacokinetic study. *Thromb Haemost.* 2004 Oct;92(4):791-6.
- Schmid P, Fischer AG, Wuillemin WA. Low-molecular-weight heparin in patients with renal insufficiency. *Swiss Med Wkly.* 2009 Aug 8;139(31-32):438-52.
- Wesseling J, Van Driel D, Heymans HS, Rosendaal FR, Geven-Boere LM, Smrkovsky M, et al. Coumarins during pregnancy: long-term effects on growth and development of school-age children. *Thromb Haemost.* 2001 Apr;85(4):609-13.
- Seguin J, Weatherstone K, Nankervis C. Inherited antithrombin III deficiency in the neonate. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1994 Apr;148(4):389-93.
- Lamy C, Hamon JB, Coste J, Mas JL. Ischemic stroke in young women: risk of recurrence during subsequent pregnancies. *French Study Group on Stroke in Pregnancy. Neurology.* 2000 Jul 25;55(2):269-74.
- Dahlman TC. Osteoporotic fractures and the recurrence of thromboembolism during pregnancy and the puerperium in 184 women undergoing thromboprophylaxis with heparin. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168(4):1265-70.
- Lindqvist PG, Epstein E, Olsson H. The relationship between lifestyle factors and venous thromboembolism among women: a report from the MISS study. *Br J Haematol.* 2009 Jan;144(2):234-40.
- Lindqvist P, Epstein E, Olsson H. Does an active sun exposure habit lower the risk of venous thrombotic events? A D-lightful hypothesis. *JTH.* 2009;7:605-10.
- Gidlöf S, Silva A, Gustafsson S, Lindqvist PG. Vitamin D and the risk of preeclampsia -a nested case-control study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2015;94:904-908.

5. Antifosfolipidsyndrom

Ulla Kjellberg, Leif Matthiesen †, Margareta Hellgren och Hanna Östling

Bakgrund

Antifosfolipidsyndrom (APS) är ett ovanligt men allvarligt autoimmunt syndrom, som kan orsaka svåra graviditetskomplikationer. I diagnosen APS ingår både kliniska och biokemiska parametrar.

Minst en av följande kliniska parametrar (1):

- venös eller arteriell tromboembolism
- tre eller fler oförklarliga konsekutiva missfall före graviditetsvecka 10+0
- oförklarlig död av morfologiskt normalt foster efter graviditetsvecka 9+6
- prematurbörd före graviditetsvecka 34+0 på grund av eklampsi/svår preeklampsi och/eller placentainsufficiens med tillväxthämmat foster

samt,

minst en av följande fosfolipidantikroppar (aPL) i medelhög/hög titer:

- kardiolipinantikroppar (aCL) IgG och/eller IgM isotyper,
- β 2-glykoprotein I antikroppar (anti- β 2GPI) IgG och/eller IgM isotyper
- lupus antikoagulans (LA)

Förekomst av antikroppar skall vara positiv vid kontrollprov med minst tolv veckors intervall.

Fosfolipidantikroppstiter analyseras med standardiserad ELISA. Lupus antikoagulans analyseras enligt riktlinjer från International Society of Thrombosis and Haemostasis. Prevalensen av aPL anges till en till fem procent. Incidensen av APS uppskattas till 5/100000 och år samt prevalensen till 40-50/100000 (2). Vid förekomst av aPL samt obstetrisk komplikation benämns tillståndet obstetriskt APS (OAPS) och vid tromboem-

bolism benämns tillståndet tromboemboliskt APS (TAPS).

Vad som är medelhög/hög (>99:e percentilen av en normal population) titer av aCL och anti- β 2GPI varierar med metod och laboratorium, så denna bedömning måste göras lokalt. LA, som in vitro oftast ger ett förhöjt APTT, skall konfirmeras med helst flera andra test såsom APTT-baserade test eller dilute Russell's viper venom time (DRVVT), då inget enstaka test har tillräcklig hög sensitivitet. Arbete pågår för att standardisera metoderna för aCL, anti- β 2GPI och LA.

Vid vissa reumatiska sjukdomar, ex SLE och Sjögrens syndrom samt även vid vissa maligna och autoimmuna sjukdomar förekommer ofta aPL i medelhög/hög titer. Övergående låga antikroppstitrar kan förekomma vid exempelvis infektioner och är av oklar betydelse. Även aPL under gränserna för kriterierna av APS kan utgöra risk för komplikationer, speciellt obstetriska, och innebär en större risk hos äldre jämfört med yngre gravida kvinnor (3).

I mycket sällsynta, svåra fall av APS kan det snabbt uppstå multipla organskador på grund av generell trombotisering (prevalens mindre än en procent av alla APS). Detta tillstånd kallas "katastrofalt antifosfolipid syndrom" (CAPS) och har hög mortalitet (4). Man har då en omfattande trombotisering i minst tre organsystem med snabbt uppkommande symptom där andra diagnoser kan uteslutas.

Utöver nämnda aPL kan andra antikroppar finnas riktade mot bland annat annexin V, fosfatidylserin och fosfatidyletanolamin, men de ingår ej i kriterierna för APS, och analyseras inte rutinmässigt i Sverige. Annexin V är ett

lokalt placentärt antikoagulans och antikroppar mot denna faktor orsakar trombos och infarkter i placenta (5). Betydelsen av antikroppar riktade mot fosfatidylserin och fosfatidyletanolamin är osäker.

Obstetriskt antifosfolipidsyndrom

Vid normala graviditeter förekommer ingen uttalad förändring i placenta beroende på att komplementaktivering balanseras av komplementreglerande proteiner i placenta, men vid APS blir komplementaktiveringen så omfattande att komplementreglerande proteiner inte kan motverka destruktionen (6,7). APL orsakar en ökad aktivering av komplementen C3 och C5 till C3a och C5a, som är potenta anafylatoxiner. Frisättning av TNF- α tissue factor och antiangiogeniska faktorer leder till inflammation och skador på kärlsystemet och placenta (8). I djurförsök har man sett att aPL inducerar trofoblastskada och apoptos samt inhiberar syncytiotrofoblastproliferation och man har funnit ett samband mellan ökad komplementaktivering och missfall, tillväxthämning samt preeklampsi (9,10).

Störst risk för komplikationer föreligger vid positiv test av alla aPL, därefter vid positiv LA. Ju högre titer aCL och anti- β 2GPI desto högre risk (2). Studier har visat association mellan aPL och svår preeklampsi (8). Av aPL är anti- β 2GPI ofta det enda positiva testet vid svår preeklampsi.

Tidigare trombos eller SLE är starka riskfaktorer för obstetrisk komplikation. I en studie av 247 graviditeter hos kvinnor, som diagnostiseras med OAPS, fann man att 11 kvinnor fick VTE samt 3 ATE postpartum, sju fick diagnosen SLE och sex diagnosen SLE-liknande syndrom (11). Vid en metaanalys av 46 kliniska studier, som undersökte sambandet mellan aPL och upprepade missfall, fann man inget säkert samband mellan aPL och upprepade missfall före graviditetsvecka 10+0, och artikelförfattarna konkluderar att många av de ingående studierna är av låg kvalitet (12). Studier har visat association mellan aPL och missfall efter graviditetsvecka 9+6 samt IUFD.

Det saknas välgjorda studier med tillräcklig power, men samsyn råder om att profylax är effektivt (8).

Många studier angående risk för obstetriska komplikationer vid förekomst av aPL samt profylax och behandling vid OAPS är svårtolkade på grund av retrospektiv design, urvalsbias, lågt antal deltagare, ibland avsaknad av kontroller, ofullständig testning av alla aPL-faktorer, ingen kontrolltestning, ej standardiserade test, olika gränser för positivt test, samt olika kriterier för kliniska diagnoser.

Med kunskap om hur antikropparna fungerar samt med erfarenheter från djurförsök behandlar de flesta stora centra dessa kvinnor med antikoagulantia (9,12).

Heparin och enoxaparin men inte fondaparinux har effekt på komplementaktivering (13). Patienter med SLE behandlas ofta med hydroxiklorokin (Plaquenil), vilket har antitromboga egenskaper samt på många andra sätt kan minska aPLs negativa påverkan på placenta. Hydroxiklorokin skulle kanske kunna förbättra utgången även vid OAPS utan SLE (14).

Trombotiskt antifosfolipidsyndrom

Omkring 25 procent av patienter med stroke eller hjärtinfarkt och cirka 10 procent av patienter med VTE är aPL-positiva, men alla uppfyller inte kriterierna för APS och flertalet har andra riskfaktorer (15). Risken för retrombos är stor trots adekvat behandling. Enighet råder om att personer med TAPS skall ha livslång antikoagulantiprofylax med vitamin K antagonister. Det finns inga studier om profylax med NOAK vid TAPS, endast en pågående med rivaroxabam (14).

Indikationer för utredning av antifosfolipidsyndrom

Vid följande tillstånd ska utredning avseende APS övervägas:

1. ATE eller VTE.
2. Tre eller fler oförklarliga konsekutiva missfall före graviditetsvecka 10+0.

3. Ett eller flera oförklarliga missfall efter graviditetsvecka 9+6 med morfologiskt normalt foster.
4. Intrauterin fosterdöd med morfologiskt normalt foster.
5. Prematur födsel före graviditetsvecka 34+0 på grund av eklampsi/svår preeklampsi och/eller placentainsufficiens med tillväxthämmat foster.

Prekonceptionell rådgivning vid antifosfolipidsyndrom

Kontrollera att diagnoskriterier för APS är uppfyllda, se Faktaruta 1. Ta anamnes avseende symptom på SLE, Sjögrens syndrom eller annan autoimmun sjukdom (se www.reumatikerforbundet.org). Om kvinnan har SLE bör sjukdomen varit i inaktiv fas sex månader innan graviditet.

Utredning av hereditär trombofili görs om det ej tidigare är utfört. Kontrollera ANA, Ro/SS-A- och La/SS-B-antikroppar, aCL, anti- β_2 GPI samt LA om ej taget nyligen. Dessutom kontroll av Hb, TPK, kreatinin och ALAT, urinsticka, blodtryck och BMI. Vid misstanke om samtidig reumatisk sjukdom remitteras till reumatolog. Förekomst av anti-Ro/SS-A- och anti-La/SS-B-antikroppar innebär ökad risk för utveckling av fetalt AV-block och neonatal lupus.

Handläggning under graviditet och post partum vid antifosfolipidsyndrom

Gravida med APS skall skötas av obstetriker, specialintresserad av koagulation, i samarbete med reumatolog, internmedicinare, koagulationist eller hematolog. APS innebär en mycket förhöjd risk för graviditetskomplikationer såsom missfall, intrauterin fosterdöd, svår preeklampsi och tillväxthämning.

Kvinnor med SLE riskerar att försämrats i sin grundsjukdom under graviditet. Kvinnan ska kvarstå på hydroxiklorokinbehandling.

Övervakning under graviditet

Kontrollera att diagnoskriterierna för APS är uppfyllda, se Faktaruta 1. Vid första besök kontrollera Hb, TPK, kreatinin och ALAT, urinsticka, blodtryck och BMI. Ta anamnes avseende symptom på SLE, Sjögrens syndrom eller annan autoimmun sjukdom.

Utredning av hereditär trombofili görs om det ej tidigare är utfört. Kontrollera ANA, SS-A- och SS-B-antikroppar, aCL, anti- β_2 GPI samt LA om ej tagna nyligen. Kontrollera D-vitaminstatus och substituera vid brist (14).

Tidig datering av graviditeten (graviditetsvecka 11+0 – 13+6) är av värde för att senare kunna upptäcka mycket tidig tillväxthämning. Täta tillväxtkontroller och flöde i arteria uterina senast från graviditetsvecka 24 rekommenderas. Under graviditeten ska skärpt observans iakttas avseende preeklampsi och tillväxthämning. Vid komplikation ska kvinnan förlösas på sedvanliga indikationer. Skärpt fosterövervakning vid vaginal förlossning.

Behandling vid OAPS under graviditet

Vissa centra rekommenderar behandling med enbart lågdos ASA om tidigare enbart obstetriska komplikationer. Kombinationsbehandling med ASA och heparin/LMH är sannolikt att föredra, speciellt vid höga titrar av aPL eller förekomst av flera aPL (11).

Behandling vid TAPS under graviditet

Dessa kvinnor står på livslång antikoagulantibehandling, oftast warfarin. Övergång till LMH kan ske före konception eller senast graviditetsvecka 5+6 och görs enligt schema, se Kapitel 4. NOAK sätts ut före konception eller vid känd graviditet. Det finns inga studier som jämför låg- med högdos LMH vid APS. Sannolikt är högdos LMH att föredra. Alla sätts in på lågdos ASA (16).

Behandling vid CAPS under graviditet

Patienten vårdas på intensivvårdsavdelning och behandlas i samråd med koagulationsspecialist, reumatolog, och andra berörda specialister.

lister beroende på vilka organsystem som är påverkade. Plasmaferes, antikoagulantia och kortikosteroider är en del av behandlingsarsenalen. Förlös så snart kvinnan stabiliserats.

Behandling post partum

Trombosprofylax bör fortgå minst tolv veckor post partum. LMH, ASA och warfarin är inte kontraindicerade under amning. NOAK har inte utvärderats för behandling av TAPS, inte heller under amning. Vi rekommenderar att kvinnor med OAPS följs upp av reumatolog. Vid TAPS remitteras kvinnan tillbaka till sin ordinarie mottagning för fortsatt trombosprofylax. Vid reumatoid artrit och andra autoimmuna sjukdomar finns risk för försämring första halvåret efter graviditet, varför snar uppföljning hos reumatolog rekommenderas.

Tilläggsbehandling vid graviditetskomplikation trots profylax

Om kvinnan trots profylax med ASA/LMH får graviditetskomplikation eller retrombos bör hon behandlas mer intensivt och i samråd med reumatolog, hematolog och koagulationsspecialist.

Kortikosteroider kan vara indicerade vid aktiv SLE för immunsuppression. Hydroklorokinfosfat (Plaquenil), som ges till alla gravida med SLE, skulle kanske kunna förbättra utgången även vid OAPS utan SLE. Intravenös behandling med gammaglobulin eller plasmaferes kan övervägas, men det saknas bekräftelse på effekt genom randomiserade studier. I speciella fall med mycket höga antikroppstitrar kan också immunosuppressiv behandling vara indicerad. Komplementinaktivering samt B-cellsinhibering (rituximab) kanske skulle vara effektiv men studier saknas.

Behandling vid förekomst av andra fosfolipidantikroppar

Att ge trombosprofylax vid enbart förekomst av andra fosfolipidantikroppar än aCL, anti- β 2GPI samt LA är omtvistat, då kunskapen är otillräcklig för att kunna ge rekommendationer.

FAKTARUTA 1

Definition av antifosfolipidsyndrom (APS)

APS föreligger om minst ett kliniskt och ett biokemiskt kriterium uppfylls.

Minst en av följande kliniska parametrar:

- Arteriell eller venös tromboembolism.
- Tre eller fler oförklarliga konsekutiva missfall före graviditetsvecka 10+0.
- Ett eller flera oförklarliga missfall efter graviditetsvecka 9+6 med morfologiskt normalt foster.
- Intrauterin fosterdöd med morfologiskt normalt foster.
- Prematur födsel före graviditetsvecka 34+0 på grund av eklampsi/svår preeklampsi och/eller placentainsufficiens med tillväxthämmat foster.

Minst en av följande biokemiska parametrar ska vara positiva vid två tillfällen med minst tolv veckors intervall:

- Kardiolipinantikroppar (aCL) IgG och/ eller IgM isotyper
- β 2-glykoprotein I antikroppar (anti- β 2GPI) IgG och/eller IgM isotyper
- Lupus antikoagulans (LA)

FAKTARUTA 2

Behandling vid obstetriskt antifosfolipidsyndrom

1) LMH ges i normaldosprofylax enligt Kapitel 4. LMH kan startas före konception eller så snart graviditet konfirmerats och ges minst 12 veckor post partum.

2) Lågdos ASA dagligen under graviditet och minst 12 veckor post partum, samt se nedan.

Vid tidigare graviditetskomplikation trots profylax enligt punkt 1 och 2 ovan påbörjas profylax alltid före konception med högdosprofylax LMH samt ASA.

Observera! Patienter med LA eller aCL/anti- β 2GPI antikroppar i hög titer har kvarstående risk för både VTE och ATE även efter graviditet och puerperium. Dessa patienter ska fortsätta med åtminstone ASA även efter 12 veckor post partum och remitteras till reumatolog eller internmedicinare för fortsatt uppföljning.

Behandling vid trombotiskt antifosfolipidsyndrom

Dessa kvinnor står på kontinuerlig antikoagulantibehandling och övergång till LMH+ASA bör ske före konception eller senast graviditetsvecka 5.

1) LMH ges i högdosprofylax enligt Kapitel 4.

2) Lågdos ASA dagligen.

LMH och ASA ges initialt post partum. Därefter återgång till tidigare antikoagulantia-behandling, om denna är förenlig med amning.

Referenser

1. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4:295–306.
2. Gómez-Puerta JA, Cervera R. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun*. 2014;48-49:20-5.
3. Bertolaccini ML, Amengual O, Andreoli L, et al. 14th international congress on antiphospholipid antibodies task force. Report on antiphospholipid syndrome laboratory diagnostics and trends. *Autoimmun Rev*. 2014;13:917-30.
4. Cervera R, Rodríguez-Pintó I, Colafrancesco S, et al. 14th international congress on antiphospholipid antibodies task force. Report on catastrophic antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev*. 2014;13(7):699-707.
5. Arnold J, Holmes Z, Pickering W, Farmer C, Regan L, Cohen H. Anti-beta 2 glucoprotein 1 and anti-annexin V antibodies in women with recurrent miscarriage. *Br J Haematol*. 2001;113:911-14.
6. Triplett DA. Lupus antikoagulans , diagnosis and management. *Curr Hematol Reports*. 2003;2:271-2.
7. Shamonki JM, Salmon JE, Hyjek E, Baergen RN. Excessive complement activation is associated with placental injury in patients with antiphospholipid antibodies. *Am J Obstet Gynecol*. 2007; 196(2) 167.e1–e5.
8. de Jesús GR, Agmon-Levin N, Andrade CA, et al. 14th international congress on antiphospholipid antibodies task force. Report on obstetric antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev*. 2014;13:795-813.
9. Girardi G, Mackman N. Tissue factor in antiphospholipid antibody-induced pregnancy loss: a pro-inflammatory molecule. *Lupus*. 2008;17:931-6.
10. Redecha P, Tilley R, Tencati M, et al. Tissue factor: a link between neutrophil activation in antiphospholipid antibody-induced fetal injury. *Blood*. 2007;110:2423-31.
11. Aljotas-Reig J, Ferrer-Oliveras R, Ruffati A, et al. The European registry on obstetric antiphospholipid syndrome (EUROAPS): a survey of 247 consecutive cases. *Autoimmun Rev*. 2015;14:387-95.
12. Wong LF, Porter TF, de Jesús GR. Recurrent early pregnancy loss and antiphospholipid antibodies: where do we stand? *Lupus*. 2014;23(12): 1226-8.
13. Girardi G, Redecha P, Salmon JE. Heparin prevents antiphospholipid antibody-induced fetal loss by inhibiting complement activation.
14. Erkan D, Aguiar CL, Andrade D, et al. Autoimmun Rev. 14th international congress on antiphospholipid antibodies task force. Report on antiphospholipid syndrome treatment trends. *Autoimmun Rev*. 2014;13:685-96.
15. Andreoli L, Chighizola B, Banzato A, Pons-Estel GJ, de Jesús GR, Erkan D. Estimated frequency of antiphospholipid antibodies in patients with Pregnancy morbidity, stroke, myocardial infarction and deep vein thrombosis: a critical review of the literature. *Arthritis Car Res*. 2013;65(11):1869-73.
16. Green-top Guideline No. 37a: Thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium, reducing the risk. www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg37a.

6. Tromboembolism under graviditet – diagnostik och behandling

Margareta Nyman, Eva Östlund, Anna Hagman, Maria Revelj och Gisela Wegnelius

Under graviditet ökar frekvensen djup ventrombos (DVT) och lungemboli (LE). Risken för DVT ökar cirka tio gånger i samband med graviditet, där risken är dubbelt så stor i tredje trimestern jämfört med under första och andra trimestern [1]. Risken är dock störst de första sex veckorna efter förlossningen [2]. I Västeuropa är LE orsak till en mödramortalitet på 1-2 per 100 000 graviditeter [1-3]. Att trombosrisken ökar beror dels på förändringar i koagulationssystemet, dels på förlängsamt blodflöde i venerna, som påverkas av såväl progesteron som av minskat återflöde på grund av mekaniska hinder. Under graviditeten är det betydligt vanligare med bäckentrombos, ungefär 80 procent av tromboserna, jämfört med nio procent hos en icke-gravid population [4-6]. Vänstersidig ileofemoraltrombos är vanligast, 80 procent, vilket delvis sammanhänger med att vänster vena iliaca kan komprimeras av höger arteria iliaca och arteria ovarica [4, 5]. LE är vanligare i post partum-perioden, jämfört med under graviditet [7].

Kliniska symtom

Djup ventrombos

Proximala ventromboser ger andra symtom jämfört med perifera tromboser i vaderna. En bäckentrombos kan, innan den ger total avstängning, ge symtom i form av diffusa buk- och ryggsmärtor eller ischiasliknande smärta, samt håla och kan därför vara svår att diagnostisera [8]. Vid total ocklusion orsakar

femoralis/bäckentrombos svullnad av hela benet, ömhet i ljumsken eller nedre delen av buken och smärta vid belastning av benet. Feber och CRP-stegring förekommer inte så sällan, vilket ofta försvårar och fördröjer diagnosen.

Underbenstrombos ger i regel svullnad och ömhet i vaden. Ofta kan man känna en ökad konsistens över kärlsträngen och Homans tecken kan finnas. Varicer ger två till tre gånger ökad risk för DVT [8]. Proximala ventromboser, vilka är vanligast under graviditet, leder mer ofta till skador på venösa klaffar och ger venös insufficiens senare i livet och posttrombotiskt syndrom [9].

Lungemboli

Klassiska symtom vid en stor lungemboli är plötslig andnöd, synkope och smärta i bröstet. Högerkammerbelastningen kan leda till akut hjärtstillestånd och död. Mindre lungembolier kan orsaka diffusa symtom om de sitter långt ut i pleura, såsom andfåddhet och ibland smärta vid djupandning samt hosta. Hos gravida kvinnor med oklara symtom enligt ovan måste man ha diagnosen lungemboli i åtanke. Kvinnor med diagnosen pneumoni som ej tillfrisknar normalt skall också misstänkas ha lungemboli [10].

Laboratorieundersökningar

D-dimer går inte att använda för diagnos av venös tromboembolism (VTE) under graviditet till skillnad från hos icke-gravida. D-dimer

ökar till minst det dubbla på grund av fysiologiska förändringar under normal graviditet. Det finns idag otillräckligt med data för att säga att normal D-dimer utesluter trombos under graviditet. Leukocytos och stegring av CRP kan förekomma och behöver således inte bero på infektion.

Diagnostik

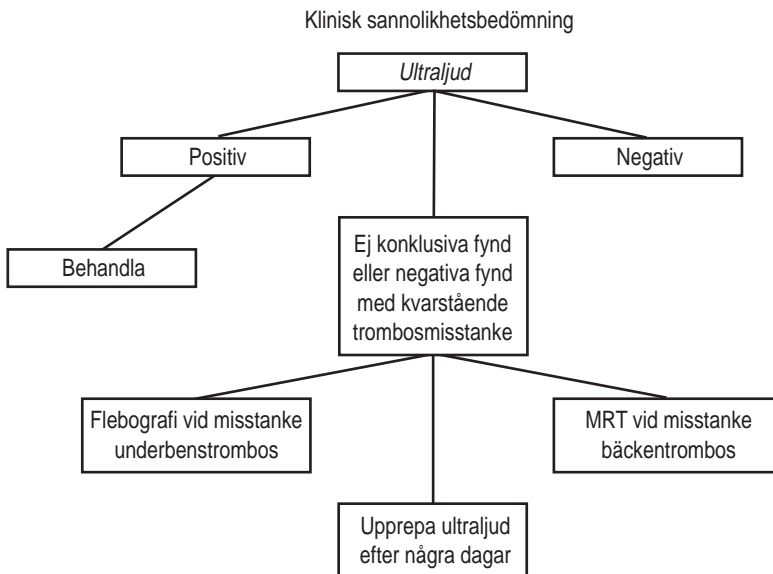
Det är viktigt att säkerställa diagnosen tromboembolism eftersom en fördröjning kan leda till en mer utbredd trombos, eventuellt med sequelae, och/eller lungemboli. Det är också viktigt att få en korrekt diagnos eftersom falskt positiv VTE-diagnos påverkar kommande graviditeter, val av preventivmedel (både för kvinnan själv och eventuella döttrar) samt postmenopausal östrogensubstitution. Riskbedömning i samband med andra situationer med risk för VTE ändras och kan leda till överbehandling [11].

Djup ventrombos

Vid klinisk misstanke på DVT krävs objektiv undersökning för diagnos. Ultraljudsundersökning är idag förstahandsmetod. Rekom-

mendation är att följa hela kärlet från vena poplitea hos gravida och även flöden i bäckenet [6, 11]. Diagnostik av trombos i vener distalt om vena poplitea är mindre säker med ultraljud. Vid oklart svar kan man komplettera med flebografi. Om negativt svar men stark misstanke påbörjas behandling och ny undersökning görs några dagar senare. Är misstanken svag kan man avstå behandling och enbart göra om ultraljudsundersökningen; om man har två negativa ultraljud kan man avskriva trombosdiagnosen. Vid ultraljudsundersökning av femoralis/bäckenkärl kan man ibland få ett falskt positivt fynd på grund av yttre kompression av kärlen i slutet av graviditeten. Därför skall patienten också undersökas i sidoläge [4]. Bäckentrombos kan konfirmeras med MR utan kontrast i andra och tredje trimestern för att undvika falskt positivt svar och också för att klarlägga övre begränsningen av trombos [6]. Jodhaltiga kontrastmedel kan påverka thyroidea såväl hos foster som hos moder. Risken förefaller dock liten. TSH bestäms numera på barnet i samband med PKU-test. Senare provtagning kan vara indicerad om modern fått jodkontrastmedel i nära anslutning till förlossningen. [12]

Figur 1. Diagnostik av djup ventrombos hos gravida.



Lungemboli

Cirkulatoriskt påverkad patient med misstänkt lungemboli skall kontrolleras avseende syrgasmättnad (POX) och/eller blodgasanalys. Hjärtultraljud och EKG görs med frågeställning högerkammerbelastning. Vid cirkulatoriskt stabil patient kan symtomatologin vara mycket okarakteristisk. Lungröntgen kan differentiera mot pneumoni, men oklar feber och förhöjt CRP kan förekomma både vid pneumoni och lungemboli.

Perfusions/ventilationsscintigrafi eller CT-thorax används för diagnostik av lungemboli. Lungscintigrafi har bättre diagnostiskt värde hos gravida än hos äldre patienter där eventuell hjärt/lungsjukdom kan påverka resultatet och försvåra bedömningen.

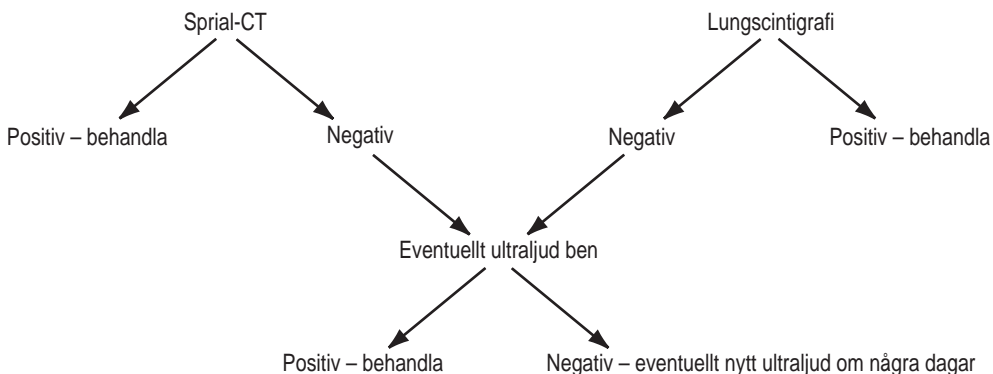
CT-thorax är den diagnostiska metod som är vanligast och kan användas hela dygnet. Man kan avvakta med objektiv diagnostik 1-2 dygn efter påbörjad behandling med LMH utan att riskera att kliniskt signifikanta lungembolier helt löses upp [12]. Stråldosen mot fostret är mindre vid CT än vid lungscintigrafi, men dosen mot moderns bröst är istället litet högre vid CT och påverkar risken för bröstcancer något [12, 13].

Små perifera lungembolier kan missas vid både CT och scintigrafi. Om embolismisstänke kvarstår kan det vara av värde att komplettera undersökningen med ultraljud av benen (figur 2).

Tabell 1. Stråldoser mSv (milli-Sievert) (enligt Statens Strålskyddsinstitut).

Undersökning	Effektiv dos till patienten	Fosterdos
Lungscintigrafi		
- enbart perfusion	1.5	0.2
- perfusion och ventilation	2.4	1
Lungröntgen	0.1	<0.1
Lungarteriografi	6.6	<0.1
CT thorax	7.5	<0.1
SpiralCT thorax	2.5	<0.1
CT ben hos gravida	0.8	<0.1
Flebografi, unilateralt (inklusive bäckenet)	3.5	3
Colon	10	10
Urografi	4	3
Ländrygggrad	1.8	2.5
Bäckenmätning	0.5	0.5
Naturlig bakgrundsbestrålning/år	1	0.7
Bentätthetsundersökning (helkropp)	0.01-0.3	
Mammografi	3.0	

Figur 2. Diagnostik av akut lungemboli hos gravida.



Sinustrombos

Detta tillstånd är ovanligt (1 per 10 000 gravida) och ger alltid huvudvärk som tilltar och ibland utöver detta diffusa kliniska symtom. Svår huvudvärk, illamående och medvetandeförändringar och även kramper förekommer. MR eller CT används för diagnostik. Det är synnerligen viktigt att diagnosen ställs tidigt eftersom det är hög mortalitet vid obehandlat tillstånd [14]. Sinustrombos ska handläggas i samråd med neurolog.

Vena ovarica trombos

Trombos i vena ovarica är ovanligt, det förekommer i 0,05-0,18 procent av graviditeter och drabbar höger vena ovarica i 90 procent av fallen. Riskfaktorer är kejsarsnitt, flerbörd och infektion. Någon enstaka gång kan det uppkomma efter opererat utomkvedshavandeskap. Preeklampsi förekommer i 15 procent av fallen. Symtomen är ofta diffusa med illamående, kräkningar och smärta till höger i buken, ibland en palpabel resistens, feber och leukocytos. Komplikation i form av utbredd trombos till vena cava och njurvenerna förekommer, liksom sepsis. Diagnos ställs med ultraljud och CT eller MR. Vid tecken till infektion skall bredspektrumantibiotika ges i minst 48 timmar tillsammans med trombosbehandling [15].

Behandling och utredning

Provtagning avseende trombofili bör göras före behandlingsstart. Följande analyser utförs: Protrombingenmutation och Faktor V mutation, fritt protein S och protein C, antitrombin, homocystein, lupus antikoagulans och kardiolin/beta2glykoprotein I antikroppar.

Om provtagning ej blivit utförd akut kan det göras i ett senare skede. Protein S är sänkt under graviditet och protein C kan öka något. Protein S kan minska till halva normalvärdet under graviditet [16]. Analys av lupus antikoagulans kan påverkas av heparin/LMH. Vid utbredd trombotisering kan antitrombin vara sänkt. Vid behov av kontroll av någon av ana-

lyserna görs detta tidigast tolv veckor efter graviditet.

Effekten av antikoagulantia kan påverkas av njur-och leverfunktionen varför dessa skall undersökas.

Heparin eller lågmolekylärt heparin är de antikoagulantia som används under graviditet eftersom dessa medel inte passerar placenta-barriären. Dikumarolpreparat (Waran) passerar placenta och kan orsaka missbildningar i tidig graviditet och blödningar hos fostret senare under graviditeten och skall därför undvikas [17]. Ofraktionerat heparin ges idag sällan till patienter med VTE. Det kan övervägas vid allvarlig lungemboli där trombolys kan bli aktuell eller vid vena cava trombos och sinustrombos [16]. Vid ökad blödningsbenägenhet eller där risk för kirurgi är överhängande, exempelvis i anslutning till partus, kan ofraktionerat heparin också vara ett alternativ. I övriga fall ges LMH. Fördelen med LMH är att risken för heparininducerad trombocytopeni och osteoporos är avsevärt lägre än med ofraktionerat heparin. LMH är betydligt enklare att administrera, men något mer svårstyrt utifrån anti-FXa värden jämfört med APTT.

Det behövs ofta 25-30 procent högre dos LMH under graviditet jämfört med behandling av icke-gravida. LMH bör monitoreras och anti-FXa skall ligga 0,2-0,6 IE/ml före injektion och 0,6-1,0 IE/ml tre timmar efter injektion. Doseringen är 125 IE/kg Fragmin eller 100 IE/kg Innohep och denna dos ska ges två gånger per dygn. Denna terapeutiska behandling med LMH ges under minst en månad. Därefter ges reducerad dos, så kallad högdosprofilax, under resten av graviditeten och minst sex veckor post partum. Högdosprofilax bör också ges två gånger dagligen i dos som ger mätbart anti-FXa hela dygnet; 0,1-0,2 IE/ml före injektion fram till förlossningen. Individuell behandlingsplan ska göras i slutet av graviditeten och inkludera perioden efter förlossningen. Reducering av LMH under partus, vanligen Fragmin 2500 IE x 2-3 fram till förlossningen. Första dosen post partum bör vara 2500-5000 IE Fragmin

och ges fyra till tolv timmar efter förlossningen utifrån den kliniska situationen. Därefter återgång till ordinarie doser.

Den totala behandlingstiden bör vara minst lika lång som hos icke-gravida. Dikumarolpreparat kan sättas in post partum, särskilt om längre behandlingstid planeras. Rekommendationen är att behandling med dikumarolpreparat inte påbörjas förrän tre-fyra veckor efter partus, då situationen är mer stabil. LMH x 2 ges parallellt med Waran i minst fem dagar.

Vid lungemboli med instabil hemodynamik eller trombos i vena cava rekommenderas sängläge ett dygn och därefter mobilisering. Övriga trombospatienter mobiliseras fritt.

Nya orala antikoagulantia (NOAK) skall inte användas under graviditet eller amning.

Behandling av trombos/lungemboli vid nära förestående förlossning

Om patienten får en VTE vid tiden för förlossningen kan intravenös behandling med ofraktionerat heparin ges med fördel, för enklare monitorering. Initialt eftersträvas APTT förlängning på 1,5-2,5 gånger normalvärdet vid kontroll sex timmar efter infusionens början. Under värkarbetet minskas dosen och heparindropp ges med mål att ha lätt förlängd APTT, 5-10 sekunder över normalgränsen. Vid VTE bör induktion undvikas de följande dygnen. APTT följs tätt, förslagsvis var sjätte timme under förlossningen.

Kirurgisk behandling

Vid bäckentrombos med cirkulationsstörning i extremitet övervägs trombektomi. Trombektomi med arteriovenös fistel har utförts under graviditet utan allvarliga komplikationer. Det finns inga kontrollerade studier som visar bättre resultat med kirurgi beträffande sena komplikationer än med enbart antikoagulantibehandling under graviditet [18].

Vena cava filter används mycket sällan i Sverige. Indikation för filter kan föreligga vid upprepade LE eller stor proximal trombos och vid samtidig kontraindikation till antikoagu-

lationsbehandling. En sådan situation kan till exempel vara inför akut operation eller vid förestående förlossning. Temporärt filter används i dessa situationer [19].

Trombolys

Trombolysbehandling skall ges vid hemodynamisk instabil lungemboli på samma indikation som till icke-gravida och då används rekombinant tissue plasminogen activator exempelvis t-PA (Actilyse). Trombolys ges vid sinustrombos också på samma indikation som hos icke-gravida och övervägs även vid infarkt. Det kan vara livräddande. Läkemedel för trombolysbehandling (Actilyse) passerar inte placenta. Det påverkar därför inte barnet och medför ingen risk för missbildningar, men det finns en ökad risk för ablatio placentae. Trombolys ger ökad blödningsbenägenhet framför allt om behandlingen sker vid eller inom tre-fyra veckor efter partus. Trombolys skall alltid ges i samråd med erfaren internmedicinsk kollega.

Lokalbehandling

Kompressionsstrumpa rekommenderas efter en DVT för att motverka och lindra symtom. När det gäller posttrombotiskt syndrom och recidiv så finns det idag inte starkt vetenskapligt stöd för kompressionsstrumpor. I en metaanalys från 2016 har det inte med säkerhet kunnat visas att stödstrumpor minskar risken för posttrombotiskt syndrom, då studierna inte är entydiga, men är utan biverkningar [20]. MABS™ eller TED™ kompressionsstrumpa rekommenderas vid behov och helst kompressionsstrumpa även på andra benet under graviditet. Strumporna provas ut individuellt efter mätning av vad- och ankelomfång. De tillverkas i olika klasser med olika tryck vid ankeln, mätt i mm Hg. Initialt används klass I strumpa. Efter en månad, då ödemet på benet minskat, görs ny måttagning för kompressionsstrumpa klass II.

Tabell 2. Kompressionsstrumpor, klassindelning och användningsområde.

Klass	Kompression mm Hg	Användningsområde
I	15-21	Första strumpa vid akut trombos. Trombosprofylax
II	23-35	En månad efter akut trombos. Lymfödem. Venös insufficiens
III	36-45	Enligt ovan vid svårare problem
IV	Mer än 50 mm	Total klaffinsufficiens. Elefantiasis.

Tromboflebiter

Utbredda eller migrerande tromboflebiter behandlas med terapeutiska doser LMH i fyra veckor, därefter individuell handläggning. Vid lokalisering nära perforantkärl eller proximalt görs ultraljudsundersökning för att utesluta DVT. Vid symtomfrihet och beroende på graviditetens längd kan man överväga att sätta ut behandlingen.

a) **Enstaka tromboflebit** i varikösa kärl som är < 10 cm lång eller kort tromboflebit efter venös infarkt kan under första trimestern behandlas lokalt med antiflogistika gel. Under tredje trimestern är NSAID kontraindicerat. Behandling kan då prövas med Hirudoidsalva. Vid utebliven förbättring behandlas med LMH enligt nedan.

b) **Alla andra**

Under graviditet ges subkutan behandling med LMH i fyra veckor. Vid upprepade tromboflebiter eller uttalade varicer fortsätter behandlingen därefter med LMH i normaldos under resten av graviditeten och under sex veckor post partum.

Vid terapivikt eller recidiv av tromboflebit övervägs förlängd LMH-behandling, koagulationsutredning, malignitetsutredning och konsultation av kärlkirurg.

Underbindning av vena saphena magna skall ej göras under graviditet.

Vid *försämring* uteslut DVT med ultraljud!

FAKTARUTA

Förekomst

- Trombosrisken är tiofaldigt ökad under graviditet och puerperium
- Bäckentrombos dominerar, majoriteten på vänster sida
- Lungemboli är vanligare post partum

Diagnos

Objektiv diagnostik är viktig

- Diagnostiken skall drivas extensivt
- Djup ventrombos:
 - Ultraljud
 - Flebografi vid osäker underbenstrombos
 - Magnetresonanstomografi vid osäkerhet om bäckentrombos föreligger och för bestämning av övre begränsning av bäckentrombos
- Lungemboli
 - CT thorax alternativt perfusions/ventilationsscintigrafi
 - Ekokardiografi vid allmänpåverkan och för differentialdiagnostik
- Provtagning för koagulationsutredning skall om möjligt utföras före insättande av behandling

Behandling

- Trombolys kan bli aktuellt vid stor lungemboli, vena cava trombos och sinustrombos. Överväg initial behandling med ofraktionerat heparin intravenöst i minst 24 tim, APTT förlängning på 1,5 – 2,5 gånger eftersträvas. LMH ges därefter med anti-FXa-aktivitet 0,6-1,0 IE/ml tre timmar efter injektion under minst en månad och till symtomförbättring; därefter högdosprofylax med anti-FXa aktivitet på 0,1-0,2 IE/ml före injektion fram till förlossningen.
- LMH kan ges direkt vid DVT och lungemboli med stabil hemodynamik.
- Initial behandlingsdos: Fragmin 125 IE/kg kroppsvikt x 2, Innohep 100 IE/kg kroppsvikt x 2. Anti-FXa-aktivitet eftersträvas 0,2-0,6 IE/ml före injektion och 0,6-1,0 IE/ml tre timmar efter injektion.
- Högdosprofylax med reducerade doser två gånger per dygn övervägs efter 4-6 veckors behandling. Anti-FXa-aktivitet eftersträvas 0,1-0,2 IE/ml före injektion.
- Reducering av LMH under förlossningsdygnet till Fragmin 2500 IE x 2-3.
- Total behandlingstid vanligen 6-12 månader, och alltid minst sex veckor post partum.
- Under påföljande graviditeter skall patienten ges trombosprofylax med LMH.
- Dikumarolpreparat rekommenderas inte under graviditet men kan ges post partum, vilket påbörjas 3-4 veckor efter partus. LMH ges parallellt i minst fem dagar.

NOAK ska inte användas under graviditet eller amning.

Referenser

1. Parunov, L.A., et al., Epidemiology of venous thromboembolism (VTE) associated with pregnancy. *Birth Defects Res C Embryo Today*, 2015. 105(3): p. 167-84.
2. Jacobsen, A.F., F.E. Skjeldestad, and P.M. Sandset, Incidence and risk patterns of venous thromboembolism in pregnancy and puerperium—a register-based case-control study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2008. 198(2): p. 233.e1-233.e7.
3. Wilkinson, H., Saving mothers' lives. Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. *Bjog*, 2011. 118(11): p. 1402-3; discussion 1403-4.
4. Chan, W.S., F.A. Spencer, and J.S. Ginsberg, Anatomic distribution of deep vein thrombosis in pregnancy. *Cmaj*, 2010. 182(7): p. 657-60.
5. Ginsberg, J.S., et al., Venous thrombosis during pregnancy: leg and trimester of presentation. *Thromb Haemost*, 1992. 67(5): p. 519-20.
6. Torkzad, M.R., et al., Magnetic resonance imaging and ultrasonography in diagnosis of pelvic vein thrombosis during pregnancy. *Thrombosis Research*, 2010. 126(2): p. 107-112.
7. Sultan, A.A., et al., Risk of first venous thromboembolism in and around pregnancy: a population-based cohort study. *British Journal of Haematology*, 2012. 156(3): p. 366-373.
8. Franco Moreno, A.I., et al., A risk score for prediction of recurrence in patients with unprovoked venous thromboembolism (DAMOVES). *Eur J Intern Med*, 2016. 29: p. 59-64.
9. Skuterud Wik, H., A. Flem Jacobsen, and P. Morten Sandset, Long-term outcome after pregnancy-related venous thrombosis. *Thromb Res*, 2015. 135 Suppl 1: p. S1-4.
10. James, A.H., Venous thromboembolism in pregnancy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009. 29(3): p. 326-31.
11. Nijkeuter, M., J.S. Ginsberg, and M.V. Huisman, Diagnosis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy: a systematic review. *J Thromb Haemost*, 2006. 4(3): p. 496-500.
12. Nyman, U., Diagnostik av lungemboli hos gravida. *Läkartidningen*, 2010. 107(15): p. 989-994.
13. Remy-Jardin, M. and J. Remy, Spiral CT Angiography of the Pulmonary Circulation. *Radiology*, 1999. 212(3): p. 615-636.
14. Coutinho, J.M., S.M. Zuurbier, and J. Stam, Declining mortality in cerebral venous thrombosis: a systematic review. *Stroke*, 2014. 45(5): p. 1338-41.
15. Virmani, V., et al., Ultrasound, computed tomography, and magnetic resonance imaging of ovarian vein thrombosis in obstetrical and nonobstetrical patients. *Can Assoc Radiol J*, 2012. 63(2): p. 109-18.
16. Kjellberg, U., et al., APC resistance and other haemostatic variables during pregnancy and puerperium. *Thromb Haemost*, 1999. 81(4): p. 527-31.
17. van Driel, D., et al., Teratogen update: fetal effects after in utero exposure to coumarins overview of cases, follow-up findings, and pathogenesis. *Teratology*, 2002. 66(3): p. 127-40.
18. Törnren, S., et al., The long-term outcome of proximal vein thrombosis during pregnancy is not improved by the addition of surgical thrombectomy to anticoagulant treatment. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 1996. 12(1): p. 31-36.
19. Bates, S.M., Treatment and prophylaxis of venous thromboembolism during pregnancy. *Thrombosis Research*, 2002. 108(2-3): p. 97-106.
20. Burgstaller, J.M., et al., Efficacy of compression stockings in preventing post-thrombotic syndrome in patients with deep venous thrombosis: a systematic review and metaanalysis. *Vasa*, 2016. 45(2): p. 141-7.

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 resulterat 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 självbegränsande 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 hemostasrubbning på grund av ablatio placentae 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 endotelcellsdisfunktion och genom skador på endotel sker en aktivering av trombocyter och koagulation (2,9). Därvid orsakas en låggradig 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 placentae (10).

Vid preeklampsi med koagulationsrubbningar 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 periportalt. 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 hemostasrubbning 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 hemostasrubbning 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 mortaliteten

reduceras till omkring 25 procent. Ingen generell DIC ses initialt, men kan tillstå. Etiologin till detta tillstånd är brist på enzymet ADAMTS 13 och då förekomst av stora von Willebrand monomerer. Det förekommer både förvärdad 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 förvärdad 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 cytotatika. Hereditär och förvärdad TTP kan förekomma. Förvärdad TTP kan recidivera.

Diagnostik av förvärdad hemostasrubbning

Följande laboratorieanalyser rekommenderas vid misstanke på förvärdad hemostasrubbning: 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 trombocytantalet 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 hemostasrubbningsen. Vid mycket allvarliga komplikationer kan det vara värdefullt att analysera även andra än ovan nämnda koagulations- och fibrinolysvariabler. Koagulationsspecialist kontaktas vid dessa tillstånd.

Faktabeskrivning 3 visar lägsta normala nivå av koagulationsanalyser under sista trimestern, vid normal graviditet och lägsta nivåer som behövs för adekvat hemostas. Hemostasrubbningsen ökar med antal påverkade parametrar. Det kan vara svårt att tolka resultat och kontakt rekommenderas med koagulationsspecialist vid svåra tillstånd.

Behandling av förvävad hemostasrubbningsen 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 koagulationsrubbningsen 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 hemostasrubbningsen 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 förvävad koagulationsrubbningsen 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 20-30 x 10⁹/L.

Vid trombocytantal mindre än 50 x 10⁹/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 trombocytopatier, vid behandling med ASA, NSAID eller Dextran, njur- och leverinsufficiens. Svår trombocytopeni medför en försämrad effekt av desmopressin. Den antidiuretiska effekten av desmopressin är viktig 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 lever-skador, 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 hemostasrubbningar 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 hemostasrubbningar

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 förlossning.
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, Mastrolia 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 Pract 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.

8. Stor post partumblödning

Lars Thurn, Gustaf Biasoletto och Monica Lilja

Stor post partumblödning kan vara en livshotande komplikation till både vaginal förlossning och sectio. Ur ett globalt perspektiv är det en av de vanligaste orsakerna till maternell mortalitet och morbiditet. I världen avlider över 500 000 kvinnor varje år i samband med graviditet och förlossning varav en fjärdedel orsakas av blödning (WHO). I Sverige och andra höginkomstländer är mödrarmortaliteten vid denna komplikation 1 per 100 000 jämfört med i vissa utvecklingsländer där mortaliteten uppges vara ända upp till 22 per 1000 förlossningar (1-3). I höginkomstländer är post partumblödning tillsammans med tromboembolism och hypertension en av de tre vanligaste direkta orsakerna till maternell död (4). Under de senaste åren har en ökad incidens av post partumblödning rapporterats från vissa höginkomstländer, vilket inte kunnat förklaras av ålder eller sectiofrekvens (5).

Den totala blödningsmängd som rapporteras vid en förlossning i Sverige är den blödning som uppmäts direkt vid partus och fram till placentas avgång tillsammans med den blödning som registreras under de nästkommande två timmarna.

Post partumblödning indelning:

Primär blödning: Onormal blödning inom 24 timmar post partum.

Sekundär blödning: Onormal blödning efter 24 timmar och upp till sex (till tolv) veckor post partum.

Enligt WHO är en post partumblödning en blodförlust på 500 ml eller mer. Enligt diagnosklassifikation ICD10 registreras i Sverige enbart post partumblödningar över 1000 ml.

Onormal blödning mer än 1000 ml förekommer i 1-15 procent av alla förlossningar (6). En blodförlust över 1000 ml är fysiologiskt signifikant och kan påverka hemodynamiken (7), men i höginkomstländer klarar de flesta kvinnor en sådan blödning utan speciella åtgärder. Hos nyförlösta kvinnor med anemi, hjärtsjukdom, dehydrering, svår preeklampsi eller annat tillstånd som negativt påverkar hemodynamiken kan även en mindre blödningsmängd vara betydelsefull och kräva aktiva åtgärder.

Fysiologi

Den ökade blodvolymen och hyperkoagabiliteten som normalt uppstår under graviditeten bidrar till den gravida kvinnans förmåga att hantera de blödningar som uppstår i samband med förlossning. Under graviditeten ökar blodvolymen med 40-50 procent på grund av en ökning av framförallt plasmavolymen. Erytrocytmängden ökar endast med 20 procent och en fysiologisk sänkning av Hb-värdet uppstår. Den totala blodvolymen hos en gravid kvinna kan skattas till 8,5-9 procent av vikten i kg (8). Vid kraftig övervikt överskattas dock blodvolymen genom denna beräkning.

I slutet av graviditeten är blodflödet till uterus och placenta 600-700 ml/min. Blödningen från uterus är huvudsakligen arteriell och det leder snabbt till stora förluster i frånvaro av normal uteruskontraktion och hemostas. Ohämmad blödning i fem minuter kan innebära en blodförlust på 3,5 L. En blödning betraktas som livshotande när den överstiger

40 procent av beräknad blodvolym (9), vilket förekommer i ca 0,3 procent av alla förlossningar (7,10). Jämfört med en icke-gravid kvinna tolererar en kvinna i samband med förlossning en större blodförlust innan blodtryck och puls påverkas, men när detta väl inträffar kan tillståndet snabbt övergå till cirkulatorisk svikt och chock. En sänkning av det systoliska blodtrycket ses ibland först efter en blodförlust motsvarande 25-30 procent av den totala blodvolymen. Vid komplikation ligger ofta den nyförlösta kvinnan med benen i benstöd, vilket också försenar kliniska tecken på hypovolemi. Ofta underskattas blödningsmängden vid vaginal blödning, men vid sectio har en överskattning av blödningsmängden istället rapporterats (11-13).

Primär post partumblödning

Etiologi

Riskfaktorer för stor post partumblödning kan uppdelas i antenatalt kända och de som uppstår vid förlossningen. En sammanfattning av dessa ges i Faktaruta 1 (4, 14, 15).

Orsaker till primär post partumblödning sammanfattas ofta med 4 T enligt Tone, Trauma, Tissue och Thrombin, se Tabell 1 (SOG Canada 2002).

Tabell 1. Orsaker och fördelning av postpartumblödning enligt 4T.

	Orsak	Fördelning
Tone	Atoni	50 – 80 procent
Trauma	Förlossningsskador Hematom Uterusruptur Uterusinversion	15 – 35 procent
Tissue	Placentarettention Placenta previa Placenta accreta	10 procent
Thrombin	Koagulationsrubbing	1 procent

Uterusatoni

Uterusatoni är den absolut vanligaste orsaken till post partumblödning.

Korsande muskelfibrer i myometriet, så kal-

lade naturliga ligaturer, kontraheras i olika grad och riktning efter förlossning, vilket aktivt komprimerar de blodkärl som försörjt placenta. De vanligaste orsakerna till uterusatoni sammanfattas i Tabell 2.

Ablatio placentae orsakar i första hand en antenatal blödning, men är även associerat med en efterföljande uterusatoni. I extremfallet pressas blodet från det retroplacentära rummet in i myometriet och skadar muskelfibrerna, så kallad Couvelaire uterus.

Tabell 2. Vanligaste orsaker till uterusatoni.

1. Uttänt livmoder: Flerbörd, makrosomi, polyhydramnios och vissa fostermisbildningar
2. Sekundär värksvaghet, förlängt utdrivningsskede speciellt i samband med oxytocinstimulering
3. Multipara: mer än III-para
4. Infektion: chorioamnionit, septikemi
5. Anatomiska strukturella förhållanden: myom, uterus-misbildningar, placenta previa
6. Ablatio placentae och uterusinversion
7. Hypotermi
8. Läkemedelspåverkan. Betamimetika, isofluran, magnesiumsulfat, nifedipin och NSAID

Uterusruptur

Total uterusruptur som involverar hela uterusväggen inklusive serosan rapporteras i 0,06 procent av alla graviditeter (16). Risken ökar efter tidigare sectio eller annan uteruskirurgi, speciellt vid induktion med prostaglandiner. Efter ett tidigare sectio är risken 0,35-0,68 procent (17). Omkring en tredjedel av kvinnorna utvecklar cirkulatorisk svikt med tecken på hypovolemisk chock (18).

Uterusinversion

Total eller partiell uterusinversion är en sällsynt men allvarlig komplikation vid förlossning. Tillståndet orsakar ofta riklig blödning (94 procent) och kan utlösa kraftig vaso-vagal reaktion med cirkulatorisk chock (40 procent) (19). Det är viktigt med snabb reponering. Det anses att aktiv lösning av placenta innan reponering orsakar mer blödning och försämrad hemodynamik.

Placenta previa och placenta accreta/increta

Förekomst av placenta previa har ökat troligen till största delen beroende på en högre andel kejsarsnitt, högre maternell ålder och ökad andel IVF-graviditeter. Nullipara med placenta previa har en risk för accreta på en till tre procent. I USA uppges incidensen av accreta vara mellan 1 per 2500 till 1 per 533 förlossningar (20). I Sverige uppges incidensen av invasiv placenta vara 3,4 per 10 000 förlossningar (21). Risken för accreta ökar efter varje sectio även om placenta inte ligger över den tidigare hysterotomin. Risken är fem gånger högre om placenta ligger över hysterotomin. Vid samtidig previa och tidigare sectio ökar risken för invasiv placenta dramatiskt till 880 per 10000 förlossningar (21). Placenta previa med eller utan accreta är idag den vanligaste indikationen och står för 45 procent av alla peripartala hysterektomier (22). Invasiv placenta kan indelas i olika stadier, accreta (80 procent) med ytlig inväxt i myometriet, increta (15 procent) med djupinväxt av trofoblastvävnad i myometriet och percreta (5 procent) med växt av trofoblastvävnad genom hela myometriet med överväxt på närliggande organ som urinblåsa och tarm. Ofta används bara indelningen placenta accreta och percreta. Diagnos ställs med ultraljud och färgdoppler samt för att avgöra djupinväxt rekommenderas MR. Det är en stor fördel att diagnostisera invasiv placenta prepartalt. Idag diagnostiseras endast cirka 30 procent av fall med invasiv placenta i de nordiska länderna (21). Vid misstanke på placenta accreta planeras elektivt sectio och patienten informeras om risken för hysterektomi. Förlossningen planeras av ett multidisciplinärt team bestående av operativt erfaren obstetiker, kärlkirurg, urolog, anestesilog, radiolog och koagulationsspecialist. I förberedelsen inför sectio övervägs uretärkatetrar, preoperativt inlagda katetrar i arteria iliaca-uterina med möjlighet till radiologisk intervention och eventuellt cellsalvage (se senare i detta kapitel). Vid sectio är det viktigt att undvika incision i placenta, vilket oftast innebär

fundusincision. Om inte placenta lossnar spontant eller lätt efter ett kort drag i navelsträngen rekommenderas att denna kvarlämnas i uterus. Den fortsatta handläggningen kan bestå av partiell resektion av uterusväggen eller total hysterektomi med placenta in utero (23). Även konservativ behandling med kvarlämnande av både placenta och uterus och eventuell efterföljande behandling med Metotrexat och embolisering har prövats. Risk för efterföljande komplikationer i form av smärtor, blödning och allvarlig infektion har rapporterats. Hysterektomi får i dessa fall ofta utföras i ett senare skede.

Profylax mot stor post partumblödning

Före partus

Redan på MVC tillfrågas den gravida kvinnan om blödningsbenägenhet. Vid anamnes på blödningsbenägenhet eller tidigare onormal post partumblödning utreds detta i god tid före beräknad partus. Risken för recidiv av stor post partumblödning är åtta till tio procent (24). Obehandlad hypothyreos medför en ökad risk för förvärvad brist på von Willebrand faktor och post partumblödning (25). För utredning se Faktaruta 2. Vid hemostasrubbningar följs kvinnans hemostas under graviditeten beroende på avvikelse vid utredning och behandlingsplan för åtgärder vid blödning och förlossning görs tidigt i graviditeten. Hemostasen optimeras före partus.

Vid tidigare sectio och lågt sittande placenta i aktuell graviditet skall riskbedömning för invasiv placenta göras.

Vid obstetriska komplikationer

Vid obstetriska komplikationer med hemostasrubbningar, till exempel HELLP, är det viktigt att om möjligt korrigerar hemostasrubbningen före partus eftersom själva förlossningen ytterligare aktiverar hemostasen och ökar konsumtionen av koagulationsfaktorer och trombocyter.

Vid partus

Aktiv handläggning av förlossningens tredje skede minskar blödning och innebär behandling med läkemedel som kontraherar uterus direkt efter att barnet framfötts, kontrollerat drag i navelsträngen, tidig avnavling samt där- efter tryck mot uterus (6). Detta har rapporterats minska andelen blödningar mer än 500 ml med 60 procent jämfört med expektativ handläggning. Blödningar överstigande 1000 ml minskade med 20 procent. Tidig avnavling är omdiskuterat och görs inte idag på många kliniker på grund av risk för anemi och minskade järndepåer hos barnet (26-28).

Behandling med enbart oxytocin (Syntocinon) vid aktiv handläggning minskar risken för blödning mer än 500 ml med 40 procent (29). Om inte sekundär värksvagheter och stimulering med oxytocin har förekommit under förlossningen har oxytocin bättre eller lika god profylaktisk effekt som metylergometrin (Methergin) eller misoprostol (Cytotec), samt rapporteras ge minst biverkningar (30).

Åtgärder vid stor post partumblödning

Första timmens åtgärder (the golden hour) spelar stor roll för prognosen vid post partumblödning.

Omedelbara åtgärder

Barnmorskan bedömer blödningsmängd och kvinnans tillstånd inkluderande blodtryck, puls, och allmäntillstånd. Obstetriker och anestesilog larmas vid snabb onormal blödning eller tecken på allmän påverkan hos den nyförlösta kvinnan. Aortakompression kan vara livräddande. I Faktaruta 3 redogörs för dessa omedelbara initiala åtgärder. När orsaken till blödningen diagnostiserats vidtar medicinska och eventuella kirurgiska åtgärder. Flertalet av nedanstående åtgärder sker samtidigt men tas här upp i separata stycken.

För algoritm för handläggning och protokoll vid stor post partumblödning se sidan 73.

Medicinska åtgärder

Nedan anges läkemedel vid atoni samt fibrinolyshämmare. Övriga läkemedel tas upp under rubriken behandling av hemostasrubbingar vid stor blödning.

Oxytocin (Syntocinon) är förstahandsmedel vid atonisk post partumblödning och ger rytmiska kontraktioner av framförallt den övre delen av uterus (31). Halveringstiden är fyra minuter. Rekommenderad dos är 8,3 µg som långsam bolusinjektion eller 8,3-16,6 µg intramuskulärt eller som infusion i 100 ml NaCl. Vid behov av ytterligare oxytocin ges 49,8-66,4 µg som infusion i 500 ml NaCl med hastigheten 120 ml/h. Oxytocin har en antidiuretisk effekt.

Vid oxytocin, som intravenös bolusdos, har tecken på myokardischemi med ST-påverkan på EKG noterats (2, 32). 16,6 µg oxytocin intavenöst som bolusdos sänker medelartärblodtrycket med cirka 30 mmHg. Oxytocin skall därför ges med försiktighet som infusion till instabila patienter med lågt systoliskt blodtryck och hypovolemi.

Oxytocin skall om möjligt undvikas vid hjärtsjukdom och om nödvändigt alltid ges som infusion.

Metylergometrin (Methergin) stimulerar hela uterus till en ihållande kontraktion. Halveringstiden är 3,4 timmar (medel) och rekommenderad dos är 0,2 mg intravenöst eller intramuskulärt. Denna dos kan vid behov upprepas efter två timmar och maximalt fyra gånger (33).

Kontraindikationer: Svår preeklampsi, hypertoni, lever och njurskador.

Karboprost (Prostinfenem) är ett prostaglandin F2alfa-preparat, som kontraherar hela uterus. Prostinfenem ges när inte oxytocin och metylergometrin ger tillräcklig effekt. Rekommenderad dos är 0,25 mg intramuskulärt. Detta kan upprepas fem gånger med 20 minuters intervall.

Kontraindikation: Astma, kan orsaka svår bronkospasm.

Misoprostol (Cytotec) är ett prostaglandin E1-preparat. Det är mindre effektivt än oxy-

tocin och metylergometrin vid post partumblödning (1). Bästa effektiva dos och administrationssätt är oklart. Misoprostol i kombination med oxytocin som profylax har inte visat på minskad risk för post partumblödning. Sublingual tillförsel ger snabbare men kortare effekt än rektal/vaginal administration. Under narkos kan misoprostol ges rektalt. Rekommenderad dos är 600-1000 µg och kan upprepas efter två tim.

Kontraindikation: Allergi mot misoprostol.

Tranexamsyra (Cyklokapron) är en syntetisk serinproteasinhibitor som kompetitivt hämmar aktivering av plasminogen och förhindrar att plasmin bildas. Tranexamsyra dämpar den oftast ökade fibrinolysen men ökar inte risken för tromboembolism. FDP (fibrin nedbrytningsprodukter) vid fibrinolys försämrar kontraktiliteten i myometriet. Tranexamsyra ges som en dos redan innan andra transfusioner påbörjats.

Rekommenderad dos är 2 gram (20 ml 100 mg/ml) långsamt intravenöst 1 ml/minut.

Vid kvarstående diffus blödning efter substitution med blod och plasmaprodukter kan dosen upprepas alternativt infusion ges (kontakta koagulationsspecialist).

Vid snabb intravenös tillförsel förekommer blodtrycksfall och illamående.

Kontraindikationer: Blödning i urinvägar; försiktighet vid mikrotrombotiskt syndrom och disseminerad intravasal koagulation (DIC).

Kirurgiska åtgärder

Vid fortsatt onormal blödning post partum trots initial handläggning och adekvat administration av läkemedel enligt ovan är nästa steg kirurgiska åtgärder. Skillnaderna i behandlingsframgång mellan de olika metoderna är inte stora. Totalt finns vid denna rapport 46 publicerade studier med minst fem inkluderade fall. Metodernas genomsnittliga framgång att häva blödningen och undvika hysterektomi varierar mellan 84,0- 91,7 procent (Tabell 3) (34). Ballongtamponad är den minst invasiva metoden och kräver mindre resurser än de övriga och bör av den anledningen komma först.

Tabell 3. Undvikande av hysterektomi vid kirurgiska åtgärder i samband med post partumblödningar.

Metod	Akkumulerat medelvärde procent	Min-max, procent
Arteriell embolisering	90.7	85.7-94.0
Ballongtamponad	84.0	77.5-88.8
Kompressionssuturer	91.7	84.9-95.5
Kärlligaturer (devaskularisering)	84.6	81.2-87.5

Manuell placentalösning och suturering

Vid kvarsittande placenta och blödning utförs manuell placentalösning.

Vid fortsatt blödning efter placentaavgång kan kvarsittande placenta-rester eller stora koagler spänna ut uterus och försämra kontraktionen. Manuell exploration av uterus måste då utföras. Ultraljud kan ibland vara behjälpligt för att påvisa vävnadsrester vid dessa misstankar, men kan inte säkert utesluta placenta-rest.

Vaginalrift och cervixrift sutureras. Vid diffus blödning eller mindre rift kan tamponad med adrenalinslösning användas.

Ballongtamponad

Vid atoni och utebliven effekt av bimanuell uterus-kompression och administrering av läkemedel kan uterus tamponeras. Detta åstadkoms genom olika intrauterina ballongkate-trar eller genom att packa uterus med varma sterila dukar. Med en kateterballong kan uterus snabbt tamponeras även utan narkos. BakriTM-, Sengstaken-BlakemoreTM- och RuschTM-katetrarna har använts i olika studier med gott resultat (35).

Katetern appliceras antingen via vagina eller via uterus vid sectio (31). Hela ballongen ska passera cervix vid införande via vagina och ballongen fylls därefter med kroppsvarm koksaltlösning upp till ca 500 ml. Katetern kan sitta intrauterint i maximalt 24 timmar. Under denna tid ges uterotonika och antibiotikaprofylax rekommenderas.

För att undvika att ballongen åker ut för tidigt skall en vaginaltamponad läggas.

”Tamponade test” (36) identifierar snabbt

de patienter som behöver laparotomas vid svår post partumblödning. Patient med utebliven snabb normalisering av blödning trots adekvat medicinsk behandling och intrauterint applicerad ballongkateter behöver laparotomas.

Bakri™ katetern har även kombinerats med kompressionssuturer av uterus (37) så kallad sandwich teknik. Rekommenderad fyllnadsvolym är då 100-200 ml och att katetern tas bort redan efter tio till tolv timmar.

Packning av uterus med sterila varma dukar tar längre tid, är mer smärtsamt och kan dölja ytterligare blödning längre upp i uterus. En kateter med fylld ballong döljer inte fortsatt blödning. Vid borttagning av dukarna krävs oftast att patienten är sövd eller får annan effektiv smärtlindring, vilket inte behövs vid ballongkateter.

Laparotomi och kompressionssuturer

I samband med laparotomi utförs aortakompression och enligt klinisk erfarenhet kan en gummislang temporärt runt cervix strypa blodtillflödet till uterus och ge tid för mer

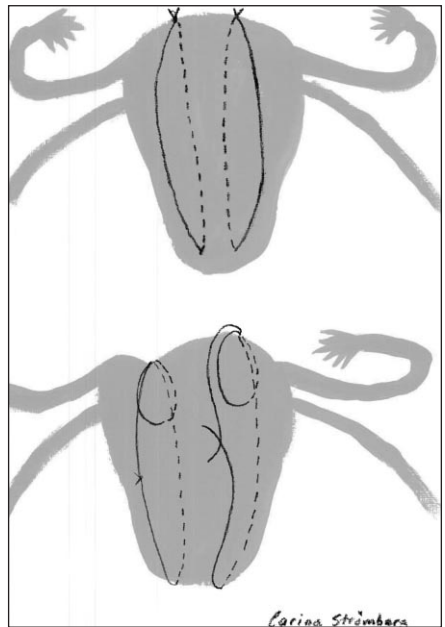
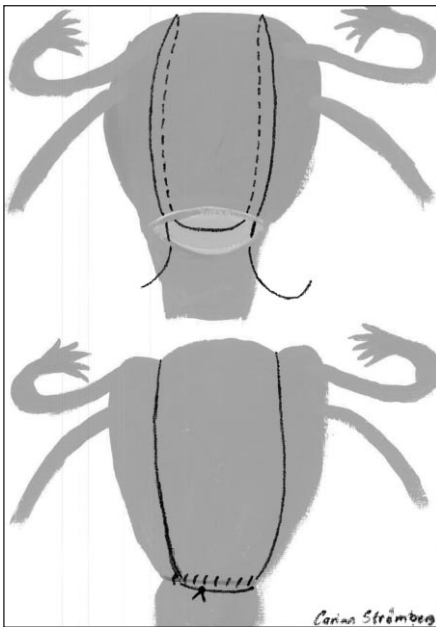
permanenta åtgärder. Christopher B Lynch var den förste som rapporterade fortlöpande sutur på uterus för att erhålla kontinuerlig kompression, se Figur 1 (38). Det finns ett antal beskrivna varianter på kompressionssuturer och därigenom har enligt en sammanställning från 2007 hysterektomi kunnat undvikas i 82 procent (39).

Modifieringar på Lynchsuturen har beskrivits där Hayman är en förenklad variant som inte förutsätter att hysterotomi gjorts och som beskrivits lika effektiv (högra bilden i Figur 1) (40).

Cho beskrev multipla square suturer (41) och Marasinghe en variant som förhindrar att suturen glider av fundus och komprimerar den anteriora väggen mot den posteriora med en genomgripande sutur i fundusområdet (42).

Pyometra, synekier och Ashermans syndrom har rapporterats vid square suturer (43) och nekroser samt suturerosioner vid B-Lynch suturer (44). Dock har efterföljande lyckade graviditeter rapporterats i flera studier av dem som behandlats med kompressionssutur (39, 45).

Figur 1. Beskrivning av B-Lynchsuturen



Jämförande studier mellan val av suturteknik och typ av suturmaterial saknas.

Arbetsgruppen för denna rapport rekommenderar att man på respektive klinik väljer en av dessa olika kompressionsuturer som man i övningsituationer lär ut till kolleger och ser till att alla blir förtrogna med.

Radiologisk intervention

Genom profylaktisk ballongockkludering av kärl eller akut selektiv embolisering av arteria uterina kan blödningar behandlas (34, 46, 47). Det är viktigt att kärlligaturer inte görs före en radiologisk intervention.

Uppföljning av patienter med arteriell embolisering vid post partumblödning har inte visat på någon påverkan på fertiliteten. Allvarliga sällsynta komplikationer är ischemiska skador på urinblåsa och glutealmuskel. Bäckeninfection har också rapporterats (48).

Kärlligaturer

Kärlligaturer kan övervägas vid utebliven effekt av kompressionsuturer och om radiologisk intervention inte är möjlig. Arteria uterina står för 90 procent av blodtillförseln till uterus medan arteria ovarica står för resterande 10 procent. Genom att stegvis ligera både arteria uterina och eventuellt arteria ovarica bilateralt har man rapporterat mycket god blödningskontroll (49, 50). Ligerings av arteria iliaca interna uppges ge blödningskontroll i 40-60 procent och är ett mer komplicerat ingrepp med risk för skada på vena iliaca, arteria iliaca externa och uretär (51). Detta bör därför endast utföras av operatör med vana av bäcken- och kärllkirurgi.

Hysterektomi

Hysterektomi måste tidigt övervägas om inte övriga åtgärder haft effekt.

Det är viktigt att, om möjligt, ha normaliserat - förbättrat hemostasen innan hysterektomi påbörjas.

Vid atoni utförs subtotal hysterektomi medan man vid accreta eller previa måste över-

våga total hysterektomi även om detta innebär större komplikationsrisk. Hysterektomi post partum förekommer vid 0,2-1,4 per 1000 förlossningar och är vanligare i samband med sectio (16, 20).

Bukpackning och chockbyxa

Bukpackning görs när inga andra åtgärder får stopp på blödningen eller inför transport till annat sjukhus eller röntgen för embolisering. Vid behov av längre transport av dessa blödande patienter kan chockbyxa användas för att kraftigt minska blödningen.

Lokala hemostatika vid diffus blödning

Diffus blödning i lilla bäckenet trots normalisering av hemostasen kan bero på en ökad lokal fibrinolys. Det finns idag lokala medel att applicera för att erhålla lokal hemostas, till exempel oxiderad cellulosaavväv (Surgicel), koagulationsfaktorbaserade preparat som Tisseel eller Floseal och Tachoseal, som är en kombination av koagulationsfaktorer och koagulationsaktiverande gelatin.

Transfusionsbehandling vid stora blödningar

De vätskor som ges skall vara kroppstempererade för att undvika nedkyllning, vilket negativt påverkar de flesta enzymssystem i kroppen inklusive koagulationen och effekten av rFVIIa (Novoseven). Det finns för- och nackdelar med både kristalloida lösningar och kolloider. Det viktiga är snabb volymsättning av blodförlusten (52). Vid preeklampsi begränsas tillförseln av stora mängder kristalloida lösningar (max 2000 ml) och istället ersätts med blodprodukter.

Vid blödning post partum mer än 1,5-2 L behövs substitution med blod, plasma och så småningom trombocyter. Studier har visat att tillförsel av erytrocyter:plasma:trombocyter i ett förhållande 4:4:1 förbättrar resultatet vid stor blödning (53).

Redan ett Hb under 90 g/L innebär en kraftigt försämring av koagulationsförmågan

delvis beroende på att trombocyter inte når endotelväggen på normalt sätt. Erythrocyter medverkar till att trombocyterna inte cirkulerar centralt i blodbanan.

Blod och plasmaprodukter skall ges samtidigt för att snabbt höja halten av faktorer i blodet. Samtidigt måste acidosis korrigeras till pH mer än 7,2 och patienten ska hållas varm med en temperatur på mer än 36°C.

Tromboelastografi (TEG eller Rotem) är viskoelastiska metoder som visar koagulation, delvis trombocytfunktion och fibrinolys inom 10-20 minuter se Kapitel 7. Metoden visar dock inte trombocyternas adhesion till endotel. En eventuell farmakologisk påverkan på trombocyterna vid behandling med exempelvis ASA eller andra trombocythämmare kan inte detekteras med dessa metoder. Flera studier framförallt vid lever- och thoraxkirurgi har visat att användandet av TEG/Rotem minskar behov av transfusion vid stora blödningar (54). Erfarenheterna av metoden i samband med post partumblödningar är begränsade. Metoden kan i framtiden bli ett viktigt verktyg för att mäta hemostas snabbt nära patienten vid stora blödningar.

Behandling av hemostasrubbingar

Vanligaste anledningen till hemostasrubbing vid stor post partumblödning är konsumtion av koagulationsfaktorer och trombocyter samt utspädning vid volymsubstitution med kristalloida lösningar.

Allvarliga obstetriska komplikationer som ablatio placentae, HELLP, fostervattenemboli eller septikemi kompliceras också snabbt av DIC. Detta innebär en ökad generell intravasal fibrinbildning som resulterar i organdysfunktion samtidigt med blödningar på grund av brist på trombocyter, koagulationsfaktorer och en ökad fibrinolys.

Fibrinogen (Riastap) är idag virusinaktiverat och studier har visat att fibrinogen troligtvis är viktigare än trombocytantal vid stora blödningar. Ett rekombinant fibrinogen är under utveckling. Vid flera obstetriska komplikationer sker en snabb konsumtion och ned-

brytning av fibrinogen, faktor V och faktor VIII genom plasmin. Studier har visat att tillgång till fibrinogen kan vara avgörande för resultatet vid behandling av blödningskomplikationer, varför fibrinogen ska finnas lätt tillgängligt för alla förlossningsavdelningar.

Rekommenderad initial dos vid pågående stor blödning är 4 g intravenöst, vilken kan upprepas vid behov.

rFVIIa (NovoSeven) är en rekombinant form av aktiverad faktor VII, vars indikation är för behandling av blödning eller vid kirurgi hos patient med hemofili med antikroppar mot koagulationsfaktorer (VIII, IX), medfödd brist på FVII eller Glanzmanns trombasteni. rFVIIa har under de senaste åren även använts utanför dessa godkända indikationer vid svårbehandlade kirurgiska och obstetriska blödningar. rFVIIa verkar lokalt där en kärlskada uppstått och kommer då i kontakt med vävnadsfaktor (TF) och aktiverade trombocyter.

Komplexet FVII-TF aktiverar FIX och FX vilket i sin tur startar koagulationskaskaden. De nivåer av rFVII som uppnås vid behandling aktiverar dessutom direkt FX på ytan av aktiverade trombocyter oberoende av TF, FVIII och FIX.

Behandlingen är idag mycket dyr men även multitransfusioner och vård på intensivvårdsavdelning är kostsamt.

Rekommenderad dos är 0,1 mg/kg intravenöst. Denna dos upprepas inte.

För att få avsedd effekt krävs att trombocyter är $>50 \times 10^9/L$, fibrinogen $>1,0g/L$, pH $>7,1$ samt att patienten inte är hypoterm.

Antitrombinkoncentrat (AT) övervägs om antitrombinaktiviteten är $<0,5$ kIE/L. Vid substitution med koagulationsfaktorkoncentrat inklusive fibrinogen ökar risken för DIC och venös tromboembolism liksom risken för organdysfunktion vid dessa låga AT nivåer. Den allvarliga bristen påverkar både koagulationen och den anti-inflammatoriska effekten. Det är svårt att normalisera AT med plasma utan risk för övervätskning.

Rekommenderad dos (1,0 - aktuell antitrombin aktivitet) x kroppsvikt (kg) x 100 enheter ges som intravenös infusion. Maximal

infusionshastighet är 300 enheter/minut.

Desmopressin (Octostim) ges vid blödning hos en del blödarsjuka patienter, vid von Willebrands sjukdom och trombocytopenier.

Desmopressin kan ha effekt vid uremi, levercirrhos, eller läkemedelsinducerad trombocytopeni på grund av exempelvis medicinering med ASA. För dosering se FASS. Detta läkemedel har en antidiuretisk effekt och risk finns för vattenintoxikation. Medlet verkar inte vid uttalad trombocytopeni.

Cell-Salvage

Autolog transfusion med ”Cell-Saving” teknik har använts i samband med obstetriska blödningar. Fördelarna är minskat transfusionsbehov, minskad infektionsrisk och i sin förlängning minskat lagringsbehov av blod. Det finns idag filter, som till stor del tar bort fosterceller och andra beståndsdelar från amnion, leukocytfilter (ex LeucoGuard RS) för att minska risken för fostervattenemboli och immuniseringsreaktioner. Separat sug för fostervatten används. Några säkra fall med fostervattenembolier har hittills inte rapporterats i samband med Cell-Saver teknik (55). Det återförda blodet har låg halt av trombocyter och koagulationsfaktorer och består huvudsakligen av erythrocyter. Kontroll av hemostasen behövs när denna teknik används (56).

Cell-Salvage accepteras oftast av Jehovas vittne.

Trombosprofylax

Vid stor blödning med blodtransfusion rekommenderas att, när blödningen är under kontroll, trombosprofylax insättes så snart som möjligt. Trombosprofylax inleds med låg dos lågmolekylärt heparin, exempelvis Fragmin 2500 enheter x 1-2 eller Innohep 50-75 IE/kg x 1 efter sex till tolv timmars observationstid med stabilt Hb och normalisering av hemostasen.

Sekundär post partumblödning

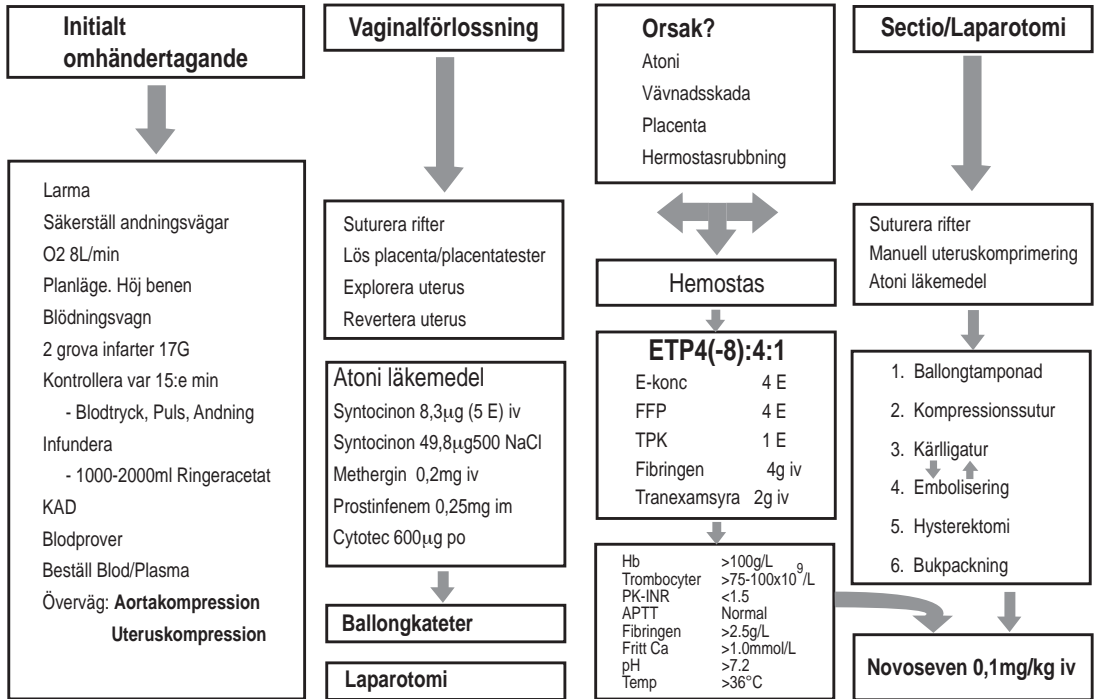
Vid patologiska blödningar efter de första 24 timmarna upp till sex till tolv veckor efter förlossningen beror dessa vanligen på placenta-rester eller retinerade hinnor. Infektion förekommer med och utan blödningar. Det är ur hemostassynpunkt viktigt att beakta att kvinnor med blödningsbenägenhet, till exempel trombocytopenier, von Willebrands sjukdom eller specifik brist på enskilda koagulationsfaktorer oftare drabbas av sekundära blödningar.

Vid bärarskap av hemofili A och vid mild och måttlig form av von Willebrands sjukdom kan en låg nivå av faktor VIII respektive von Willebrands faktor stiga under graviditeten, vilket gör att det inte uppstår några problem vid förlossningen. Post partum sjunker von Willebrands faktor och faktor VIII snabbt då östrogennivån sjunker. Dessa kvinnor drabbas då av blödningar efter hemgång från BB.

För att undvika sekundära blödningar hos dessa kvinnor ges i första hand fibrinolyshämmare tranexamsyra (Cyklokapron) i ungefär två veckor post partum. Vid svår von Willebrands sjukdom och mycket låg halt av faktor VIII kan det vara nödvändigt med faktorkoncentrat, som ges i samråd med koagulationsspecialist.

Algorithm för omhändertagande vid massiv obstetrisk blödning.

Massiv blödning



ETP = Emergency Transfusion Package

FAKTARUTA 1
Risikfaktorer för stor
post partumblödning

Antentalt kända med mycket hög risk

Placenta accreta + previa + sectio
 Ablatio placenta
 Placenta previa
 Flerbörd
 Hypertoni/Preeklampsi

Antentalt kända med hög risk

Tidigare post partumblödning
 Obesitas, BMI>35
 Fetal makrosomi
 Polyhydramnion
 Antikoagulatiabehandling
 Äggdonation
 Ålder >40år
 Asiatisk etnicitet

I samband med förlossningen

Placentarettention
 Sectio akut/elektivt
 Episiotomi
 Instrumentell vaginal förlossning
 Induktion av förlossning
 Förlängt utdrivningsskede
 Feber under förlossning
 Generell anestesi kontra regional aneste-
 si vid sectio

FAKTARUTA 2
Provtagning och målvärden för hemostas
och organfunktion vid stor blödning

Parametrar	Målvärden vid stor blödning
Hb	>100 g/L
TPK	>75 x 10 ⁹ /L
PK(INR)	<1,6
APTT	Normal
Fibrinogen	>2,5 g/L
S-Ca (fritt)	>1,0 mmol/L
pH	>7,2
Temp	>36°C

Tromboelastografi (TEG/Rotem) om möjligt. Provtagning upprepas var 2-3 timme.

FAKTARUTA 3

Behandling av hemostas vid stora pågående blödningar

Alla aktuella komponenter **administreras samtidigt** för att erhålla optimal effekt på hemostasen. Behandlingen följs om möjligt med TEG/ROTEM.

Cyklokapron 2 g långsamt intravenöst.

E-konc:plasma:trombocyt koncentrat ges i förhållandet 4:4:1 (emergency transfusion package).

Fibrinogenkoncentrat 4 g ges om indikation på lågt fibrinogen eller $< 2 - 2,5$ g/L föreligger. Det går inte att med plasma höja fibrinogennivån vid dessa värden utan risk för övervätskning.

Ca²⁺ tillförs 10 ml vid hypokalcemi $< 1,0$ mmol/L, efter kontroll av temperatur, pH och fritt Ca²⁺.

Faktorkoncentrat administreras i samråd med koagulationsspecialist.

Novoseven övervägs om ovan nämnda åtgärder inte resulterat i minskad blödning.

Novoseven ges 0.1 mg/kg kroppsvikt intravenöst som bolusdos på 2 – 3 min. Om då ingen effekt trots att allt ovan givits och pH och temp är enligt rekommendation är det inte lönt att upprepa. För optimal effekt av Novoseven se målvärden i Faktaruta 2.

Antitrombinkoncentrat övervägs vid antitrombinaktivitet $< 0,5$ kIE/L trots transfundering med plasma. Dosering $(1,0 - \text{aktuell antitrombinaktivitet}) \times \text{kroppsvikt (kg)} \times 100$ E ges som intravenös infusion. Maxhastighet 300 E/min.

Octostim kan ha effekt vid uremi, levercirrhos eller läkemedelsinducerad trombocytopeni.

Referenser

1. Mousa HA, Alfirevic Z. Treatment for primary postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 24;1:CD003249. Review.
2. Lewis, G (ed). *The Confidential Enquiry into Maternal and Child Health (CEMACH). Saving Mothers' Lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer - 2003-2005. The Seventh Report on Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom*. London, 2007.
3. Etuk SJ, Asuquo EE. Maternal mortality following post-partum haemorrhage in Calabar a 6-year review. *West African Journal of Medicine*. 1997;16: 165-9.
4. Green top Guideline 52, Royal College of Obstetricians and Gynecologists, UK, 2009
5. Knight M, Callaghan WM, Berg C et al Trends in postpartum hemorrhage in high resource countries: a review and recommendations from the International Postpartum Hemorrhage Collaborative Group. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2009; 9:55
6. Prendiville WJP, Elbourne D, McDonald SJ. Active versus expectant management in the third stage of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2000; 3: CD000007.
7. Brace V, Kernaghan D, and Penney G. Learning from adverse clinical outcomes: major obstetric haemorrhage in Scotland, 2003-2005. *BJOG*. 2007; 114:1388-96.
8. Christopher B-Lynch FRCS (ed) *A Textbook of Postpartum Hemorrhage* by FRCOG, p 36, Sapiens Publishing, UK, 2006.
9. Jansen AJ, van Rhenen DJ, Steegers EA, Duvekot JJ. Postpartum haemorrhage and transfusion of blood and blood components. *Obstet Gynecol Surv*. 2005;60:663-71.
10. Bais JM, Eskes M, Pel M, Bonsel GJ, Bleker OP. Postpartum haemorrhage in nulliparous women: incidence and risk factors in low and high risk women. A Dutch population-based cohort study on standard (> or = 500 mL) and severe (> or = 1000 mL) postpartum haemorrhage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004;115:166-72.
11. Glover P. Blood losses at delivery: how accurate is your estimation? *Aust J Midwifery*. 2003;16:21-4.
12. Stafford I, Dildy GA, Clark SL, Belfort MA. Visually estimated and calculated blood loss in vaginal and cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199:519.1-7.
12. Larsson C, Saltvedt S, Wilkund I, Pahlen S, Andolf E. Estimation of blood loss after cesarean section and vaginal delivery has low validity with a tendency to exaggeration. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2006;85:1448-52.
14. Sheiner E, Sarid L, Levy A, Seidman DS, Hallak M. Obstetric risk factors and outcome of pregnancies complicated with early postpartum hemorrhage: a population-based study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2005;18 (3):149-54.
15. Abdalla HI, Billett A, Kan A K S. et al Obstetric outcome in 232 ovum donation pregnancies. *BJOG*. 1998; 105: 332-7.
16. Colmorn L, Petersen K, Jakobsson M, Lindqvist P, Klungsoyr K, Källén K et al. The Nordic Obstetric Surveillance study - NOSS A study of complete uterine rupture, abnormally invasive placenta, peripartum hysterectomy and severe blood loss at delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015.
17. Kieser KE, Baskett TF. A 10-year population-based study of uterine rupture. *Obstet Gynecol*. 2002; 100:749-53.
18. Smith GC, Pell JP, Pasupathy D, Dobbie R. Factors predisposing to perinatal death related to uterine rupture during attempted vaginal birth after caesarean section: retrospective cohort study. *BMJ* 2004;329:375-7.
19. Poma PA. Recognizing postpartum uterine inversion. *Contemporary Ob/Gyn*. 1996; 41 (6):55-63.
20. Silver RM, Landon MB, Rouse DJ, Leveno KJ, Spong CY, Thom EA, et al. Maternal morbidity associated with multiple repeat cesarean deliveries. *Obstet Gynecol*. 2006;107:1226-32.
21. Thurn L, Lindqvist PG, Jakobsson M et al. Abnormally invasive placenta-prevalence, risk factors and antenatal suspicion: results from a large population-based pregnancy cohort study in the Nordic countries. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2016;123(8):1348-55.
22. Rossi AC, Lee RH, Chmait RH. Emergency postpartum hysterectomy for uncontrolled postpartum bleeding: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2010;115:637-44.
23. Chandraran E, Rao S, Belli AM, Arulkumaran S. The Triple-P procedure as a conservative surgical alternative to peripartum hysterectomy for placenta praecreta. *Int J Gynaecol Obstet*. 2012;117(2):191-4.
24. Bonnar, J. Massive obstetric haemorrhage. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2000; 14:1-18.
25. Michiels JJ, Schroyens W, Berneman Z, van der Planken M. Acquired von Willebrand syndrome type 1 in hypothyroidism: reversal after treatment with thyroxine. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2001;7: 113-5.
25. Ceriani Cernadas JM, Carroli G, Pellegrini L, Otano L, Ferreira M, Ricci C, et al. The effect of timing of cord clamping on neonatal venous hematocrit values and clinical outcome at term: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2006;117:e779-86.

27. van Rheenen P, Brabin BJ. Late umbilical cord-clamping as an intervention for reducing iron deficiency anaemia in term infants in developing and industrialised countries: a systematic review. *Ann Trop Paediatr.* 2004;24:3-16.
28. Rabe H, Reynolds G, Diaz-Rossello J. Early versus delayed umbilical cord clamping in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;4: CD003248.
29. Nordstrom L, Fogelstam K, Fridman G, Larsson A, Rydhstroem H. Routine oxytocin in the third stage of labour: a placebo controlled randomised trial. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997;104:781-6.
30. McDonald SJ, Abbott JM, Higgins SP. Prophylactic ergometrine-oxytocin versus oxytocin for the third stage of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2004;1: CD000201.
31. Blanks AM, Thornton S. The role of oxytocin in parturition. *BJOG.* 2003;110(suppl 20):46-51.
32. Svanström M C et al. Signs of myocardial ischaemia after injection of oxytocin: a randomized double-blind comparison of oxytocin and methylergometrine during Caesarean section. *Br J Anaesth.* 2008; 100:683-9.
33. U.S. Food and Drug Administration (FDA)
34. Doumouchtsis SK, Papageorghiou AT, Arulkumaran S. Systematic review of conservative management of postpartum hemorrhage: what to do when medical treatment fails. *Obstetrical & gynecological survey.* 2007;62:540-7.
35. Bakri YN et al. Tamponade-balloon for obstetrical bleeding. *Int J Gynecol Obstet.* 2001;74:139-142
36. Condous GS, Arulkumaran S, Symonds I, Chapman R, Sinha A, Razvi K. The "tamponade test" in the management of massive postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol.* 2003;101:767-72.
37. Nelson WL, John M. O'Brien. The uterine sandwich for persistent uterine atony: combining the B-Lynch compression suture and an intrauterine Bakri balloon. *Am J Obstet Gynecol.* 2007 ;196(5):e9-10.
38. B-Lynch C, Coker A, Lawal AH, Abu J, Cowen MJ. The B-Lynch surgical technique for the control of massive postpartum haemorrhage: An alternative to hysterectomy? Five cases reported. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997; 104: 372-375.
39. Baskett TF. Uterine compression sutures for postpartum hemorrhage: Efficacy, morbidity, and subsequent pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2007; 110: 68-71.
40. Hayman R, Arulkumaran S, Steer P. Uterine compression sutures: surgical management of postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol.* 2002;99:502-6.
41. Cho JH, Jun HS, Lee CN. Hemostatic suturing technique for uterine bleeding during caesarean delivery. *Obstet Gynecol.* 2000; 96:129 - 131.
42. Marasinghe JP, Condous G. Uterine compression sutures for post-partum bleeding with atony; modification of the B-Lynch suture. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2009;49:67-70.
43. Wu HH, Yeh GP. Uterine cavity synechia after hemostatic square suturing technique. *Obstet Gynecol.* 2005;105:1176-8.
44. Treloar EJ, Anderson RS, Andrews HS, Bailey JL. Uterine necrosis following B-Lynch suture for primary postpartum haemorrhage. *BJOG.* 2006;113: 486-8.
45. Api M, Api O, Yayla M. Fertility after B-Lynch suture and hypogastric artery ligation. *Fertil Steril.* 2005;84:509.
46. Ganguli S, Stecker MS, Pyne D, Baum RA, Fan CM. Uterine artery embolization in the treatment of postpartum uterine hemorrhage. *J Vasc Interv Radiol* 2011;22:169-176.
47. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The Role of Emergency and Elective Interventional Radiology in Postpartum Haemorrhage. Good practice No 6, 2007.
48. Badaway SZA, Etman A, Singh M, Murphy K, Mayelli T, Philadelphia M. Uterine artery embolization: The role in obstetrics and gynecology. *J Clin Imag.* 2001; 25: 288-95.
49. AbdRabbo SA. Stepwise uterine devascularisation. A novel technique for management of uncontrollable postpartum hemorrhage with preservation of the uterus. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171:694-700.
50. Salvat J et al. Vascular ligation for severe obstetrical hemorrhage: review of the literature. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2002; Nov;31(7):629-39.
51. Joshi VM, Otiv SR, Majumder R, Nikam YA, Shrivastava M. Internal iliac artery ligation for arresting postpartum haemorrhage. *BJOG.* 2007;114: 356-61.
52. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, and Norton R A. comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med.* 2004;350:2247-56.
53. Berntorp E (ed.) Hemostas vid allvarlig blödning. Vårdprogram utarbetat av arbetsgrupp inom Svenska Sällskapet för Trombos och Hemostas (SSTH), 2010.
54. Luddington RJ. Thrombelastography/thromboelastometry. *Clin Lab Haematol.* 2005;27:81-90.
55. Allam J, Cox M, Yentis SM. Cell salvage in obstetrics. *Int J Obstet Anesth.* 2008 Jan;17:37-45.
56. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Blood transfusion in obstetrics. Green-top Guideline No.47. 2008.

9. Trombocytopeni och trombocytos under graviditet

Gisela Wegnelius och Katarina Bremme

Maternell trombocytopeni förekommer vid upp emot tio procent av alla graviditeter och den vanligaste formen är graviditetsutlöst trombocytopeni (1). Denna är en mild form med trombocytvärden (TPK) oftast $>110 \times 10^9/L$ och förekommer vid sex procent av alla graviditeter (2). Definitionen av trombocytopeni i internationella studier anges vanligen till ett trombocytvärde $<150 \times 10^9/L$, men i Sverige har idag många laboratorier $165 \times 10^9/L$ som lägre normalgräns. Andra orsaker till trombocytopeni under graviditet är preeklampsi, B-12-brist, disseminerad intravasal koagulation (DIC), hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS), human immundeficiency virus (HIV), andra infektioner, läkemedel, systemisk lupus erythematosus (SLE), malignitet, antifosfolipidsyndrom (APS), trombotisk trombocytopen purpura (TTP), heparininducerad trombocytopeni (HIT) och immun trombocytopen purpura (ITP). Vid oklar isolerad trombocytopeni ($TPK < 80 \times 10^9/L$) bör utredning övervägas avseende hematologisk malignitet, aplastisk anemi, nedsatt produktion, ITP och TTP. Utredning görs i samarbete med hematolog.

Graviditetsutlöst trombocytopeni

Graviditetsutlöst trombocytopeni definieras som en trombocytnivå mellan 70 och $150 \times 10^9/L$, upptäckt av en tillfällighet hos en gravid, frisk kvinna utan andra tillstånd som kan ge upphov till trombocytopeni. Remiss till hematolog bör övervägas vid trombocyt-

värde $<80 \times 10^9/L$ och förslag till provtagning finns i Faktaruta 1. Trombocytantalet bör kontrolleras varje till var tredje vecka beroende på trombocytnivån och graviditetens längd. Kvinnan bör informeras om att trombocytvärdet bör vara $>80 \times 10^9/L$ för att hon ska få ryggbedövning vid förlossningen.

Trombocytvärde, APTT och PK(INR) ska kontrolleras vid ankomsten till förlossningen. Trombocytantalet bör följas upp efter förlossningen och har vanligen återgått till normala värden inom två månader post partum.

Immun trombocytopen purpura – ITP

ITP är en autoimmun sjukdom som vanligen debuterar mellan 15 och 40 års ålder och kvinnor drabbas tre gånger mer frekvent än män. Incidensen anses vara omkring 1/1000 till 1/10000 graviditeter (2). Diagnosen baseras på långvarig trombocytopeni (längre än sex månader), och uteslutande av andra sjukdomar, som kan ge trombocytopeni (se Kapitlet 7). Diagnosen är en uteslutningsdiagnos och vid benmärgspunktion ses normalt eller ökat antal megakaryocyter. Autoantikroppar riktade mot trombocyter orsakar ökad nedbrytning av trombocyter i det reticulo-endoteliala systemet, i synnerhet i mjälten, och orsakar ökad perifer destruktion. Vid låga trombocytvärden ges behandling med intravenöst immunglobulin (IVIG) eller kortikosteroider (3,4). Om svår trombocytopeni kvarstår trots denna behandling utförs splenektomi vilket vanligen

leder till att kvinnans trombocytantal (TPK) återgår till normala värden ($150 - 400 \times 10^9/L$).

Autoantikroppar vid ITP

Om kvinnan blivit splenektomerad får hon ofta normala trombocytvärden men cirkulerande maternella autoantikroppar kan finnas kvar (5). Dessa kan passera placenta och i sällsynta fall orsaka fetal trombocytopeni men oftare neonatal trombocytopeni. Antikropparna vid ITP är av IgG-typ och binds till trombocyternas yt-antigen. Antikropparna kan påvisas med MAIPA-test (monoclonal antibody immobilization of platelet antigens). Detta bygger på att trombocytantigen binds till monoklonala antikroppar. Sensitiviteten för MAIPA anges till 49 procent och specificiteten till 78 procent (6). Detta innebär att många ITP-patienter får falskt negativa testresultat och för att ställa diagnosen ITP krävs inte heller att trombocytantikroppar kan påvisas. I kliniken har man ingen hjälp av att mäta autoantikroppar vid ITP.

Handläggning under graviditeten av kvinnor med ITP

Den gravida kvinnan med ITP handläggs av obstetriker i samarbete med hematolog och neonatolog/barnläkare. Kvinnan har vanligen fått diagnosen ITP före graviditeten och kan även vara splenektomerad. Behandlingen av ITP med splenektomi kan ha skett flera år före den graviditet och förlossning som ska handläggas, och då är trombocytopeni och blödningsproblem vanligen inte längre aktuella för kvinnan. Trombocytvärdet hos kvinnor med ITP kan sjunka under graviditeten och bör följas regelbundet. En patient med ITP och trombocytopeni har ”unga” cirkulerande trombocyter som har hög blodstillande kompetens. Allvarliga spontana blödningar vid ITP är ovanligt om trombocytvärdena ligger över $10 \times 10^9/L$ och blödning vid kirurgi eller förlossning är ovanligt om trombocytvärden ligger över $50 \times 10^9/L$. Kvinnan ska behandlas under graviditeten om TPK $< 20 - 30 \times 10^9/L$ eller vid blödningskomplikation. De flesta

kvinnor har mild till moderat form, men 30-40 procent behöver behandling under graviditeten. Om behandling blir aktuell ska denna ges i samråd med hematolog.

Behandling ges med IVIG 0,4 g/kg/d i minst tre dagar alternativt 0,8 – 1g/kg/d i 1-2 dagar. Denna behandling har vanligen en snabbt insättande effekt men är dyrbar. Biverkningarna är lätt feber och ryggvärk. Alternativ behandling är prednisolon i dosen 1 mg/kg/d i minst 7-10 dagar. Denna behandling har mer långsamt insättande effekt. Den har biverkningar såsom hypertoni och förhöjt blodsocker hos modern (7). Se vårdprogram i Faktaruta 2.

Plasmaferes är en möjlig behandling för att reducera mängden trombocytantikroppar och finns beskrivet hos enstaka patienter med mycket låga trombocytvärden ($< 10 \times 10^9/L$), vilka inte förbättrats trots behandling med både IVIG och prednisolon (8,9). Ett sista alternativ som måste övervägas för patienter, som inte svarat på medicinsk behandling, är splenektomi på vitalindikation för modern. Ett fåtal fall av splenektomi under pågående graviditet finns rapporterade i litteraturen (1,10).

Kvinnor med ITP skall under graviditeten informeras om möjligheten att trombocyterna hos hennes nyfödda barn kan sjunka till så låga nivåer att behandling av barnet kan bli aktuell.

Handläggning inför och vid förlossningen vid ITP

Mödrar med ITP och mycket låga trombocytvärden löper en ökad risk för blödning i samband med förlossningen, vare sig denna sker vaginalt eller med kejsarsnitt. Trombocytvärde $> 50 \times 10^9/L$ eftersträvas inför förlossning/sectio. EDA/spinalanestesi kan användas som smärtlindring om trombocytvärden är minst $80 \times 10^9/L$, samt att APTT och PK-INR är normala, enligt riktlinjer från Svensk Förening för anestesi och intensivvård (SFOAI) – se Kapitel 11.

Om trombocythöjande behandlingen ska

ges med IVIG påbörjas denna omkring en vecka före planerad förlossning. Om behandling med prednisolon väljs ska denna startas två veckor före förlossning. Förlossningen bör induceras när önskad trombocytnivå är uppnådd.

Om trombocyttalet är $<100 \times 10^9/L$ eller vid blödning i samband med förlossningen bör tranexamsyra (Cyklokapron) ges. Vid livshotande blödning eller TPK $<50 \times 10^9/L$ strax före vaginal förlossning eller kejsarsnitt ges transfusion med trombocyter. Effekten förväntas kvarstå endast någon timme eftersom denna patientgrupp har snabb nedbrytning av trombocyter. En allvarlig biverkning efter tillförsel av trombocyt koncentrat är aktivering av trombocytantikroppar.

Det finns inga publicerade rapporter gällande blödningsrisk på grund av skalpelektrod, skalpbloodprov eller instrumentell vaginal förlossning. Det kan inte uteslutas att barnen till mödrar med ITP har trombocytopeni redan vid födelsen. Långvarig förlossning och medelhög instrumentell extraktion av barnet bör undvikas.

Fostrets och det nyfödda barnets trombocytvärden vid maternell ITP

Blödningskomplikationer hos barnet har inte visats vara relaterade till förlossningssätt och därför bör planerade kejsarsnitt utföras enbart på gängse obstetriska indikationer. Frekvensen intrakraniell blödning vid förlossningen hos barn till mödrar med ITP kan inte anges, då endast enstaka fall finns beskrivna. I en artikel redovisades utfallet för 601 barn till mödrar med ITP och sex barn hade intrakraniell blödning av vilka två var födda med kejsarsnitt (11).

De flesta nyfödda barn till mödrar med ITP har trombocytvärden $>100 \times 10^9/L$ strax efter födelsen, vare sig modern är splenektomerad eller ej. Den största risken för trombocytopeni hos barnet uppstår några dagar efter födelsen, men kan vara fördröjd upp till någon vecka.

Det är viktigt att följa trombocytvärdet hos nyfödda barn till mödrar med ITP under de

första levnadsdagarna, eftersom barnen kan få allvarlig neonatal trombocytopeni som kan kräva behandling. Behandling av modern med IVIG eller prednisolon i slutet av graviditeten har inte kunnat förebygga trombocytopeni hos barnet (2). Ingen skillnad kunde påvisas i utfallet för de nyfödda barnen mellan maternell behandling med IVIG eller korticosteroider (7). Enligt flertalet studier saknas samband mellan moderns och det nyfödda barnets trombocytvärden. En del studier har visat korrelation mellan tidigare splenektomi hos modern och neonatal trombocytopeni (4,12,13). Många har visat att risken för neonatal trombocytopeni är hög om tidigare födda syskon haft trombocytopeni (13-17).

Studie genomförd av Hem-ARG vid maternell ITP

Hem-ARG har i Sverige samlat data från 75 graviditeter hos kvinnor med ITP, som skulle handläggas i enlighet med vårdprogrammet i Faktaruta 2. Behandling skulle ges om trombocytantalet var $\leq 20 \times 10^9/L$ under graviditeten och ett trombocytvärde på $100 \times 10^9/L$ vid förlossningen eftersträvades. Behandling gavs i 39 procent av graviditeterna med IVIG, prednisolon, kombinationer av båda eller trombocyt koncentrat. IVIG inför förlossningen höjde trombocytvärdet med $60 \times 10^9/L$ på fem dagar, medan det krävdes längre behandlingstid med prednisolon. Det var ingen skillnad i förlossningssätt eller blödningsmängd vid förlossningen för kvinnorna med ITP jämfört med en referensgrupp. Tjugotre procent av barnen hade trombocytvärden $<50 \times 10^9/L$ neonatalt, och de lägsta värdena uppmättes dag två till fyra. Nio procent av barnen fick behandling på grund av trombocytopeni. De kvinnor som var splenektomerade löpte inte större risk att få barn med trombocytopeni. Kvinnor med svår trombocytopeni (trombocyter $<20 \times 10^9/L$) under graviditeten hade fem gånger högre risk att få ett barn med neonatal trombocytopeni. Hos 65 procent av barnen uppstod trombocytopeni neonatalt om tidigare födda syskon hade haft trombocytopeni (18).

Behandling med IVIG respektive prednisolon blir ett individuellt ställningstagande, men fördelarna med IVIG både beträffande snabbt insättande effekt och kort tid till behandlingseffekt är väsentlig vid behandling i sen graviditet nära förlossningen. Biverkningar för kvinnan med högt blodtryck och förhöjda blodsockervärden vid behandling med prednisolon kan bli svårare för kvinnan än behandling med IVIG, vilken kan orsaka feber och ryggvärk.

Essentiell trombocytos

Essentiell trombocytos är en myeloproliferativ sjukdom (MPN). Utredning, diagnostik och behandling görs av hematolog/internmedicinare och för diagnos krävs att vissa kriterier är uppfyllda, bland annat bestående trombocytantal på mer än $450 \times 10^9/L$ och benmärgsbiopsi med ökad mängd förstorade, mogna megakaryocyter (19). Behandlingen är individuell innefattande cytostatika, interferon och antitrombotisk profylax med ASA. Sjukdomen innebär en ökad risk för trombotisering och blödningar på grund av defekta trombocyter, trots förhöjt trombocytantal (20,21).

Obstetriska komplikationer är framför allt tidiga spontana missfall (20,21). Dessutom föreligger ökad risk för tillväxthämning vid MPN (22). Från ett italienskt register rapporterades fem VTE hos mödrarna vid 122 graviditeter (21). Trombosrisken är förhöjd främst under post partumperioden (23). Svåra komplikationer under graviditet har således rapporterats, men med adekvat behandling kan graviditet genomföras om sjukdomen är stabil.

Alla kvinnor med diagnosen essentiell trombocytos ska stå på lågdos ASA under hela graviditeten och ASA bör påbörjas redan vid planering av graviditet. Trombocyttalet kontrolleras minst varje månad. Om trombocytvärdet är förhöjt $>1000 \times 10^9/L$ skall ASA kombineras med LMH i normaldos under graviditeten efter samråd med hematolog (17).

Interferon alpha ska övervägas om trombocytvärdet kvarstår högre än $1500 \times 10^9/L$ eller

vid rapport om tidigare stor blödning i närvaro av relativt högt trombocytantal.

Om $TPK >1500 \times 10^9/L$ ska ASA inte ges på grund av ökad blödningsrisk.

Post partum ska alla med essentiell trombocytos få profylax med ASA och LMH i normaldos. LMH påbörjas fyra timmar efter förlossningen och ska pågå i minst sex veckor. Trombocyttalet ska följas varje vecka efter förlossningen, vanligen tillsammans med behandlande hematolog.

Essentiell trombocytos skall inte sammanblandas med reaktiv trombocytos, som kan uppstå efter stor blodförlust, akut infektion, kronisk inflammation eller järnbrist. Den går vanligen tillbaka spontant och behandling med ASA har ingen dokumenterad effekt. Vid $TPK >1000 \times 10^9/L$ övervägs trombosprofylax med LMH i normaldos och avslutas i samråd med hematolog.

Fetal neonatal alloimmun trombocytopeni – FNAIT

Vid fetal neonatal alloimmun trombocytopeni får en frisk mor med normalt antal trombocyter ett barn med trombocytopeni, som kan vara uttalad. Modern har immuniserats under graviditeten och bildat alloantikroppar av IgG-typ mot trombocyt-specifikt HPA-antigen (human platelet antigen) som fostret har ärvt från fadern. HPA-antikropparna från modern kan passera placenta och destruera fostrets trombocyter vilket kan leda till fetal och/eller neonatal trombocytopeni. Likheter finns med Rh-immunisering men en viktig skillnad är att 50 procent av immuniseringarna vid FNAIT uppstår redan under första graviditeten och screening förekommer inte i Sverige.

Beträffande utredning och handläggning vid FNAIT hänvisas till Graviditetsimmuniseringar ARG- rapport nr 74, 2015, Kapitel 11.

FAKTARUTA 1
Trombocytopeni

Trombocytopeni förekommer vid 6-10 procent av alla graviditeter.

Den vanligaste orsaken är graviditetsutlöst trombocytopeni. Trombocytnivån ligger då mellan 70 och 150x10⁹/L, vanligen högre än 110x10⁹/L.

Förslag till utredning av trombocytopeni (TPK<80x10⁹/L) under graviditet:

Blodstatus, diff, retikulocyter, CRP, APTT, PK(INR), ALAT, TSH, T4, kreatinin, folsyra, kobolamin, kardiolipin-antikroppar, lupus antikoagulans, beta-glukoproteiner och ANA.

FAKTARUTA 2

Vårdprogram vid maternell ITP – med eller utan tidigare splenektomi

Kvinnorna informeras om att TPK-nivån kan sjunka under graviditet. De ska vara uppmärksamma på blödningar från slemhinnor eller petechier i huden.

Kontroll under graviditeten:

Trombocytnivå $>150 \times 10^9/L$ – kontroll av TPK varannan månad.

Trombocytnivå $100-150 \times 10^9/L$ – kontroll av TPK varje månad.

Trombocytnivå $50-100 \times 10^9/L$ – kontroll av TPK varannan vecka. Samarbeta med hematolog.

Trombocytnivå $<50 \times 10^9/L$ - kontroll av TPK minst varje vecka. Samarbeta med hematolog.

Behandling under graviditeten och inför förlossningen

Ska övervägas om TPK $<20-30 \times 10^9/L$ eller vid blödningskomplikation.

Trombocytnivå $>50 \times 10^9/L$ eftersträvas inför förlossning/sectio och om EDA/spinal ska läggas ska TPK vara $>80 \times 10^9/L$.

Intravenöst immunglobulin (IVIG) $0,4g/kg/d$ intravenöst i tre dagar eller $0,8-1g/kg/d$ i 1-2 dagar - vanligtvis snabbt insättande effekt. Alternativt ges Prednisolon $1 mg/kg/d$ i 7-10 dagar - långsamt insättande effekt. Behandling ges i samråd med hematolog.

Om behandlingssvikt och TPK $<10 \times 10^9/L$ kan splenektomi övervägas på vitalindikation. Fibrinolyshämmare, tranexamsyra (Cyklokapron), ges om TPK $<100 \times 10^9/L$ vid förlossning-
en samt vid blödning.

Transfusion med trombocytkoncentrat ges vid livshotande blödning eller vid TPK $<50 \times 10^9/L$ strax före vaginal förlossning eller kejsarsnitt. Trombocyterna bryts ned snabbt på grund av cirkulerande antikroppar.

Förlossning:

Tag TPK, APTT och PK-INR vid ankomsten till förlossningen.

Kejsarsnitt planeras på sedvanlig obstetrisk indikation. Blödningskomplikationer hos barnen har inte visats vara relaterade till förlossnings sätt. Fetal trombocytopeni kan dock inte uteslutas. Undvik långdragen förlossning och halvhög extraktion.

Det nyfödda barnet:

Cirkulerande autoantikroppar kan passera placenta under graviditeten och förorsaka fetal och neonatal trombocytopeni. ITP är inte ärftligt men det är viktigt att informera redan under graviditeten om risken för övergående trombocytopeni hos barnet. Risken för neonatal trombocytopeni är ökad om tidigare födda barn haft trombocytopeni. Barnläkare bör informeras under graviditeten och bedöma barnets trombocytvärden efter födelsen.

Kontrollera TPK i navelsträngsblod. Barnläkare bör bedöma barnet inom första dygnet. TPK ska följas minst tre dagar och eventuell behandling sker med immunglobulin. Trombocytnivåerna normaliseras under barnets första månader.

FAKTARUTA 3

Essentiell trombocytos

Lågdos ASA ska ges hela graviditeten och sex veckor post partum. Påbörjas gärna redan prekonceptionellt. Trombocyttalet ska kontrolleras varje månad under graviditeten. Om trombocytvärdet är förhöjt till $>1000 \times 10^9/L$ ges även LMH i normaldos.

Ultraljud för tillväxtkontroll.

LMH i normaldos ges till alla med start fyra timmar post partum och ska liksom profylax med ASA pågå i minst sex veckor. Trombocyttalet ska följas varje vecka post partum; bör skötas i samråd med hematolog.

Reaktiv trombocytos kan uppstå efter stor blodförlust, akut infektion, kronisk inflammation eller järnbrist. Den går vanligen tillbaka spontant och behandling med ASA har ingen effekt.

Om trombocytvärdet är förhöjt till $>1000 \times 10^9/L$ kan LMH i normaldos övervägas.

Referenser

- McCrae KR. Thrombocytopenia in pregnancy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010;2010:397-402.
- Gill KK, Kelton JG. Management of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Semin Hematol.* 2000;37:275-89.
- Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood.* 2011;117:4190-4207.
- Loustau V, Debouverier O, Canoui-Poitrine F, et al. Effect of pregnancy on the course of immune thrombocytopenia: a retrospective study of 118 pregnancies in 82 women. *Br J Haematol* 2014;166:929-35.
- Samuels P, Bussell JB, Braitman LE, et al. Estimation of the risk of thrombocytopenia in the offspring of pregnant women with presumed immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 1990;323:229-35.
- Brighton T, Evans S, Castaldi P, Chesterman C, Chong B. Prospective evaluation of the clinical usefulness of an antigen-specific assay (MAIPA) in ITP and other immune thrombocytopenias. *Blood.* 1996;88:194-206.
- Sun D, Shehata N, Ye X, et al. Corticosteroids compared with intravenous immunoglobulin for the treatment of immune thrombocytopenia in pregnancy. *Blood.* 2016;128:1329-1335.
- Petersson T, Riska H, Nordstrom D, Honkanen E. Plasmapheresis for idiopathic thrombocytopenic purpura unresponsive to intravenous immunoglobulin. *Eur J Haematol.* 1987;39(1):92-3.
- Schneider KM. Plasmapheresis and immunoadsorption: different techniques and their current role in medical therapy. *Kidney Int Suppl.* 1998;64:61-5.
- Griffiths J, Sia W, Shapiro AM, Tataryn I, Turner AR. Laparoscopic splenectomy for the treatment of refractory immune thrombocytopenia in pregnancy. *J Obstet Gynecol Can.* 2005;27(8):771-4.
- Payne SD, Resnik R, Moore TR, Hedriana HL, Kelly TF. Maternal characteristics and risk for severe neonatal thrombocytopenia and intracranial hemorrhage in pregnancies complicated by autoimmune thrombocytopenia. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;177:149-55.
- Valat AS, Caulier MT, Devos P, et al. Relationships between severe neonatal thrombocytopenia and maternal characteristics in pregnancies associated with autoimmune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 1998;103:397-401.
- Fujimura K, Harada Y, Fujimoto T, et al. Nationwide study of idiopathic thrombocytopenia in pregnant women and the clinical influence on neonates. *International journal of hematology* 2002;75:426-33.
- Christiaens GC, Nieuwenhuis HK, Bussell JB. Comparison of platelet counts in first and second newborns of mothers with immune thrombocytopenic purpura. *Obstet Gynecol* 1997;90:546-52.

15. Webert KE, Mittal R, Sigouin C, Heddle NM, Kelton JC. A retrospective 11-year analysis of obstetrical patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2003;102(13):4306-11.
16. Koyama S, Tomimatsu T, Kanangawa T, Kumasawa K, Tsutsui T, Kimura T. Reliable predictors of neonatal immune thrombocytopenia in pregnant women with idiopathic purpura. *Am J Hematol* 2012;87:15-21.
17. Hachisuga K, Hidaka N, Fujita Y, Fukushima K, Kato K. Can we predict neonatal thrombocytopenia in offspring of women with idiopathic thrombocytopenic purpura? *Blood Research* 2014 Dec;49(4):259-64.
18. Wegnelius G, Bremme K, Lindqvist PG. Efficacy of treatment immune thrombocytopenic purpura in pregnancy with corticosteroids and intravenous immunoglobulin – a prospective follow-up of suggested practice. *Blood Coagulation & Fibrinolysis* 2018;29:000-000.
19. Nordic MPN Group 2013. Nordic guidelines on the diagnosis and treatment of patients with Myeloproliferative Neoplasms.
20. Niittyvoupio R, Juvonen E, Kaaja R, et al. Pregnancy in essential thrombocythaemia: experience with 40 pregnancies. *Eur J Haematol.* 2004;73:431-6.
21. Melillo L, Tieghi A, Candoni A, et al. Outcome of 122 pregnancies in essential thrombocythemia patients: A report from the Italian registry. *Am J Hematol.* 2009;84:636-40.
22. Alimam, S, Bewley S, Chappell LC, et al. Pregnancy outcomes in myeloproliferative neoplasms: UK prospective cohort study. *Br J Haematology.* 2016;175:31-36.
23. Skelth L, Carrier M, Robinson SE, et al. Risk of venous thromboembolism in pregnant women with essential thrombocythemia: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2017;129:934-939.

10. Blödningssjukdom hos kvinnor – handläggning under graviditet och förlossning

Margareta Holmström, Pia Petrini och Maria 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 blödningsanamnes hos kvinnor under graviditeten som föranleder vidare utredning inför förlossningen. Hörnstenen i utredningen är en noggrann 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

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 blödningsutredning

I basal blödningsutredning ingår kontroll av blodstatus, PK, APTT, fibrinogen, von Wille-

brand faktor aktivitet 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 blödningsutredning utförd under graviditeten kan därför inte utesluta en hemostasrubbing varför upprepad och vidare utredning rekommenderas efter avslutad amning.

Diagnoser

De vanligaste diagnoserna som ger ökad blödningsbenägenhet hos kvinnor är trombocyt-funktionsdefekter 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 von Willebrand faktor, vWF), hemofili A (brist på faktor 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 utred-
da och kända på en koagulationsmottagning.
Patienterna har då erhållit ett blödningsrisk-
kort där diagnos, svårighetsgrad och telefon-
nummer till den klinik patienten tillhör finns
registrerat. Vården är i Sverige uppdelad på
tre hemofilicentra: Karolinska Universitets-
sjukhuset/Solna, Sahlgrenska Universitets-
sjukhuset 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. Blöd-
ningarna kan uppkomma till synes spontant
eller efter minimalt trauma. Karakteristiskt för
svårare former av blödarsjuka är att blödning-
arna 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. Huvud-
orsaken till hemofili är känd sedan länge.
Hemofili A och B är könsbundet nedärvda (X-
kromosombundet, recessivt) och drabbar där-
för nästan uteslutande pojkar, medan von
Willebrands sjukdom är autosomt nedärvd
och drabbar båda könen. I Sverige finns unge-
fär 800 personer med dessa typer av blödar-
sjuka. I drygt 50 procent av fallen finns ingen
känd ärftlighet för hemofili vilket bör beaktas
vid utredning av barn med blödningsbenägen-
het. Diagnosen hemofili ställs ofta i barndo-
men eller ungdomsåren, men 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 inciden-
sen har noterats i länder där blödningsprofyl-
aktisk behandling finns sedan länge. En för-
klaring är att antalet nymutationer ökar.
Dessutom har blödarsjuka män i allt högre

grad bildat familj och deras döttrar som obli-
gat är anlagsbärare är kvinnor som skall erbu-
das rådgivning inför graviditet och förlossning.

Kvinnor med anlag för hemofili A eller
hemofili B har ungefär 50 procent av normal
halt av F VIII eller F IX. Halten kan således
variera mellan 20-70 procent (0,20 - 0,70
IE/ml). Detta innebär att anlagsbärande kvin-
nor kan ha värden som vid mild hemofili och
att normal faktorhalt ej utesluter att man är
anlagsbärare. Detta gör dessa kvinnor blöd-
ningsbenägna, vilket bör uppmärksammas.
Kvinnorna med bärarskap/anlag för hemofili
skall 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- kromoso-
mens 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 koagulations-
faktorer. Anlagsbärande flickor/kvinnor kan
ha normala nivåer av koagulationsfaktorer men
även nivåer som vid mild hemofili.

Flickor som är obligata eller möjliga anlags-
bärare för hemofili rekommenderas utredning
redan i förskoleåldern avseende faktornivå,
medan genetisk utredning med DNA diagnos-
tik kan vänta till tonåren om familjen så önskar.
En fullständig utredning kräver tillgång till
släkttträdsanalys, 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 rutinultraljundsundersökning (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 man räknar med att koagulationsfaktorerna stigit maximalt. Kvinnor med hemofili får skriftliga rekommendationer angående gravi-

ditet och förlossning utfärdat av behandlande läkare på hemofili-centrum. 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, von Willebrand antigen och eventuellt kapillärlärlödningsstid.

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 den 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 den anledningen rekommenderas behandling med tranexamsyra (Cyklokapron) 20mg/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 koagulationsfaktorkoncentrat i sam-

band 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 obstetriker 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 cerebral blödning. Samtliga var sporadiska fall utan känd hereditet (9).

Studier från andra länder har visat liknande resultat och vid flertalet hemofilicentra anses inte hemofili var en indikation för kejsarsnitt annat än om förlossningen blir lång-

dragen eller komplicerad. Förlossning med sugklocka, tång och skalpelektrod ska undvikas (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 sig vara otillräckligt (12).

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

FAKTARUTA 3 Utredning blödarsjuka/anlagsbärare för blödarsjuka

- Patienterna skall behandlas i samråd med koagulationsspecialister.
- Skriftlig förlossningsplan.
- Könsbestämning 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 nivå följs post partum.
- Hemofili är i sig inte indikation för kejsarsnitt annat än om förlossningen blir långdragen eller komplicerad.
- Undvik vakuumentraktion, 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. Authors: Nordic Hemophilia Council Guideline working group. Version 1, valid until 31 dec 2017. Printed 12 June 2015. Yearly update available at www.norhemophilia.org
6. Lavery S. Preimplantation genetic diagnosis of hemophilia. *British Journal of Haematology*, 2009;144(3): 303-7.
7. P Petrini, S Schulmann, E Berntorp, R Ljung: Socialstyrelsen, Ovanliga diagnoser; blödersjuka, publicerat 2015-08-19. Version 4.1. www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser
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. *Review.*

11. Obstetrisk epidural/spinalanestesi vid antikoagulantbehandling och hemostasrubbningar

Anna Hagman och Ove Karlsson

Det är viktigt att i god tid före förlossningen upprätta en individuell plan och dokumentera den planerade handläggningen. Risken för hematom är mindre för spinal- jämfört med epiduralanestesi (EDA). Dragnings- och justering av EDA kateter innebär lika stor risk som vid anläggandet och kontroll av hemostasprover kan vara nödvändigt före dragnings- och justering av kateter. Neurologstatus skall följas hos patienter med EDA samt även efter avslutad EDA behandling.

Personal vid BB/förlossning måste vara medveten om detta och tidpunkt för dragnings- och justering av kateter bör ordinerars av anestesilog. Dessa riktlinjer är endast vägledande och individuell riskbedömning måste göras i varje enskilt fall.

Trombosprofylax

Lågmolekylärt heparin (LMH)

Med en dygnsdos av dalteparin 5000 IE, enoxaparin 40 mg eller tinzaparin 4500 IE kan obstetrisk epidural/spinal anestesi (EDA/spinal) läggas när APTT, PK(INR) och TPK är normala och minst tio timmar gått från senaste LMH-injektionen.

Vid eventuell övergång till tvådosförfarande under förlossningsdygnet (dalteparin 2500 IE, enoxaparin 20 mg eller tinzaparin 2500 IE var tolfte timme) skall minst sex timmar ha gått från injektion till anläggande av EDA/spinal.

Enligt riktlinjer från Scandinavian Society of Anaesthesiology and Intensive Care (SSAI): Vid akuta kejsarsnitt kan spinalanestesi övervägas utan hänsyn till senaste dos av LMH, om dygnsdosen är max 2500 enheter dalteparin (eller motsvarande) var tolfte timme, och trombocytantalet överstiger $50 \times 10^9/L$. Inga vetenskapliga studier ligger till grund för rekommendationen och vid sådan extremsituation skall en dokumenterad riskavvägning ligga till grund för beslut att lägga spinal.

EDA-katetern tas bort tidigast tio respektive sex timmar efter senaste injektion av LMH.

Efter anläggande av EDA/spinal respektive borttagande av EDA-katetern ges nästa LMH injektion tidigast efter två timmar.

Vid dygnsdoser av dalteparin >5000 IE, enoxaparin >40 mg eller tinzaparin >4500 IE ska minst 24 timmar ha förflutit efter senaste injektion innan EDA/spinal kan läggas respektive EDA-katetern tas bort. APTT, PK(INR) och TPK ska uppvisa normala värden. Kontroll av anti-F Xa-aktivitet kan göras i enskilda fall där det är viktigt med EDA/spinal vid högre doser. Detta är extra viktigt vid trombosprofylax till obesa patienter eftersom dessa kan ha en mycket längre halveringstid av LMH än normalviktiga efter större doser LMH under graviditeten. EDA/spinal då kan läggas om anti-F Xa-aktiviteten $<0,1$ kIE/L.

Trombosprofylax med acetylsalicylsyra (ASA) eller behandling med NSAID

Enbart ASA profylax (75-160 mg/dag) eller behandling med andra kortverkande NSAID kan medföra en ökad blödningsbenägenhet. Om möjligt bör ASA sättas ut tre dagar före och NSAID-preparat dagen före förlossning och inför planerad EDA/spinal. Om detta inte är lämpligt kan bedövning ändå läggas om inga andra riskfaktorer föreligger och APTT, PK(INR) och TPK är normala.

Kombinationsbehandling med ASA och heparin/LMH

Eventuell EDA/spinal beslutas lokalt i samråd med anestesilog.

Trombosbehandling med heparin/LMH

EDA/spinal är kontraindicerat vid terapeutisk behandling med heparin/LMH även om dosreduktion sker under förlossningen.

Vid absolut behov av EDA/spinal måste behandlingen individualiseras i samråd med anestesilog och koagulationsspecialist.

Hemostasrubbningar

Kända koagulationsrubbningar

Anamnestiska uppgifter om ökad blödningsbenägenhet utreds under graviditet för att undvika blödningskomplikationer vid partus (se Kapitel 8 och 10). Gravida med kända koagulationsrubbningar bör i god tid före förlossningen remitteras till anestesilog, som efter diskussion med koagulationist gör planering för smärtlindring under förlossningen.

Trombocytfunktionsdefekt

Trombocytdysfunktion kan föreligga även vid normalt PK(INR) och APTT. Vid trombocytfunktionsdefekt är EDA/spinal generellt kontraindicerat.

Förvärvade koagulationsrubbningar

Koagulationsrubbningar kan uppkomma efter att ryggbedövning är lagd. I dessa fall ska täta neurologiska kontroller utföras. EDA kateter ska ej manipuleras eller dras förrän koagulationsparametrar varit normaliserade i 24 timmar.

Preeklampsi

Vid dessa tillstånd är trombocytantalet instabilt och trombocytfunktionen försämrade. PK(INR) och APTT behöver endast kontrolleras vid trombocytantal under $100 \times 10^9/L$, då koagulationspåverkan ses först vid trombocytopeni. Dock måste hastigheten i trombocyt-sänkningen beaktas.

Lätt preeklampsi: EDA/spinal kan läggas när TPK $>100 \times 10^9/L$ och provtagningen är utförd inom sex timmar. Vid TPK $80-100 \times 10^9/L$ kan man överväga regional anestesi efter individuell bedömning.

Svår preeklampsi/HELLP: EDA/Spinal kan läggas när TPK $>100 \times 10^9/L$ och provtagning är utförd inom två timmar. Vid TPK $80-100 \times 10^9/L$ kan man överväga regional anestesi efter individuell bedömning.

PK(INR) och APTT bör vara normala och utförda senast 6 timmar före ryggbedövning vid mild-måttlig och inom 2 timmar vid svår preeklampsi. Normalt fibrinogen och Hb stärker möjligheter till ryggbedövning.

Hepatos – intrahepatisk cholestas

Hepatos kan ge försämrade koagulation via försämrade bildning av flera koagulationsfaktorer i levern. Därför rekommenderas alltid koagulationsprover före ryggbedövning. Denna försämring brukar inte komma hastigt varför normalt PK(INR), APTT och TPK inom de senaste 24 timmarna accepteras.

Intrauterin fosterdöd

Vid intrauterin fosterdöd (IUFD) utan tecken till ablatio placenta kontrolleras TPK, PK(INR), APTT och fibrinogen inför EDA/Spinal.

Vid IUFD med ablatio placentae föreligger alltid någon form av koagulationsrubbnings. Hemostasen följs i dessa fall minst varannan till var fjärde timme (se Kapitel 7). Vid påverkad hemostas, som visar ökad blödningsbenägenhet enligt ovan eller fibrinogen $< 2\text{--}2,5$ g/L är EDA/spinal kontraindicerat.

Graviditetsinducerad trombocytopeni och immun trombocytopen purpura (ITP)

Vid trombocytopeni hos en i övrigt frisk gravid kvinna, bör kontrollen av TPK, APTT, PK(INR) ha utförts inom sex timmar innan ryggbedövning läggs.

Följande riktlinjer angående EDA/spinal gäller för i övrigt friska gravida kvinnor:

TPK 100-150x10⁹/L: Ingen ökad risk. Eventuell analys av APTT och PK(INR).

TPK 80-100x10⁹/L: Ingen ökad risk om APTT och PK(INR) är normala och ingen annan riskfaktor föreligger.

TPK 50-80x10⁹/L: Upprepad provtagning av TPK, APTT, PK(INR). Uteslut annan diagnos! Spinalanestesi kan övervägas.

TPK < 50x10⁹/L: Utredning bör göras angående orsaken till trombocytopeni. Graviditetsinducerad trombocytopeni är inte sannolik. EDA är kontraindicerad. Spinalbedövning endast vid mycket stark indikation där risker vid generell anestesi inkluderas i bedömningen.

Von Willebrands sjukdom

Vid mild von Willebrand typ 1 där nivåerna av vWF (von Willebrandfaktor) ökat till $>0,70$ k IE/L under graviditeten kan EDA/spinal läggas om APTT, PK(INR) och TPK är normala. Kontroll av vWF görs omkring graviditetsvecka 32 och behöver därefter inte upprepas.

Observera att nivån av vWF sjunker snabbt efter förlossningen varför EDA-katetern ska tas bort inom två timmar efter partus.

Anlagsbärare för hemofili A och hemofili B

EDA/spinal kan läggas om nivåerna av FVIII och FIX är $>0,70$ k IE/L och APTT, PK(INR) och TPK är normala. Kontroll av F VIII och FIX görs i graviditetsvecka 32 och behöver därefter inte upprepas. Observera att nivån av F VIII sjunker snabbt efter förlossningen varför EDA-katetern tas bort inom två timmar efter partus.

Referenser

Riktlinje för obstetrisk spinal/epidural-anestesi vid anti-koagulantibehandling och hemostasrubbnings. Nr 21-7. Antagen av SFOAI 2012 och av SFAI 2013.

Brevik H, Bang U, Jalonen J, Alahuta S, Lagerkranser M. Nordic guidelines for neuraxial blocks in disturbed haemostasis from the Scandinavian Society of Anaesthesiology and Intensive Care. Acta Anaesthesiol Scand. 2010;54:16-41.

12. Trombosprofylax inom gynekologi

Anna Hagman, Gustaf Biasoletto, Eva Nielsen och Karin Rova

Inledning

Vid större bukkirurgi och gynekologisk kirurgi är nyttan av trombosprofylax väl dokumenterad i ett flertal studier (1-4). Gynekologisk kirurgi i Sverige idag präglas av korta vårdtider, minimalinvasiv operationsteknik och minskat antal hysterektomier, där andelen abdominella hysterektomier utgör en allt mindre del (5).

I Sverige registreras gynekologiska operationer löpande via gynekologiska operationsregistret (6). Komplikationer registreras, både tidiga och sena, inkluderande blödningar och tromboser. Dessutom registreras om patienten fått trombosprofylax och under hur lång tid. Preparatval och dosering anges däremot inte och i dagsläget är tillförlitligheten till registreringen av trombosprofylax inte utvärderad. Generellt har användning av trombosprofylax ökat. Inom gynekologin är det bland annat till följd av att fler kvinnor har högt BMI och att riktlinjer inom till exempel reproduktionsmedicin har ändrats de senaste åren. Inför all kirurgi är det viktigt att ta reda på om patienten står på läkemedel som påverkar hemostasen. Många, framför allt, äldre patienter står idag på antikoagulantia, antingen som primär eller som sekundär profylax. I dessa fall, är det önskvärt att diskutera med patientens behandlande läkare angående utsättande av profylax och hur patienten ska skyddas från tromboembolisk händelse tills det aktuella läkemedlet kan återinsättas.

Indikation för trombosprofylax vid operativa ingrepp

Risken för venös tromboembolism (VTE) är enligt flertal studier hög, tre till 34 procent inom gynekologisk kirurgi, vilket även belyses i amerikanska och brittiska guidelines, beroende på typ av kirurgi och användande av trombosprofylax (3, 7). Vid större operativa ingrepp såsom öppen bukkirurgi och vaginala hysterektomier rekommenderas trombosprofylax (8). Vid mindre och kortvariga ingrepp såsom abrasio och hysteroskopi rekommenderas i allmänhet inte trombosprofylax, men om riskfaktorer finns ska trombosprofylax övervägas (9, 10). Till dessa riskfaktorer hör, utan inbördes ordning: tidigare VTE, trombos hos förstegradssläkting, känd trombofili, fetma (BMI >30 kg/m²), immobilisering, malignitet, vissa autoimmuna sjukdomar, nefrotiskt syndrom och vissa andra njurmedicinska sjukdomar, kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL), kortisonbehandling, kombinerade piller, hormonsubstitution med östrogen, graviditet/post partumperiod, omfattande varicer, akut hjärt/kärl-sjukdom senaste månaden, sepsis, större re-operation inom en månad, transfusionskrävande blödning och operationstid längre än 60 minuter oavsett operationsläge och typ av kirurgi (11-14). Utöver dessa faktorer tillkommer ålder som viktig riskfaktor med tilltagande risk från 40 års ålder. Från omkring 75 års ålder är det en stor riskökning. Rökning är en oberoende riskfaktor för VTE, som ökar i samband med kirurgi (15), se Faktaruta 1.

Malignitet

Alla patienter med malignitet har kraftigt ökad risk för VTE. Postoperativt rekommenderas trombosprofylax under minst fyra-sex veckor eller längre tid vid förhöjd risk utöver malignitet (16-18). Det senare gäller speciellt patienter med ovarialcancer, framför allt av endometrioid typ, eller avancerad corpus/cervixcancer (18). Vid misstänkt, men ej verifierad malignitet får operatören ta ställning till duration av profylax. Vid cytostatikabehandling ökar risken för trombos framför allt under första månaden (14, 20). Profylaxlängd påverkas av eventuell trombocytopeni till följd av cytostatikabehandling.

Mekanisk hjärtklaff

Antikoagulantia hos patienter med mekanisk hjärtklaffprotes får inte sättas ut. Övergång till LMH från warfarin rekommenderas vid elektiv kirurgi. Vid stor blödning är behandlingen av blödningen viktigare än bibehållen effekt av antikoagulantia. Dessa patienter handläggs i samråd med koagulationsspecialist och kardiolog enligt lokala vårdprogram (21).

Hyperemesis och dehydrering under graviditet

Vid uttalad hyperemesis eller dehydrering under graviditet ökar risken för trombos vilket gör att trombosprofylax bör övervägas (22). Riktlinjer för riskbedömning under graviditet finns i Kapitel 4.

Dosering, behandlingstid och administrering av trombosprofylax

Dosering

Det finns endast ett fåtal studier om dos och effekt av trombosprofylax specifikt vid gynekologisk kirurgi. De flesta randomiserade kontrollerade studier som publicerats, har utförts inom allmän kirurgi och ortopedi. Flera stora litteraturgenomgångar om trombosprofylax vid allmän kirurgi fastställer att det med stor sannolikhet går att generalisera dessa rekom-

mendationer till att gälla även vid gynekologiska ingrepp (23,24). Nedanstående rekommendationer kring dosering är författarnas bedömning utifrån bästa tillgängliga evidens.

I tidiga studier av LMH anges dosering motsvarande dalteparin (Fragmin) 2500 IE eller tinzaparin (Innohep) 3500 IE som tillräcklig profylax vid benign större kirurgi för normalviktiga patienter utan andra riskfaktorer. En höjning av dosen till motsvarande dalteparin 5000 IE eller tinzaparin 4500 IE har i dessa studier inte visats förbättra den antitrombotiska effekten och risken för blödningar var endast marginellt förhöjd (23). Mycket talar ändå för att använda den högre doseringen generellt, då majoriteten av patienter ofta har någon riskfaktor, eller genomgår kirurgi av sådan omfattning att den är motiverad. Enkla och tydliga rekommendationer påverkar också detta ställningstagande.

Vid obesitas är upptaget av LMH lägre, på grund av sämre genomblödning i det subkutana fettet och ökad renal utsöndring. Obesa patienter har en relativt mindre distributionsvolym i förhållande till kroppsvikten. Övervikt är en klar riskfaktor för trombos och motiverar en dosökning. LMH doseras enligt tillverkarnas rekommendationer baserat på kilo kroppsvikt.

Behandlingstid

Trombosprofylax påbörjas enligt lokala riktlinjer fyra till sex timmar postoperativt och därefter en gång dagligen. Vid kraftigt förhöjd trombosrisk, såsom vid svårt sjuk patient, malignitet, hög ålder eller högt BMI, kan trombosprofylax påbörjas dagen före operation. Profylax ges då med minst tio timmars marginal till operationsstart om EDA/spinal ska användas (se nedan). Vid operation planerad i generell anestesi ges profylax en till två timmar preoperativt. Vid ökad blödningsrisk första dygnet postoperativt, övervägs reducerad dos LMH var tolfte timme.

Beträffande den totala behandlingstiden finns gott kunskapsläge för att rekommendera trombosprofylax vid kirurgi i minst sju till tio dagar för bästa effekt. Detta gäller även vid

snabb postoperativ mobilisering (24). Längre tids profylax kan vara indicerad vid omfattande kirurgi och vid kvarstående riskfaktorer såsom immobilisering, malignitet, tidigare VTE eller svår infektion (1, 4, 8).

Det saknas evidens för optimal längd av profylax vid kirurgisk abort och operationer på grund av extrauterin graviditet, till patienter som redan står på trombosprofylax. Rekommendation från HEM-ARG är fyra veckor vid dessa ingrepp, se Faktaruta 2.

Administrering av trombosprofylax

Vid bukkirurgi bör LMH ges i låret för att undvika onödiga blödningskomplikationer i bukväggen, vid övrig kirurgi kan administrering ske i bukväggen.

Mekanisk trombosprofylax

Kompressionsstrumpor används i Sverige i samband med kirurgi framför allt som komplement till medicinsk trombosprofylax. Få studier är gjorda och dessa visar varierad effekt på postoperativa tromboser. Hos patienter med låg-måttlig risk för trombos och samtidigt hög risk för blödning rekommenderas mekanisk profylax i första hand, vilket också kan ges som intermittent pneumatisk kompression (3, 22, 26).

EDA/spinal vid antikoagulantibehandling

Enligt SFAI kan epidural- och spinalanestesi ges till patienter som får trombosprofylax med

LMH i samband med gynekologiska operationer, om profylax ges minst tio timmar före operation vid motsvarande högst 5000 IE dalteparin (Fragmin), 4500 IE tinzaparin (Innohep) eller 40 mg enoxaparin (Klexane) per dag. Vid högre doser rekommenderas ett tidsintervall på 24 timmar. Vid lägre doser eller delad dygnsdos med dalteparin 2500 IE x 2 eller motsvarande kan spinalbedövning ges utan exspektans.

Vid användande av nya orala antikoagulantia (NOAK) t ex rivaroxaban (Xarelto) eller

fondaparinux (Arixtra) rekommenderas 18 respektive 36 timmar preoperativt intervall för EDA/spinal, se tabell 1. Postoperativt rekommenderas sex timmars exspektans innan profylax återinsätts, men klinisk praxis är ofta två-fyra timmar timmar efter operationens slut (27). För patienter med pågående behandling med vitamin K antagonist brukar utsättande ske en till fyra dagar preoperativt, men bör göras i samråd med patientansvarig läkare och utifrån INR.

Trombosprofylax vid assisterad befruktning/IVF-behandling

Vid äggstocksstimulering/ovulationsinduktion ses en ökad risk för både arteriell och venös tromboembolism. Denna risk kopplas framför allt till de suprafysiologiska östrogennivåer som uppkommer inför IVF behandling, och särskilt då samtidigt graviditet uppnås. Ovulationsinduktion med HCG och/eller endogent HCG från tidig graviditet tycks hos en liten del kvinnor med kraftigt ovarialsvär trigga uppkomsten av ovarieellt överstimuleringsyndrom (OHSS).

Symtom som buksvullnad, ascites, hemokonzentration, och hypoalbuminemi är relativt vanliga, men kan övergå till allvarliga tillstånd med hypovolemi, acute respiratory distress syndrom (ARDS) eller tromboembolism. Patofysiologin bakom dessa förändringar är oklar. Ett hyperkoagulabelt tillstånd har beskrivits där inflammatoriska markörer som interleukiner och VEGF är förhöjda (28,29). Vid OHSS ökar risken för tromboembolism kraftigt under den första trimestern. Arteriella tromboser kan uppträda relativt tidigt, ofta inom 10 dagar efter ovulationsinduktion och har då setts drabba cerebrala artärer. De venösa tromboserna är vanligare och uppträder senare, upp till graviditetsvecka 13 (30,31).

Ett observandum är att dessa tromboser vanligen bildas i de övre extremiteterna framför allt i vena jugularis och vena subclavia. Orsaken till detta är inte klarlagd. En hypotes är att brankiom (tumörer utvecklade från rester av gälbågar) förstoras av ascitestillflödet vid

OHSS och obstruerar blodkärlen (32). En annan förklaringsmodell är att östrogenrik ascites dräneras via ductus thoracicus/ductus lymphaticus och sedan töms ut där vena subclavia sin och vena jugularis sin förenas, respektive i klykan mellan vena subclavia dx och vena jugularis dx. Den lokalt ökade östrogenhalten i kärlväggen skulle då, genom nedreglering av trombomodulin, verka i trombosbildande riktning.

Indikationer för LMH vid IVF

Vid tidigare VTE eller annan hög riskfaktor ges trombosprofylax från stimuleringsstart. Förlängd trombosprofylax under fortsatt graviditet bestäms efter bedömning av övriga riskfaktorer, se Kapitel 4.

Vid OHSS som kräver intervention (tapping av ascites) och/eller sjukhusvård rekommenderas trombosprofylax. Vid samtidig graviditet bör denna profylax pågå under hela första trimestern. Förlängd trombosprofylax under fortsatt graviditet bestäms efter bedömning av övriga riskfaktorer, se Kapitel 4.

Om graviditet inte föreligger rekommenderas trombosprofylax till dess OHSS symtomen gått i regress och upp till fyra veckor därefter. Se ”Riktlinjer för trombosprofylax vid IVF”, SFOGs hemsida.

Vid hereditet för trombos och/eller känd trombofili och planerad IVF-behandling ska trombosprofylax påbörjas redan vid stimuleringsstart och vid graviditet fortsätta under första trimestern. Förlängd trombosprofylax under fortsatt graviditet ges om ytterligare riskfaktorer föreligger, till exempel obesitas (33).

Vid IVF graviditet i ostimulerad cykel, t ex vid återföring av fryst/tinat embryo bedöms behov av trombosprofylax som vid spontan graviditet (Kapitel 4). Se Faktaruta 3.

Kontraindikationer för trombosprofylax

Kontraindikationer innefattar leversjukdom med $INR > 1.6$, allmän blödningsbenägenhet, exempelvis von Willebrands sjukdom och

trombocytopenier. Trombocytopeni utgör en relativ kontraindikation då $TPK < 100 \times 10^9/L$. Samtliga dessa kvinnor handläggs i samråd med koagulationsspecialist.

Vid kirurgi som utlöser riklig blödning avvaktas med trombosprofylax tills blödning och hemostas är under kontroll.

Vid nedsatt njurfunktion skall dosen av LMH reduceras då det finns risk för ackumulering. Eventuellt är tinzaparin att föredra framför dalteparin. Vid nedsatt njurfunktion följs effekten av LMH med bestämning av anti-FXa-aktivitet.

Pågående primär eller sekundärprofylax

Hos de patienter som står på warfarin bör preparatet sättas ut vid planerad kirurgi några dagar preoperativt till $INR < 1.6$ och därefter övergång till LMH. Vid akut kirurgi justeras INR till < 1.6 med protrombinkomplexkoncentrat och K-vitamin. I denna situation ska koagulationsmottagning kontaktas.

På senare år har det kommit nya perorala antikoagulantia och även ett flertal trombocyt-hämmande läkemedel. Fördelen med NOAK (benämns också i engelskspråkig litteratur DOAC; direct oral anticoagulants, NOAC; new oral anticoagulants) är att de har kort anslagstid, är tämligen lättstyrda och effekten behöver ej monitoreras på samma sätt som vid warfarinbehandling. Nackdelen är dock att de flesta saknar antidot, vilket försvårar situationer som blödningar och akuta operationer. Man arbetar på att ta fram denna typ av läkemedel men 2017 finns endast en preparatspecifik antidot tillgänglig på marknaden (Pradaxas antidot Praxbind).

I Tabell 1-3 anges rekommenderad preoperativ utsättningstid för de vanligaste förekommande läkemedlen som påverkar hemostasen. De kan delas in i två huvudgrupper; koagulationshämmande läkemedel (inkl. antivitamin K-preparat, trombinhämmare och Faktor Xa-hämmare) se Tabell 2, och trombocyt-hämmande läkemedel se Tabell 3. Vanliga läkemedel som har trombocyt-hämning som biverkan

är listade i Tabell 3 (34,35). Omega-3-fettsyror som ingår i olika naturläkemedel ger ökad blödningstid genom trombocythämning. Man har även diskuterat ökad blödningsbenägenhet vid intag av vitlök, ginseng och ginkgo biloba. SSRI-preparat har visats ha trombocythämmande effekt liksom valproat (36).

Inför operation kontrolleras sedvanliga koagulationsprover (APTT, PK (INR), TPK). Det finns även på vissa sjukhus idag instrument som kan monitorera patientens aktuella

trombocytfunktion (Innovance, VerifyNow, Plateletworks, Multiplate) och koagulationsstatus (tromboelastografi, TEG, ROTEM) (21). Rutinkoagulationstest är inte tillförlitliga för bedömning av effekt av NOAK/DOAK (37).

Observera att selektiva COX-2-hämmare (Celecoxib, Etoricoxib, Nabumeton, Parecoxib) inte påverkar hemostasen och således inte behöver sättas ut inför operation.

Tabell 1. Rekommenderad utsättningstider för koagulationshämmare (21, 34, 38)

Substans	Verkningsmekanism	Rekommenderad utsättningstid inför större kirurgiska ingrepp	Kommentar
Apixaban (Eliquis)	FXa-hämmare	2-5 dygn beroende på njurfunktion	
Argatroban (Novastan)	Trombinhämmare	2-4 timmar	Halveringstid kraftigt fördröjd vid leversjukdom
Bivalirudin (Angiox)	Trombinhämmare	4 timmar	
Dabigatran (Pradaxa)	Trombinhämmare	2-5 dygn beroende på njurfunktion	Stor individuell variation av halveringstid
Dalteparin (Fragmin), profylax ≤ 5000E	Hämmar Trombin och FXa	10 timmar	
Dalteparin (Fragmin), terapidos > 5000E	Hämmar Trombin och FXa	24 timmar	
Enoxaparin (Klexane), profylax ≤ 40 mg	FXa-hämmare	10 timmar	
Enoxaparin (Klexane), terapidos > 40 mg	FXa-hämmare	24 timmar	
Fondaparinux (Arixtra)	FXa-hämmare	36 timmar	
Heparin (Heparin)	Hämmar FIIa, FIXa, FXa	4 timmar	Utsättningstid gäller under förutsättning att APTT är normaliserad efter angiven utsättningstid
Rivaroxaban (Xarelto)	FXa-hämmare	2-5 dygn beroende på njurfunktion	
Tinzaparin (Innohep), profylax ≤ 4500E	FXa-hämmare	10 timmar	
Tinzaparin (Innohep), terapidos > 4500E	FXa-hämmare	24 timmar	
Warfarin (Waran)	Hämmar protrombin, FVII, FIX, FX	3 dygn	Utsättningstid gäller vid terapeutisk INR 2-3. Mål-INR inför op <1,4

Tabell 2. Rekommenderade utsättningstider för trombocythämmande läkemedel (exklusive NSAID) (21, 34, 36, 38)

Substans	Verkningsmekanism	Rekommenderad utsättningstid inför större kirurgiska ingrepp
Abciximab (Reopro)	GPIIb/III -receptorhämmare	48 timmar
Acetylsalicylsyra, lågdos (75-350 mg) (Trombyl mfl), Primärprofylax Sekundärprofylax	COX-1-hämmare (irreversibel)	Ev. avstå op-dagen
Cilostazol (Cilostzol)	PDE3-hämmare	5 dygn
Dipyramidol (Dipyramidol)	Ökar adenosin	Behöver ej sättas ut
Eptifibatid (Integrilin)	GPIIb/III -receptorhämmare	8 timmar
Iloprost (Ilomedin, Ventavis)	Prostacyklin-analog	2 timmar
Klopidogrel (Plavix)	ADP-receptor-hämmare (irreversibel)	5 dygn
Prasugrel (Efient)	ADP-receptor-hämmare (irreversibel)	5 dygn
Ticagrelor (Brilique)	ADP-hämmare	5 dygn
Tiklopedin (Tiklid)	ADP-receptor-hämmare	7-10 dygn

Tabell 3. Rekommenderade utsättningstider för läkemedel med påverkan på hemostasen som bieffekt (21,34, 38)

Substans	Verkningsmekanism	Rekommenderad utsättningstid inför större kirurgiska ingrepp
Acetylsalicylsyra, högdos (>1 g)	COX-1-hämmare	7 dygn
Dexibuprofen (Tradil)	COX-1-hämmare	12 timmar
Diklofenak (Diklofenak, Arthrotec, Voltaren)	COX-1-hämmare	12 timmar
Ibuprofen (Brufen, Ibumetin, Ipren)	COX-1-hämmare	12 timmar
Ketoprofen (Orudis)	COX-1-hämmare	12 timmar
Ketorolak (Toradol)	COX-1-hämmare	24 timmar
Naproxen (Pronaxen, Naprosyn, Naproxen)	COX-1-hämmare	48 timmar
Piroxikam (Brexidol)	COX-1-hämmare	2 veckor
Tenoxicam (Alganex)	COX-1-hämmare	2 veckor

Blödningskomplikationer vid trombosprofylax och antikoagulantibehandling

Blödningskomplikationer vid trombosprofylax kan förekomma och är dosberoende. I en studie från 2002 fann man inte några statistiska skillnader i blödningskomplikationer när man jämförde en grupp patienter som genomgått abdominell kirurgi på grund av malignitet och som fått placebo efter en veckas LMH och en grupp som fått LMH-profylax fyra veckor (39). Försiktighet bör iaktas vid högt blodtryck och nyligen genomgången stroke, då detta utgör risk för cerebral blödning.

Patienter som har pågående behandling

med warfarin eller NOAK utgör en särskild grupp. För några av de hemostasmodulerande läkemedlen finns möjlighet till reversering av effekt inför akut kirurgiskt ingrepp. Warfarin-effekt reverseras med K-vitamin (Konaktion) i kombination med protrombinkomplexkoncentrat (Ocplex, Confidex). Effekten av Heparin och LMH kan reverseras med Protaminsulfat. Vid kirurgi under påverkan av trombocythämmande läkemedel kan man ge trombocyt koncentrat. För reversering av blödningsbenägenhet efter ASA-intag kan Octostim ges (stimulerar frisättning av von Willebrandfaktor och FaktorVII och ökar därmed trombocytadhesiviteten) och tranexamsyra (som motverkar fibrinolys). Viktigt att

tänka på är att fritt cirkulerande trombocyt-hämmare utövar effekt även på tillförda trombocyter.

Plasma och protrombinkomplexkoncentrat har ingen dokumenterad effekt för reversering av NOAK och rekommenderas inte (37,40).

För mer ingående behandlingsrekommendationer hänvisas till koagulationsspecialist eller till hemsidan för Svenska Sällskapet för Trombos och Hemostas (SSTH) (40).

FAKTARUTA 1

Indikation för postoperativ trombosprofylax inom gynekologisk kirurgi

ABSOLUTA indikationer

Tidigare VTE
 Trombofili; Antitrombinbrist, protein S, -C brist, APC-resistens
 Trombos hos förstagradssläkting
 Malignitet
 Operationstid ≥ 60 min
 Transfusionskrävande blödning
 Re-laparotomi inom en månad
 Ålder över 60 år
 Rökning
 Bukkirurgi hos gravid, se kap 4
 Bukkirurgi inom 4 v efter förlossning
 P-piller
 Östrogenbehandling vid bukkirurgi
 Infektion och hög feber
 Inflammatorisk tarmsjukdom (IBD)
 BMI ≥ 30 kg/m²
 Antifosfolipidsyndrom
 Njursjukdom
 Större ortopedisk operation inom 4 v efter förlossning

RELATIVA indikationer

Ålder 40 - 60 år
 Laparoskopi, exeres i samband med graviditet se kap 4
 Autoimmun sjukdom annan än IBD
 Uttalade varicer
 Nedsatt lungfunktion

- Vid mindre ingrepp såsom abrasio, exeres, hysteroskopi, korta laparoskopier, inkontinensoperationer behövs sällan trombosprofylax.
- Hos alla patienter med pågående trombosprofylax görs individuell bedömning utifrån grundsjukdom.
- Preoperativt utsättande av antikoagulantia beroende av verkningsmekanism och halveringstid. Diskutera med koagulationsjour och/eller patientens ordinarie läkare.
- Förhöjd blödningsrisk; diskutera med koagulationskunnig specialist

FAKTARUTA 2**Rekommendation, dosering och behandlingstid**

- För större benign gynekologisk kirurgi, innefattande samtliga typer av hysterektomi, andra ingrepp via laparotomi, omfattande/större laparoskopisk kirurgi samt vid andra ingrepp som kompliceras av kända eller nytillkomna riskfaktorer, ges tromboprofylax motsvarande Fragmin 5000 IE eller Innohep 3500 IE i minst 7–10 dagar med start 4–6 timmar postoperativt.
- Vid kroppsvikt > 90 kg bör dosen ökas till motsvarande Fragmin 7500 IE eller Innohep 4500 IE i minst 7–10 dagar.
- Vid malignitet eller tidigare VTE bör profylax fortgå minst fyra veckor.
- Vid förhöjd trombosrisk påbörjas profylax preoperativt.
- Vid avslutad graviditet hos kvinna med tromboprofylax rekommenderas fortsatt profylax i 4 veckor före graviditetsvecka 20 och 6 veckor efter graviditetsvecka 20.

FAKTARUTA 3**Indikation för tromboprofylax vid IVF**

- Vid tidigare VTE eller annan stark riskfaktor för trombos, ges tromboprofylax från stimuleringsstart. Fortsatt tromboprofylax under graviditet bestäms efter bedömning av övriga riskfaktorer.
- Vid ovariellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS) som kräver inläggning eller intervention (tappning av ascites) ges tromboprofylax vid graviditet t o m graviditetsvecka 12+6.

Vid OHSS utan bekräftad graviditet rekommenderas tromboprofylax till dess OHSS-symtomen gått i regress och 4 veckor därefter.

Vid ytterligare riskfaktorer ges fortsatt tromboprofylax enligt HEM-ARGs scoringssystem (kap 4).

- Vid IVF graviditet i ostimulerad cykel t ex vid återföring av fryst/tinat embryo bedöms behov av tromboprofylax som vid spontan graviditet.
- Vid riskfaktorer (HEM-ARG scoring >1) rekommenderas prekonceptionell rådgivning.

Referenser

1. Rasmussen MS, Jorgensen LN, Wille-Jorgensen P. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin for abdominal or pelvic surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(1):Cd004318.
2. Rasmussen MS, Jorgensen LN, Wille-Jorgensen P, Nielsen JD, Horn A, Mohn AC, et al. Prolonged prophylaxis with dalteparin to prevent late thromboembolic complications in patients undergoing major abdominal surgery: a multicenter randomized open-label study. *J Thromb Haemost.* 2006;4(11):2384-90.
3. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, Karanicolas PJ, Arcelus JI, Heit JA, et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012; 141(2 Suppl):e227S-77S.
4. Huo MH, Muntz J. Extended thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparins after hospital discharge in high-risk surgical and medical patients: a review. *Clin Ther.* 2009;31(6):1129-41.
5. Öppna jämförelser Hälso och sjukvård 2009 [Internet]. 2009.
6. Gynop-registret [Internet]. 2015.
7. Treasure T, Hill J. NICE guidance on reducing the risk of venous thromboembolism in patients admitted to hospital. *J R Soc Med.* 2010;103(6):210-2.
8. Bell BR, Bastien PE, Douketis JD. Prevention of venous thromboembolism in the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) setting: an evidence-based review. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie.* 2015;62(2):194-202.
9. Stashenko G, Lopes RD, Garcia D, Alexander JH, Tapson VF. Prophylaxis for venous thromboembolism: guidelines translated for the clinician. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis.* 2011;31(1):122-32.

10. Hill J, Treasure T. Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital: summary of the NICE guideline. *Heart*. 2010; 96(11):879-82.
11. Nick AM, Schmeler KM, Frumovitz MM, Soliman PT, Spanuth WA, Burzawa JK, et al. Risk of thromboembolic disease in patients undergoing laparoscopic gynecologic surgery. *Obstet Gynecol*. 2010;116(4):956-61.
12. Mahdi H, Aljebori Q, Lockart D, Moulton L. Risk of venous thromboembolism following laparoscopic surgery for gynecologic malignancy. *J Minim Invasive Gynecol*. 2016.
13. Ramirez PT, Nick AM, Frumovitz M, Schmeler KM. Venous thromboembolic events in minimally invasive gynecologic surgery. *J Minim Invasive Gynecol*. 2013;20(6):766-9.
14. Haddad TC, Greeno EW. Chemotherapy-induced thrombosis. *Thrombosis Research*. 2006;118(5): 555-68.
15. Sweetland S, Parkin L, Balkwill A, Green J, Reeves G, Beral V. Smoking, surgery and venous thromboembolism risk in women: United Kingdom Cohort Study. *Circul*. 2013;127(12):1276-82
16. Kakkar AK. Prevention of venous thromboembolism in the cancer surgical patient. *J Clin Oncol*. 2009;27(29):4881-4.
17. Schmeler KM, Wilson GL, Cain K, Munsell MF, Ramirez PT, Soliman PT, et al. Venous thromboembolism (VTE) rates following the implementation of extended duration prophylaxis for patients undergoing surgery for gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol*. 2013;128(2):204-8.
18. Hitos K, Wain GV, Fletcher JP. Venous thromboembolism following gynaecological surgery for suspected or confirmed malignancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2012;52(1):23-7.
19. Suzuki N, Yoshioka N, Ohara T, Yokomichi N, Nako T, Yahagi N, et al. Risk factors for perioperative venous thromboembolism: A retrospective study in Japanese women with gynecologic diseases. *Thromb J*. 2010;8:17.
20. Di Nisio M, Ferrante N, De Tursi M, Iacobelli S, Cuccurullo F, Buller HR, et al. Incidental venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Thromb Haemost*. 2010; 104(5):1049-54.
21. Hemostas vid allvarlig blödning-Vårdprogram utarbetat av arbetsgrupp inom Svenska Sällskapet för Trombos och Hemostas (SSTHS) [Internet]. 2014.
22. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during pregnancy and the Puerperium [Internet]. 2016.
23. utvärdering SBFmos. Bästa strategi för trombosprofylax för buk-och bäckenopererade vuxna patienter <http://www.sbu.se/trombosprofylax>; SBU.se; 2015
24. Socialstyrelsen. Socialstyrelsens riktlinjer för vård av blodpropp/venös tromboembolism 2004. 2004.
25. Geerts WHea. Prevention of venous thromboembolism: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest*. 2008;133(6):381S-453S.
26. Agnelli G, Bergqvist D, Cohen AT, Gallus AS, Gent M. Randomized clinical trial of postoperative fondaparinux versus perioperative dalteparin for prevention of venous thromboembolism in high-risk abdominal surgery. *Br J Surg*. 2005;92(10):1212-20.
27. Ryggbedövning och antikoagulantia [Internet]. 2014.
28. Rova K, Passmark H, Lindqvist PG. Venous thromboembolism in relation to in vitro fertilization: an approach to determining the incidence and increase in risk in successful cycles. *Fertility and Sterility*. 2012;97(1):95-100.
29. Hansen AT, Kesmodel US, Juul S, Hvas AM. Increased venous thrombosis incidence in pregnancies after in vitro fertilization. *Hum Reprod*. 2014/01/09 ed2014. p. 611-7.
30. Chan WS. The 'ART' of thrombosis: a review of arterial and venous thrombosis in assisted reproductive technology. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2009;21(3):207-18.
31. Nelson S. Prophylaxis of VTE in women – during assisted reproductive techniques. *Thromb Res*. 2009;123(3):58-S15.
32. Salomon O, Schiby G, Heiman Z, Avivi K, Sigal C, Levran D, et al. Combined jugular and subclavian vein thrombosis following assisted reproductive technology--new observation. *Fertil Steril*. 2009;92(2): 620-5.
33. Nelson SM. Venous thrombosis during assisted reproduction: novel risk reduction strategies. *Thromb Res*. 2013;131 Suppl 1:S1-3.
34. SSTHS and Swedish Society of Cardiology. Clinical recommendations for surgery and bleeding during treatment with oral antiplatelet agents. 2015.
35. FASS [Internet]. 2015.
36. Radulovic V ea. Blödningstidsbestämningen har spelat ut sin roll. *Läkartidningen*. 2008.
37. Dalén MH, P Holmström, M Ivert T. Blödning och kirurgi vid behandling med nya perorala antikoagulantia. *Läkartidningen*. 2014.
38. Holmgren M SA, Schneede J. Preoperativ utsättning av läkemedel som påverkar hemostasen. *Läkartidningen*. 2011.
39. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, Eldor A, Nilsson PE, Le Moigne-Amrani A, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med*. 2002;346(13):975-80.
40. Kliniska råd vid behandling med nya perorala antikoagulantia [Internet]. 2016.

13. Rikliga menstruationsblödningar

Måns Edlund och Miriam Mints

Omkring tio procent av alla kvinnor i fertil ålder lider av rikliga menstruationer. Rikliga menstruationsblödningar (RMB), tidigare benämnt menorrhagi, är orsak till en stor andel av alla undersökningar och behandlingar inom gynekologi. RMB är den vanligaste orsaken till järnbristanemi bland kvinnor världen över. Då RMB endast är ett symptom på en underliggande sjukdom är det avgörande att all behandling föregås av adekvat utredning.

Definition

Man har enats om att beskriva menstruationen i fyra kliniska dimensioner: frekvens, regelbundenhet, varaktighet och volym, se Figur 1 (1). Genomsnittlig normal menstruationsblödning är 40 ml per cykel och blödning över 80 ml per cykel är riklig (2).

Prevalens

Förekomst av RMB är cirka tio procent i väs-

terländsk befolkning (3). Prevalensen ökar med åldern till menopaus, ofta med ökande inslag av att blödningarna blir långvariga och oregelbundna mot slutet. Den subjektiva upplevelsen av riklig menstruation varierar i olika undersökningar: i genomsnitt upplever 30 procent av alla kvinnor vid något eller några tillfällen att menstruationen är besvärande riklig (4, 5).

Etiologi

2009 -2011 utvecklade La Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) rekommendationer om terminologi, definitioner och klassifikation av orsakerna till RMB. Den klassifikation kallas för "PALM-COEIN", där PALM står för intrakavitära förändringar som leder till RMB och COEIN för sjukdomar/tillstånd utan någon anatomiskt definierad patologi, se Bild 1, (6). Trots att över 50 procent av de kvinnor som genomgår

Figur 1.

Klinisk dimension av menstruation och menstruationscykel

Deskriptiva termer

Normala gränser

Klinisk dimension av menstruation och menstruationscykel	Deskriptiva termer	Normala gränser
Frekvens	Ofta förekommande	<24 dagar
	Normal	24-38 dagar
	Sällan förekommande	>38 dagar
Regelbundenhet (variation över 12 månader)	Frånvarande	
	Regelbunden	Variation +/- 2 till 20 dagar
	Oregelbunden	>20 dagar
Varaktighet (antal dagar)	Långvarig	>8,0
	Normal	4,5-8
	Kort	<4,5
Volym av menstruationsblödning (ml)	Riklig	>80
	Normal	5-80
	Sparsam	<5

behandling för riklig mensblödning inte har någon anatomiskt definierad patologi, bör strävan vara inte bara att behandla symtomet utan också att försöka finna den bakomliggande orsaken.

Lokala faktorer

Myom hör till de vanligaste tumörerna och kan orsaka symptom bland annat i form av rikliga menstruationsblödningar och/eller trycksymptom. Prevalensen av symptomgivande myom är 50 procent bland svarta kvinnor och 35 procent bland vita kvinnor över trettio år i USA (7). Jämfört med normalt myometri har myom en högre koncentration av östrogen- och progesteronreceptorer och aromataser, enzymer som är viktiga för lokal produktion av östrogen. Andra faktorer som är associerade med myom är tidig menarche och fetma. Risken hos en kvinna att utveckla myom ökar två till tre gånger om hennes mor eller syster har haft myom (8).

Asymtomatiska myom behöver inte behandlas. Submukösa eller intramurala myom står för 40 procent av alla myom och kan orsaka rikliga blödningar. Det är inte enbart den nära relationen till kaviteten, utan

även myomassocierade förändringar i myometriets kärlsystem och kontraktion samt kärlförändringar i endometriet som är bidragande faktorer till RMB.

Förekomsten av endometriepolyper ökar med stigande ålder. Den totala prevalensen av endometriepolyper ligger på 25 procent. Dessa orsakar vaginala blödningar i 13 till 50 procent. Risken för att endometrie cancer ska utvecklas i endometriepolyper ligger mellan 0,8-4,8 procent (9).

Lokala endometriefaktorer

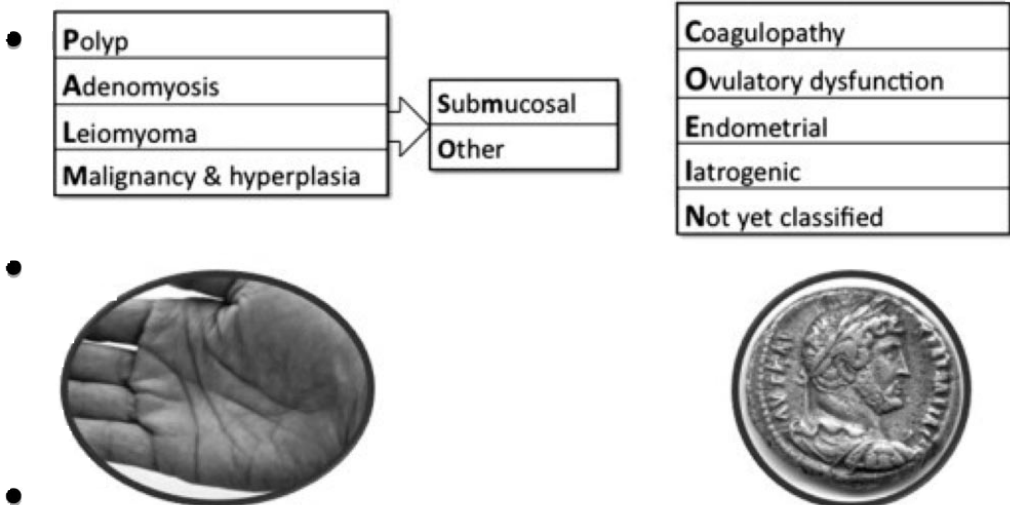
Rubbning i prostaglandinbalansen

Vid undersökningar av endometriet hos kvinnor med RMB har man funnit förhöjda nivåer av prostaglandin E2 och F2-alfa, förskjuten kvot PGE2/PGF2 samt förskjuten kvot prostacyclin/tromboxan. Delvis kan detta förklara en del av blödningsökningen för kvinnor med myom men det finns studier som visar på ett inslag av rubbad prostaglandinbalans även hos kvinnor med anatomiskt helt normal uterus (10).

Fibrinolysrubbning

En ökad nivå av plasminogenaktivatörer har återfunnits i endometriet samt i menstrua-

Bild 1. "PALM-COEIN" klassifikation av rikliga menstruationsblödningar.



tionsvätska (11) hos kvinnor med RMB. Kausalsambandet mellan dessa förändringar och RMB är okänt. Behandling med tranexamsyra har en direkt hämmande effekt på den fibrinolytiska aktiviteten.

Patologisk angiogenes

Angiogenes (kärlnybildning) är en grundläggande process för kroppens tillväxt från foster till vuxen. Hämmas fostrets angiogenes uppstår fosterskador (t ex Neurosedyn-skadorna). Mutationer i angiogenes-gener leder till medfödda kärlskador (t ex tie-2 genen) eller aneurysm (t ex Osler's sjukdom, CD105). CD105 är ett typ I membran glykoprotein beläget på cellytor och ingår i TGF-beta-receptorkomplexet. Uppbyggandet av ny slemhinna i livmodern efter menstruationen är helt beroende av en fungerande angiogenes.

Angiogenes är en komplex process där angiopoetiska faktorer utövar sin effekt i en väl reglerad sekvens. Hypoxi är den enskilt viktigaste fysiologiska startsignalen, där cellens sensor för det omgivande syrgastrycket reglerar halten av hypoxia-induced factor (HIF-1). Vid hypoxi ökar intracellulära koncentrationer av transkriptionsfaktorn HIF-1, som då startar transskribering av flera gener, bland annat genen för vascular endothelial growth factor (VEGF). VEGF har därför en central roll vid nybildandet av blodkärl (12).

VEGF ökar frisättningen av kväveoxid (NO) från endometriets celler, som i sin tur minskar tonus i blodkärlen. VEGF samspelar med koagulationssystemet, till exempel ökar VEGF och tissue factor (TF) varandras produktion. En bristande mängd TF kan medföra ökade blödningar.

Förutom angiopoetiska faktorer finns ett antal angiostatiska faktorer, det vill säga faktorer som hämmar nybildandet av blodkärl. Nya studier tyder på att RMB uppstår till följd av intensiv angiogenes och ökad frisättning av VEGF och dess receptorer. Detta medför att kärlväggen inte blir stabil nog att motstå det lokala blodtrycket vilket medför ökad blödningsbenägenhet (13).

Systemisk orsak

Systemisk orsak har traditionellt betraktats som ovanlig som bakomliggande orsak till rikliga mensblödningar. Sambandet mellan hypothyreos och RMB har varit välkänt och förklarar en till två procent av all RMB (14). I övrigt har hemostasrubbingar, medfödda såväl som förvärvade, tidigare betraktats som en uppenbar men mycket ovanlig orsak till RMB och framför allt noterats i samband med att flickor de första åren efter menarche uppvisat RMB (15).

Hemostasdefekt

RMB hos flickor i anslutning till menarche orsakas inte sällan av hemostasrubbingar. Studier visar även en relativt hög frekvens av tidigare icke diagnostiserade hemostasdefekter hos vuxna kvinnor med RMB (16). Av kvinnor med RMB har 13 procent von Willebrands sjukdom (vWD) (17, 18). Utöver detta finner man trombocytdysfunktion, faktor VIII- och XI- brist (bärare av hemofili A och B) och avvikande fibrinolys. Upp till 50 procent av alla kvinnor med RMB har avvikande hemostas (19).

Iatrogen orsak

Kopparspiral ökar menstruationsblödningen med 45 procent (20) och blödningsproblem är den vanligaste orsaken till att kopparspiral tas ut. Medicinering med antikoagulantia ökar risken för riklig menstruationsblödning. Läkemedel som påverkar trombocytfunktionen, huvudsakligen NSAID och ASA-preparat, kan påverka menstruationens storlek.

Utredning vid misstanke om rikliga mensblödningar

Anamnes

Första steget i utredningen av patient med RMB är att fastställa hur stor blödningen är. Den vanligaste metoden som används kliniskt är Pictorial Blood Assessment Chart (PBAC) eller mensbedömningsmall (21). Genom att

registrera och poängsätta hur mycket genomblödda bindor och tamponger som går åt per mensperiod kan man få ett mått på om en kvinna lider av RMB eller inte. Vid en viss summa anses riklig menstruationsblödning föreligga, se Figur 2.

Den till idag enda helt objektiva metoden är insamling av samtlig menstruationsvätska och analys av hemoglobinnehållet med alkaliskt hematin metoden (22). Dessvärre är metoden dyr och omständlig varför den endast används i begränsad utsträckning för analys i forskningssammanhang.

Klinisk utredning

Alla kvinnor som söker för riklig menstruationsblödning bör genomgå en klinisk undersökning inför behandling. Exempel på utredningsalgoritm beskrivs i Faktarutan. Gynekologisk undersökning kan utlämnas för den som inte har debuterat sexuellt. I rutinundersökningen ingår också ett vaginalt ultraljud. Intrauterina förändringar diagnosticeras företrädesvis med hydrosonografi (23). Vid osäkerhet kan komplettering med hysteroskopisk under-

sökning krävas. Hos kvinnor över 45 år med RMB bör även en endometriebiopsi tas (24).

Blodprover

Hemoglobinvärdet och nivåer av järndepåer ska analyseras. Thyroideaprover tas vid misstanke på hypothyreos. Om anamnesen, inklusive hereditet, inger misstanke om koagulationsdefekt så ska patienten screenas för de vanligaste hemostasrubbningarna såsom VWD, faktor VIII brist och trombocytdysfunktion. En av de starkaste prediktorerna för hemostasrubbning är rikliga menstruationsblödningar sedan menarche, något som talar emot att den bakomliggande orsaken enbart är lokala faktorer i endometriet/uterus, se Figur 3.







De yttre omständigheterna inklusive tid i menstruationscykeln är av betydelse vid dessa provtagningar. Stress påverkar nivåerna av vissa koagulationsfaktorer och i anvisningarna från koagulationslaboratoriet finns instruktioner om vila inför provtagning. Tidpunkten i menstruationscykeln kan påverka nivåerna av koagulationsfaktorer, varför provtagning bör utföras i början av menstruationscykeln lämpligast cykeldag 3-7 (25).

Figur 2. Blödningsschema

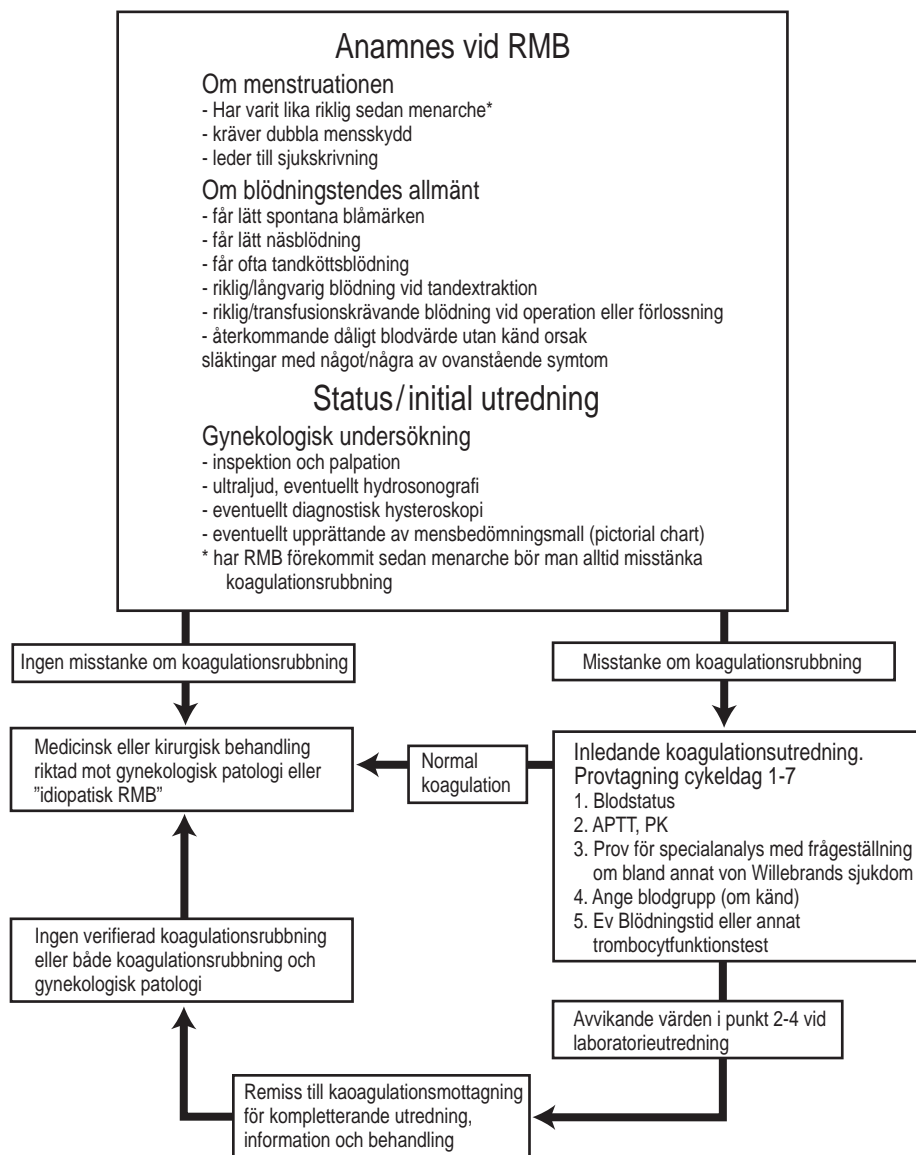
Det kan ibland vara svårt att veta hur mycket man blöder under sin menstruation. För att ta reda på hur riklig din menstruation är har du fått ett blödningsschema att fylla i.

1. Börja med att fylla i smärta i schemat dagen före första menstruationsdagen.
2. Notera antal bindor och/eller tamponger per dag genom att sätta ett streck för varje använd tampong/binda, i rutan under den bild som bäst illustrerar hur genomblödd tampongen/binde är.
3. Det finns även kolumner för att rapportera antal levrade blodklumpar och genomblödningar per dag. Sätt streck för antal levrade blodklumpar/genomblödningar per dag.
4. I sista kolumnen uppger du om du haft smärta under dagen på grund av din menstruation. Ange smärtans intensitet genom att sätta ett kryss på linjen.

Första raden i blödningsschemat visar ett exempel på hur du fyller i schemat.
Sänd in blödningsschemat tillsammans med de andra formulären i det frakterade kuvertet.

Datum	Tampong			Binda			Blodlevrar bredvid mensskydd	Genom- blödning	Smärta	
	 Lite	 Mellan	 Mycket	 Lite	 Mellan	 Mycket			_____	_____
Exempel 070918									Ingen smärta	Värsta tänkbara smärta _____
Dagen före mens									Ingen smärta	Värsta tänkbara smärt _____
Dag 1									Ingen smärta	Värsta tänkbara smärta _____
Dag 2									Ingen smärta	Värsta tänkbara smärta _____
Dag 3									Ingen smärta	Värsta tänkbara smärta _____
Dag 4									Ingen smärta	Värsta tänkbara smärta _____
Dag 5									Ingen smärta	Värsta tänkbara smärta _____
Dag 6									Ingen smärta	Värsta tänkbara smärta _____
Dag 7									Ingen smärta	Värsta tänkbara smärta _____
Dag 8									Ingen smärta	Värsta tänkbara smärta _____

Figur 3.



Behandling av rikliga menstruationsblödningar

Behandlingen av RMB måste relateras till bakomliggande orsak med målet att reducera eller eliminera det aktuella symptomet RMB. Således bör all behandling relateras till den bakomliggande orsaken. Flera av dessa bakomliggande orsaker behandlas dock på samma sätt. Trots lika behandling, bör vi kunna göra

utredning för att diagnosticera patologi och vi bör i möjligaste mån resonera kring förväntad behandlingseffekt med hänsyn till bakomliggande orsaker.

Behandling vid hemostasdefekt

En expertpanel av gynekologer, hematologer och laboratorieläkare har arbetat fram en algoritm för behandling av RMB orsakade helt eller

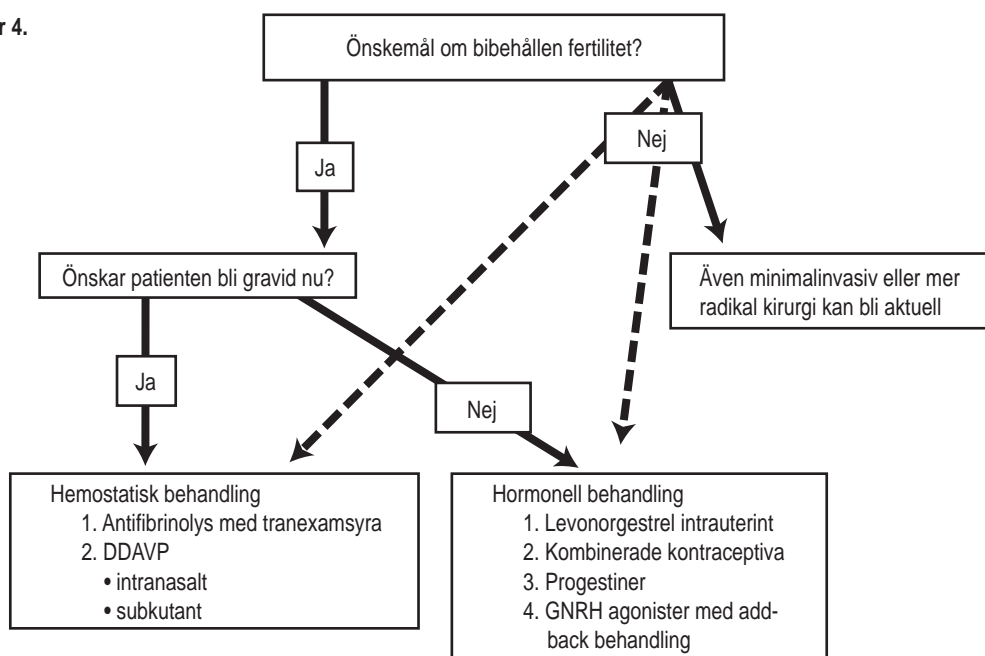
delvis av hemostasrubbnig, se Figur 4 (26). I Skandinavien har vi sedan länge tillgång till fibrinolyshämmaren tranexamsyra (Cyklokapron, Cyklo-F, Tranone) som minskar blödningen upp till drygt 50 procent. Detta, eventuellt i kombination med DDAVP (Desmopressin) i injektionsform eller nasal inhalation, är den behandling som kan erbjudas kvinnor som inte vill erhålla samtidig antikonception. Övriga behandlingar omfattar könssteroider i olika form och har en antikonceptiv effekt. Exempel är intrauterint levonorgestrel (Mirena), kombinerade hormonella kontraktiva (perorala, transdermala eller vaginala), progestiner (injektioner eller subkutana implantat) eller GNRH-agonister, se Figur 5.

De mest effektiva av dessa behandlingar är intrauterint levonorgestrel, kombinerade hormonella kontraktiva i förlängda cykler eller kombinationen estradiol/dienogest i p-pillret Qlaira. Om cykelintervallet med monofasiska kombinerade hormonella kontraktiva förlängs till tre till tolv månader så kan en blödningsreduktion på upp till 90 procent sannolikt uppnås.

Konservativ behandling vid myom

2013 introducerades ulipristalacetat (Esmya), läkemedel för medicinsk behandling vid myom (27). Ulipristalacetat är en selektiv progesteronreceptormodulator (SPRM) och är den enda SPRM som är godkänd för medicinsk behandling av symtom från myom. Ulipristalacetat kan användas både preoperativt och som intermitterande behandling utan restriktioner i antal tremånaderskurser. Ulipristalacetat verkar genom att hämma myomens cellproliferation och inducera apoptos vilket leder till en krympning av myomen, samt har en direkt blödningshämmande effekt på endometriet. Ulipristalacetat doseras med en tablett à 5 mg dagligen i tre månader följt av uppehåll för menstruationsblödning. Ny behandlingsomgång startas i samband med den andra blödningen efter föregående tremånaderskur. Detta uppehåll mellan tremånaderskurerna är rekommenderat, då ulipristal kan ge endometrieförändring, så kallad PAEC (Progesteronreceptormodulator-Associerade Endometrieförändringar). Denna förändring är benign och försvinner efter avslutad behandling.

Figur 4.



Figur 5.

De mest effektiva medicinska behandlingarna vid ren RMB		
Behandling	Effekt på blödning	Biverkningar
Intrauterint levonorgestrel	90-96%	Oregelbunden blödning.
Kombinerade hormonella kontraceptiva, även i förlängda cykler	43-90%	Venös trombos, bröstsmärta, illamående, viktuppgång, humörpåverkan.
Antifibrinolytisk behandling	50-53%	Gastrointestinala symptom (illamående, buksmärta, diarré).
NSAID	25-47%	Gastrointestinala biverkningar (gastrit, magsår). Ökad blödning hos kvinnor med odiagnostiserad hemostasrubbing.

De flesta kvinnor får under behandling blödningskontroll (upp till 90 procent), merparten blir helt blödningsfria (cirka 75 procent) och effekten sätter in snabbt, oftast inom en vecka. Myomen minskar i volym hos merparten av kvinnor och den uppnådda volymminskningen kvarstår under minst sex månader efter utsättning av behandling. Den myomkrympande effekten kan variera, men de flesta av kvinnorna har mycket god effekt på rikliga blödningar.

Det finns ingen restriktion i antalet behandlingskurer utan behandlingen kan fortsätta så länge symtomen kvarstår och kvinnan har behov av behandling. Majoriteten av biverkningarna är lindriga och måttliga (95 procent), ledde inte till utsättning av läkemedlet (98 procent) och försvann spontant vid upprepad behandling.

Kirurgisk behandling

Den enda kirurgiska behandlingen som garanterat kan åstadkomma amenorré är hysterektomi. Hysterektomi utförs antingen abdominalt, vaginalt eller laparoskopiskt. Hysterektomi innebär en relativt hög risk för komplikationer. Mortalitet vid hysterektomi, som utförs på benigna indikationer ligger på en på 1000 fall (28) Allvarliga komplikationer som lungemboli, blödning och skador på närliggande organ inträffar i åtta procent av fallen. Långtidseffekterna av hysterektomi är otillräckligt undersökta. Altman et al har visat att risken för urininkontinens mer än fördubblas efter genomgången hysterektomi (29).

Komplikationsfrekvensen skiljer sig inte avsevärt mellan olika teknikerna. Trots 100 procent amenorré, ger ingreppet enbart 93 procent nöjda patienter. Ingreppet kan vara psykiskt påfrestande för en kvinna eller upplevas alltför definitivt. Därför har flera "minimalinvasiva" metoder utvecklats för att behandla RMB.

"Första generationen" av endometrieablationsmetoder

Pionjären bland "minimalinvasiva" metoder är transcervikal resektion av endometriet (TCR-E/M), vilket kan utföras i en myomatös eller icke-myomatös livmoder. Metoden lämpar sig för uterusaviteter ≤ 11 centimeter, vid submukösa myom < 5 centimeter eller polyper. Endometrieablation utförs som resektion med bipolär diatermislynga alternativt monopolär teknik. Till allvarliga peroperativa komplikationer vid TCR hör vätskeresorption, uterusperforation och blödning, som dock drabbar färre än två procent (30). För att minimera de peroperativa komplikationerna och åstadkomma en förtunning av endometriet rekommenderas förbehandling med GnRH-analog i sex till åtta veckor.

Risken för vätskeresorption betraktas som minimal då bipolär teknik med monitorering av in- och utflöde, så kallad "Hysteromat" används. Den största fördelen med bipolär teknik är att natriumklorid används som distensionsmedium och därför är risken för vätskeresorption med hjärnödem (TURP-syndrom) minimal. Dessutom vaporiserar vävnaderna

vid användningen av den bipolära tekniken vilket ger bra hemostas.

Graviditet kan någon gång inträffa efter endometrieablation varför preventivmedel bör rekommenderas till kvinnor som är fertila före operation. En långtidsuppföljning (upp till fem år) av kvinnor som genomgått TCR har visat att cirka 20-60 procent är amenorrhöiska efter fem år, hälften (50 procent) har oligomenorré, men cirka tolv procent genomgår hysterektomi inom tre år. Den vanligaste orsaken till hysterektomi är adenomyos och myom. Dessa kvinnor har kvarvarande symptom som fortsatt RMB och dysmenorré.

Man har påvisat öar av kvarvarande eller regenererande endometrium efter endometrie-resektion/destruktion, även hos kvinnor med amenorré, varför dessa kvinnor vid behov av östrogensubstitution bör rekommenderas gestagenttillägg.

TCR lämpar sig speciellt bra när det föreligger medicinska risker med laparotomi eller vaginal hysterektomi, till exempel obesitas eller adherenser i buken efter tidigare bukkirurgi.

”Andra generationen” av endometrieablationsmetoder

Under utvecklingen av minimalinvasiva metoder har man försökt att inrikta sig på att minimera nackdelarna med TCR, som till exempel lång inlärningstid för operatören, vätske-resorption med risk för hjärnödem och uterusperforation med till exempel tarmskada som följd. En av de första intrauterina ballongmetoderna Cavaterm används fortfarande. Principen bygger på att en uppvärmd vätska cirkulerar i en ballong som ligger an mot endometriet. På så sätt destrueras endometriet under cirka 15 minuters behandling. Det krävs ingen förbehandling av endometriet. Behandlingen kan utföras i lokalanestesi. Radiovågsbehandling för ablation av endometriet används med Nova Sure metod. Det är ett 3-D bipolärt nät som är anatomiskt riktigt format efter uterus-kaviteten med inställbar längd och bredd. Genomsnittlig behandlingstid är 90 sekunder. Gemensamt för dessa meto-

der är att de passar för behandling av essentiell RMB, där man har uteslutit annan intrauterin patologi och där kaviteten är < 11-12 centimeter.

Embolisering av arteria uterina

Embolisering av arteria uterina har använts i över 20 år vid akuta uterusblödningar. Senaste åren har man börjat använda denna metod som behandling vid uterusmyom. Tekniken går ut på katetrisering av arteria femoralis och selektiv ocklusion av arteria uterina med polyvinylalkohol (PVA) partiklar. Partiklarna ockluderar myomkapseln och orsakar ischemi. Flera studier har visat goda resultat; mellan 40-50 procents minskning av myomets storlek och lindring av RMB med upp till 70-80 procent. Postoperativa komplikationer kan ses hos 40 procent med så kallat postemboliseringssyndrom vilket innebär buksmärter, feber och leukocytos. Behandlingen är konservativ. Till andra mer sällsynta komplikationer hör blödning, trombos, aneurysm och neurologiska förändringar i benen. Hos cirka fem procent av dessa kvinnor inträffar förtida menopaus, jämfört med en procent efter hysterektomi.

Evidensbaserad behandling av rikliga menstruationsblödningar

Femton studier omfattande 1289 kvinnor där kirurgisk och medicinsk behandling av RMB jämförts har inkluderats i en Cochrane Review (26). De parametrar som man har jämfört är blödningskontroll, d.v.s. att menstruationerna inte överstiger sju dagar eller 80 ml blödning per menstruation, livskvalitet, tillfredställelse med behandlingen samt behov av kompletterande behandling. De studier som jämfört peroral med kirurgisk behandling har visat att kirurgisk behandling är mer effektiv vad gäller blödningskontroll och förbättrad livskvalitet: 59 procent av kvinnorna som var randomiserade till peroral behandling hade genomgått kirurgisk behandling inom två år och 77 procent inom fem år. När man jämförde den kirurgiska gruppen med levonogestrelspiralgruppen (LNG-IUD) visade den

grupp som genomgått hysterektomi bättre blödningskontroll efter ett år. Båda grupperna hade likvärdiga resultat efter fem år men efter tio år hade 46 procent av kvinnorna i LNG-IUD gruppen genomgått hysterektomi (31). Vid ett års uppföljning visade endometriedestruktionstekniker bättre resultat än levonogestrelspirall vid gäller blödningskontroll, men resultaten vid två års uppföljning var jämförbara (31). Ovan nämnda resultat tyder på att LNG-IUD är ett bättre alternativ än peroral hormonbehandling. Hysterektomi, endometriresektion och ablation ger bättre blödningskontroll än LNG-IUD efter ett år men resultaten är jämförbara vid två till tre års uppföljning (31).

Endometriresektion och abdominal och/eller vaginal hysterektomi har jämförts i åtta randomiserade studier (32). Hysterektomi är betydligt bättre än övriga metoder för att uppnå blödningskontroll. Minimalinvasiva metoder uppvisar goda korttidsresultat med förbättrad livskvalitet men många kvinnor i denna grupp behöver genomgå kompletterande kirurgisk behandling (33).

Behandling av intrakavitära förändringar

Submukösa myom är associerade med tredubblad risk för RMB. Hysteroskopisk resektion av dessa myom resulterar i normalisering av menstruationsblödningar. Långtidsresultaten är goda men beror på antalet myom, deras storlek och uterusstorleken. Därför är individuell handläggning viktig och beror bland annat av kvinnans ålder och familjeplanering (34).

I likhet med myom kan intrakavitära polyper också orsaka rikliga menstruationer. Hysteroskopisk polypresektion har visat goda resultat, fortsatt RMB varierar i olika studier mellan noll och tolv procent. En studie från 2006 rapporterar att hysteroskopisk polypresektion med slynga ger noll procent recidiv jämfört med 15 procent om man extirperar polypen med tång (35).

Sammanfattning

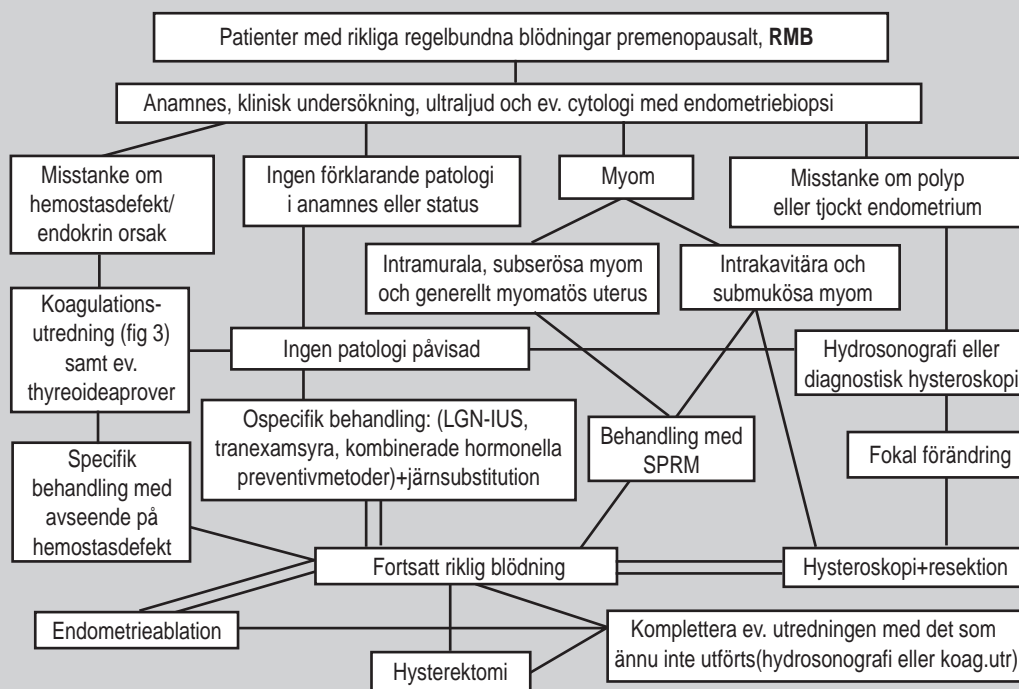
Inför behandling av RMB ska kvinnan utredas med syfte att finna bakomliggande orsak och på bästa sätt individualisera behandlingen.

LNG-IUD är lika effektivt i behandlingen av RMB som endometrieablative metoder. Endometriresektion är att föredra för kvinnor med intrakavitära förändringar som polyper och myom och för kvinnor som inte vill använda LGN-IUD. Övrig medicinsk behandling minskar blödningsmängden med 50 till 90 procent.

Majoriteten kvinnor med rikliga menstruationsblödningar vill ha livmodern kvar, varför minimalinvasiva metoder utvecklats som ett alternativ. Hysterektomi är den enda kirurgiska behandlingen som garanterat kan åstadkomma amenorré. Hysterektomi kan vara förstahandsval i enskilda fall eller hos kvinnor med fortsatta besvär efter endometrieablation.

FAKTARUTA

Utrednings- och behandlingsalgoritm kan ge vägledning inför val av behandling av kvinnor med rikliga blödningar.



Referenser

1. Fraser IS, Critchley HO, Munro MG, Broder M. Can we achieve international agreement on terminologies and definitions used to describe abnormalities of menstrual bleeding? *Hum Reprod.* 2007 Mar;22(3):635-43.
2. Rybo G. Clinical and experimental studies on menstrual blood loss. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1966;45:Suppl 7:1-23.
3. Oehler MK, Rees MC. Menorrhagia: an update. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003 May;82(5):405-22.
4. Rees MC. Role of menstrual blood loss measurements in management of complaints of excessive menstrual bleeding. *BJOG.* 1991 Mar;98(3):327-8.
5. Karlsson TS, Marions LB, Edlund MG. Heavy menstrual bleeding significantly affects quality of life. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014 Jan; 93(1):52-7.
6. Critchley HO, Munro MG, Broder M, Fraser IS. A five-year international review process concerning terminologies, definitions, and related issues around abnormal uterine bleeding. *Semin Reprod Med.* 2011 Sep;29(5):377-82.
7. Sumitani H, Shozu M, Segawa T et al. In situ estrogen synthesized by aromatase P450 in uterine leiomyoma cells promotes cell growth probably via an autocrine/intracrine mechanism. *Endocrinology.* 2000 Oct;141(10):3852-61.
8. Schwartz SM, Marshall LM, Baird DD. Epidemiologic contributions to understanding the etiology of uterine leiomyomata. *Environ Health Perspect.* 2000 Oct;108 Suppl 5:821-7.
9. Ben-Arie A, Goldchmit C, Laviv Y et al. The malignant potential of endometrial polyps. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004 Aug 10;115(2):206-10.

10. LiTsang BK, Domingo MT, Spence JE, Garner PR, Dudley DK, Oxorn H. Endometrial prostaglandins and menorrhagia: influence of a prostaglandin synthetase inhibitor in vivo. *Can J Physiol Pharmacol.* 1987 Oct;65(10):2081-4.
11. Edlund M, Blomback M, He S. On the correlation between local fibrinolytic activity in menstrual fluid and total blood loss during menstruation and effects of desmopressin. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2003 Sep;14(6):593-8.
12. Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature.* 2000 Sep 14;407(6801):249-57.
13. Mints M, Hultenby K, Zetterberg E et al. Wall discontinuities and increased expression of vascular endothelial growth factor-A and vascular endothelial growth factor receptors 1 and 2 in endometrial blood vessels of women with menorrhagia. *Fertil Steril.* 2007 Sep;88(3):691-7.
14. Wilansky DL, Greisman B. Early hypothyroidism in patients with menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol.* 1989 Mar;160(3):673-7.
15. Claessens EA, Cowell CA. Acute adolescent menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol.* 1981 Feb 1;139(3):277-80.
16. Edlund M, Blomback M, von Schoultz B, Andersson O. On the value of menorrhagia as a predictor for coagulation disorders. *Am J Hematol.* 1996 Dec;53(4):234-8.
17. James AH. Obstetric management of adolescents with bleeding disorders. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2010;23:S31-7
18. Shankar M, Lee CA, Sabin CA, Economides DL, Kadir RA. von Willebrand disease in women with menorrhagia: a systematic review. *BJOG* 2004;111: 734-40.
19. Miller CH, Philipp CS, Stein SF et al The spectrum of haemostatic characteristics of women with unexplained menorrhagia. *Haemophilia* 2011 Jan;17(1):e 223-9
20. Larsson G, Milsom I, Jonasson K, Lindstedt G, Rybo G. The long-term effects of copper surface area on menstrual blood loss and iron status in women fitted with an IUD. *Contraception.* 1993 Nov;48(5): 471-80.
21. Higham JM, O'Brien PM, Shaw RW. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart. *Br J Obstet Gynaecol.* 1990 Aug;97(8):734-9.
22. Hallberg L, Nilsson L. Determination of Menstrual Blood Loss. *Scand J Clin Lab Invest.* 1964;16:244-8.
23. Farquhar C, Ekeroma A, Furness S, Arroll B. A systematic review of transvaginal ultrasonography, sonohysterography and hysteroscopy for the investigation of abnormal uterine bleeding in premenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003 Jun;82(6):493-504.
24. Farquhar CM, Lethaby A, Sowter M, Verry J, Baranyai J. An evaluation of risk factors for endometrial hyperplasia in premenopausal women with abnormal menstrual bleeding. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 Sep;181(3):525-9.
25. Blomback M, Konkle BA, Manco-Johnson MJ, Bremme K, Hellgren M, Kaaja R. Preanalytical conditions that affect coagulation testing, including hormonal status and therapy. *J Thromb Haemost.* 2007 Apr;5(4):855-8.
26. James AH, Manco-Johnson MJ, Yawn BP, Dietrich JE, Nichols WL. Von Willebrand disease: key points from the 2008 National Heart, Lung, and Blood Institute guidelines. *Obstet Gynecol.* 2009 Sep;114(3):674-8.
27. Donnez J, Dolmans MM. Uterine fibroid management: from the present to the future. *Hum Reprod Update.* 2016 Jul 27
28. Neuwirth RS. Cost effective management of heavy uterine bleeding: ablative methods versus hysterectomy. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2001 Aug;13(4):407-10.
29. Altman D, Granath F, Cnattingius S, Falconer C. Hysterectomy and risk of stress-urinary-incontinence surgery: nationwide cohort study. *Lancet.* 2007 Oct 27;370(9597):1494-9.
30. Overton C, Hargreaves J, Maresh M. A national survey of the complications of endometrial resection for menstrual disorders: the MISTLETOE study. Minimally Invasive Surgical Techniques--Laser, EndoThermal or Endoresction. *BJOG.* 1997 Dec;104(12):1351-9.
31. Marjoribanks J, Lethaby A, Farquhar C. Surgery versus medical therapy for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Jan 29;(1): CD003855
32. Fergusson RJ, Lethaby A, Shepperd S, Farquhar C. Endometrial resection and ablation versus hysterectomy for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Nov 29;(11):CD000329.
33. Istre O, Qvigstad E. Current treatment options for abnormal uterine bleeding: an evidence-based approach. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2007 Dec;21(6):905-13.
34. Sutton C. Hysteroscopic surgery. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2006 Feb;20(1):105-37.
35. Preuthippan S, Herabutya Y. Hysteroscopic polypectomy in 240 premenopausal and postmenopausal women. *Fertil Steril.* 2005 Mar;83(3):705-9.

14. Hormonbehandling och trombos

Marianne van Rooijen, Ragnhild Hjertberg, Karin Rova och Eva Östlund

Användning av läkemedel innehållande köns-hormoner är vanligt hos kvinnor i olika åldrar. Det beräknas att ca 500 000 kvinnor i Sverige använder hormonell antikonception, drygt hälften av dem har kombinationspreparat. Hormonell substitutionsbehandling (hormone replacement therapy, HRT) används i någon form av cirka 200 000 kvinnor i Sverige (enligt Socialstyrelsens läkemedelstatistik 2015). Eftersom preventivmedel och HRT i de flesta fall inte utgör behandling av ett sjukdomstillstånd är det extra viktigt att beakta de risker behandlingen innebär för kvinnan och att väga dem mot vinsten med behandlingen.

Hemostaseffekter

Direkta koagulationseffekter i samband med hormonell antikonception har framför allt studerats i samband med peroral tillförsel av etinylöstradiol (EE) tillsammans med gestagener. Effekterna är väsentligen likartade vid peroral HRT. Östrogeneffekten förefaller modifieras på skilda sätt beroende på gestagentypp. Mer androgener profilerade gestagener, till exempel levonorgestrel, motverkar vissa av östrogenets effekter, medan de mer östrogen profilerade gestagenerna, till exempel desogestrel, snarast förstärker östrogeneffekterna.

Peroral östrogentillförsel har en dosberoende påverkan på plasmakoncentrationen av merparten av proteiner involverade i koagulationssystemet. Man har visat att koagulationsfaktorerna II, VII, VIII och X samt von Willebrandfaktorn och fibrinogen ökar. Samtidigt minskar vissa hämmare som skyddar mot blodproppsbildning till exempel anti-

trombin och protein S. Förändringar i tissue plasminogen activator (tPA), plasminogen, plasminogen activator 1 (PAI-1), D-dimer och plasmin anti-plasmin komplex (PAP) talar för att även det fibrinolytiska systemet är aktiverat (1). Förändringar i de enskilda faktorerna är dock i regel små, och väsentligen inom normalvariationen för fertila kvinnor. Den totala effekten på hemostasen har mätts med trombingenereringstest respektive test för funktionell APC-resistens (se Kapitel 2). Hos vissa kvinnor ses en så kallad förvärvad APC-resistens, vilken innebär en ökad risk för venös trombos likvärdig den vid ärftlig APC-resistens (2).

Studier av hemostasmarkörer visar att koagulations- och fibrinolysfaktorer påverkas i en mer "protrombotisk" riktning med tredje generationens p-piller jämfört med andra generationens (1). Den så kallade förvärvade APC-resistensen blir mer uttalad med tredje generationens preparat (3). Parenterala beredningar av kombinerad hormonell antikonception förefaller påverka hemostasen i samma riktning som perorala beredningar. APC-resistens mätt med funktionell metod visar förändringar i nivå med kombinerade p-piller (vaginal beredning) eller högre (transdermal beredning) (4).

För HRT med transdermal beredning, där östrogenkomponenten är det biologiskt mindre potenta 17-östradiol, påverkas inte hemostasen i nämnvärd utsträckning (5,6).

Riskmarkörer för arteriell kärlsjukdom

Den enskilt starkaste prediktiva faktorn för framtida kardiovaskulär sjukdom är förhöjt C-reaktivt protein (CRP), dock framför allt i kombination med förhöjda serumnivåer av low density lipoprotein (LDL) (7). Studier har visat att användning av HRT och kombinerade preventivmedel i perorala beredningar ökar serumkoncentration av CRP men sänker LDL-nivån. Parenteral tillförsel av kombinerade preventivmedel innehållande EE ger effekter på CRP och lipider på samma sätt som peroral tillförsel (8). Vid parenteral tillförsel av HRT har dessa förändringar inte kunnat påvisas. Ökningen av CRP i samband med östrogen-tillförsel är sannolikt inte ett svar på en inflammatorisk reaktion, utan en effekt av påverkan på proteinsyntesen i levern (9). Betydelsen av ökad CRP nivå är därför ännu oklar.

Andra etablerade riskmarkörer för arteriell trombos är till exempel interleukin 6 (IL-6) med flera inflammatoriska markörer samt apolipoproteiner a och b. Dessa faktorer sjunker vid användning av HRT, raloxifen och tibolon (10).

Riskfaktorer för trombos

För kvinnor under 60 år är livstidsrisken för venös trombos cirka 1- 2 procent. Vid förskrivning av kombinerade preventivmedel och HRT är anamnesen viktig som ett verktyg för att fånga de vanligaste riskfaktorerna för venös och arteriell trombos (se Kapitel 4).

En av de största riskfaktorerna för venös trombos (DVT) är att tidigare ha haft trombos. Risken för retrombos uppskattas i oselektade kohorter av kvinnliga trombospatienter till ca 5 procent årligen efter trombostillfället (11,12). Hos kvinnor med trombos relaterad till hormonell påverkan (preventivmedel, HRT, graviditet) är tiden till retrombos längre än för kvinnor med annan eller okänd utlösande orsak. Detta anses bero på att den utlösande riskfaktorn eliminerats (12). Kombinerad hormonell antikonception anses

kontraindicerad till kvinnor med tidigare trombos. Stark hereditet, som trombos hos förstagradssläkting (förälder, syskon, barn) före 50 års ålder, innebär också en så stor riskökning för kvinnan att man ska avstå från förskrivning av kombinerade p-piller.

Risken att insjukna i venös tromboembolism (VTE) i samband med kombinerade p-piller eller HRT är störst under första behandlingsåret (13). Detta anses bero på att kvinnor med ökad trombosbenägenhet, med ärftliga eller förvärvade riskfaktorer, insjuknar relativt tidigt efter att ytterligare en riskfaktor adderats. Riskökningen för VTE försvinner i samband med att hormonbehandlingen avslutas, och hemostasförändringar i blodet kan i allmänhet inte påvisas 4-8 veckor efter utsatt behandling.

Risken att insjukna i arteriell trombos är mycket liten för kvinnor i fertil ålder. Faktorer som ger skada på kärlväggen, till exempel rökning, hypertoni, hyperlipidemi och diabetes är riskfaktorer för arteriell trombos. Hos kvinnor utan kardiovaskulära riskfaktorer är risken att insjukna extremt liten. I en dansk studie från 1998 var incidensen akut hjärtinfarkt 1/100 000 hos kvinnor under 30 år, och mindre än 10/100 000 för kvinnor mellan 30 och 40 år. I samma studie var risken för stroke hos den yngre åldersgruppen 5/100 000 och hos de äldre omkring 25/100 000 (14).

APC-resistens

Resistens mot aktiverat protein C (APC) är en dominerande riskfaktor för venös trombos. APC-resistens är vanligen förknippat med mutation i genen för koagulationsfaktor V, så kallad faktor V-Leiden. Mutationen förekommer i både heterozygot och homozygot form. I Sverige har cirka 10 procent av befolkningen mutationen, endast 0,5 procent har den homozygota varianten. Vid användning av kombinerade p-piller har kvinnor med heterozygot form av faktor V-mutation en 8-faldigt ökad trombosrisk jämfört med kvinnor utan denna mutation. I jämförelse med kvinnor utan faktor V mutation som ej använder

p-piller är risken för trombos förhöjd 35 gånger hos dem med mutation och kombinerade p-piller (15). Kvinnor som är homozygota för mutationen och använder p-piller har ännu högre risk. Trots att APC resistens är så vanligt förekommande i Sverige har de flesta kvinnor som insjuknar i VTE i samband med p-pilleranvändning inte APC-resistens (16).

Screening för APC-resistens inför p-piller förskrivning rekommenderas inte.

Hormonell antikonception och trombos

Kombinerad hormonell antikonception, det vill säga p-piller, p-plåster och vaginala ringar, är säkra preventivmedel med många dokumenterade fördelar. Användning medför dock en ökad risk för sällsynta men allvarliga komplikationer i form av VTE och arteriella trombos (ATE). Risken för en kvinna i fertil ålder att insjukna i VTE är cirka 5-10/100 000. Vid användning av kombinerade p-piller ökar risken 3-6 gånger. Tio procent av dem som drabbas av VTE får lungemboli och någon procent av dessa avlider. I en svensk studie från 2004 rapporteras en incidens av 0,25 fall av letal lungembolism per 100 000 användarår hos kvinnor som använder kombinerade p-piller (17).

För att reducera trombosrisken har nya preparat med allt lägre östrogendos utvecklats. De ursprungliga preparaten innehöll >50 g EE. Dagens så kallade lågdoserade p-piller innehåller 20-30 g. För att behålla en god antikonceptiv effekt och samtidigt minska risken för oönskade bieffekter har parallellt med dosreduktion av EE nya gestagener tagits i bruk. I de första kombinationspreparaten ingick lynestrenol eller norethisteron. Dessa ersattes på 1970-talet framför allt av levonorgestrel ("andra generationen"). Under 80-talet lanserades "tredje generationens" p-piller innehållande desogestrel eller gestoden. De gestagener som introducerats senare, drospirenone, cyproteronacetat med flera är inte klassificerade enligt detta system.

I mitten av 1990-talet presenterades flera epidemiologiska studier som visade att risken för VTE i samband med användning av kombinerade p-piller är ca 20-30/100 000. Man såg en fördubblad risk med tredje generationens preparat jämfört med andra generationens preparat, 40/100 000 respektive 20/100 000 (18). Preparat som innehåller cyproteronacetat, i Sverige endast godkända för behandling av svår acne, medför en fyra gånger högre risk för VTE än andra generationens p-piller (19). Ingen ökad risk är påvisad för användare av drospirenoninnehållande preparat (20). Det finns inga säkra epidemiologiska data för beräkning av trombosrisk för lågdoserade preparat (20 µg EE/dag), övriga orala beredningar som innehåller estradiolvalerat istället för EE eller den vaginala beredningen NuvaRing. Divergerande resultat avseende trombosrisk har rapporterats för p-plåster. WHO klassificerar samtliga kombinerade preparat i samma riskkategori.

Risken för arteriell trombos i samband med användning av kombinerade p-piller ökar 1,6 gånger (21). I denna meta-analys tycktes p-piller med levonorgestrel och 30 µg EE vara det säkraste preparatet avseende trombos även med hänsyn tagen till risk för DVT. Den relativa risken att drabbas av hjärtinfarkt eller stroke var 1,6 hos användare av kombinerade p-piller jämfört med kvinnor utan p-piller. Dock är den reella risken mycket låg, se ovan.

Risken för ATE är starkt korrelerad till rökning, hypertoni och typ 2-diabetes. Risken att insjukna i hjärtinfarkt i samband med p-piller användning är störst för kvinnor som röker eller har högt blodtryck.

Preventivmedel med enbart gestagen

Det finns i nuläget inga vetenskapliga studier som entydigt talar för att preventivmedel innehållande enbart gestagener påverkar risken för venös eller arteriell trombos. I en systematisk översikt/meta-analys av 2245 artiklar där 8 studier blev kvar för utvärdering visades ingen riskökning vid peroral eller intrauterin administrering. Däremot noterades en 2,7 gånger

ökad risk för trombos vid injicerbara preparat (22).

Akut p-piller

Här avses så kallade ”dagen efter piller” med enbart gestagen (levonorgestrel) eller antiprogesteron (ulipristalacetat). Det fåtal studier på koagulationseffekter och risk för trombosjukdom i samband med akut p-piller som publicerats, har inte givit hållpunkter för ökad VTE-risk.

Hormonell behandling i klimakteriet och trombosrisk

Kombinationsbehandling med peroralt östrogen och gestagen ökar risken för venös trombos 2-3 gånger och risken är störst första behandlingsåret. Det är oklart huruvida olika gestagenkomponenter inverkar på riskökningen. Transdermalt tillförd HRT förefaller ha en lägre risk jämfört med peroralt tillförd HRT. Vid samtidig trombofili ökar risken troligen på motsvarande sätt som vid p-pilleranvändning. Eftersom basalrisken för VTE ökar med stigande ålder är den absoluta risken att insjukna högre hos kvinnor som använder HRT än hos preventivmedelsanvändare (23).

Äldre epidemiologiska studier har indikerat en kardioprotektiv effekt av östrogen. Studierna har dock brister och systematiska översikter visar divergerande resultat. HRT till kvinnor yngre än 60 år ökar inte risken för kardiovaskulär sjukdom. Transdermal behandling i standarddos ökar inte risken för VTE jämfört med icke-behandling. Oral behandling ökar risken. Kvinnor med ökad risk för VTE (inkluderande BMI >30) rekommenderas transdermal behandling. För kvinnor med hög risk bör koagulationist konsulteras. Om behandlingen startar före 60 års ålder ses inte någon riskökning.

Vid oral behandling ses en liten ökning i risk för stroke men bakgrundsriskerna är väldigt låga (24). De flesta händelser inträffade första behandlingsåret (25).

Selektiva östrogenreceptormodulerare

De selektiva östrogenreceptormodulerarna (SERM) raloxifen och tamoxifen har antiöstrogena effekter på bröst och livmoderslemhinna men påverkar hemostasen delvis på samma sätt som östrogener. Placebokontrollerade studier har visat att båda preparaten ökar risken för DVT i samma utsträckning som HRT (26,27).

De data som finns gällande tamoxifen och kardiovaskulär sjukdom kommer från bröstcancerstudier. Studierna är små och resultaten är svårvärderade med tanke på underliggande sjukdom och visar divergerande resultat. Hittills finns inga säkra epidemiologiska data som visar att risken för kvinnor att insjukna i kardiovaskulär sjukdom påverkas av SERM (28). I dessa sammanhang likställs kardiovaskulär sjukdom med arteriell sjukdom.

Tibolon påverkar hemostasen i liten utsträckning och data från en nyligen publicerad studie talar för att risken för venös trombos inte påverkas i samband med behandling med tibolon. Studien, ursprungligen initierad för att studera läkemedlets effekter på frakturer, avbröts i förtid då risken för stroke var ökad i behandlingsgruppen (29). Det finns inga publicerade data avseende annan kardiovaskulär sjukdom och tibolon.

Vaginalt östrogen och trombos

Lågdos behandling med vaginalt östradiol eller östriol medför ingen ökad risk för tromboembolisk sjukdom. Systemkoncentrationen efter vaginal administrering av östradiol är jämförbar med koncentrationen hos obehandlade postmenopausala kvinnor (30).

FAKTARUTA 1

Rekommendationer för förskrivning av hormonell antikonception

- Kvinnor med ökad risk för venös trombos ska avrådas från kombinerad hormonell antikonception.
- Risken för venös trombos ökar 2-3 gånger vid användning av kombinerad hormonell antikonception.
- Risken för hjärtinfarkt och stroke är något ökad vid användning av kombinerad hormonell antikonception. Riskökningen är starkt korrelerad till diabetes mellitus, hypertoni och rökning.
- Kvinnor över 35 år med ovanstående riskfaktorer bör rekommenderas östrogenfri preventivmetod.
- Kvinnor med ökad risk för venös trombos kan använda hormonell antikonception med enbart gestagen.
- Screening av APC-resistens inför preventivmedelsförskrivning rekommenderas inte.
- I samband med nyförskrivning till kvinnor som inte tidigare haft kombinerad hormonell p-metod beaktas den förhöjda risken för VTE med p-piller som innehåller desogestrel och den osäkerhet som råder för nyare preparat (dienogest).
- Vid förstagångsförskrivning av kombinerad hormonell antikonception rekommenderas i första hand ett monofasiskt preparat innehållande levonorgestrel, norgestimant eller noretisteron, eftersom preparat med dessa gestagener innebär lägst risk för VTE.
- Användning av minipiller, övriga gestageninnehållande p-piller och p-stav ökar inte risken för VTE.
- P-spruta är inte förstahandsval vid förekomst av riskfaktorer för VTE, då det inte kan uteslutas att p-spruta ökar risken för VTE.
- I samband med större operativa ingrepp som innebär immobilisering rekommenderas uppehåll med kombinerad preventivmedelsbehandling fyra veckor före till fyra veckor efter ingreppet. Erbjud alternativ prevention. Vid akuta ingrepp rekommenderas trombosprofylax.

FAKTARUTA 2

Hormonell substitutionsbehandling (HRT)

- Risken för DVT ökar 2-3 gånger vid användning av peroral hormonell kombinationsbehandling i klimakteriet.
- Kvinnor med ökad risk för venös trombos ska avrådas från peroral hormonell kombinationsbehandling i klimakteriet.
- Systemisk HRT är kontraindicerat vid tidigare eller pågående DVT eller lungemboli, samt vid tidigare eller pågående angina pectoris, hjärtinfarkt eller stroke.
- Transdermal HRT förefaller bättre än peroral beredning avseende riskökning för VTE.
- Vid HRT bör lägsta effektiva dos förskrivas och indikationen med jämna mellanrum omprövas

Referenser

1. Klufft C, Lansink M. Effect of oral contraceptives on haemostasis variables. *Thromb Haemost.* 1997;78: 315-26.
2. De Visser et al. A reduced sensitivity for activated protein C in the absence of factor V Leiden increases the risk of venous thrombosis. *Blood.* 1999; 93:1271-6.
3. Rosing J et al. Oral contraceptives and venous thrombosis: different sensitivities to activated protein C in women using second and third generation OCs. *Br J Haematol.* 1997;97:233-8.
4. Fleischer K, van Vliet HA, Rosendaal FR, Rosing J, Tchaikovski S, Helmerhorst FM. Effects of the contraceptive patch, the vaginal ring and an oral contraceptive on APC resistance and SHBG: a cross-over study. *Thromb Res.* 2009;123(3):429-35.
5. Vehkavaara S, Silveira A, Hakala-Ala-Pietilä T, Virkamäki A, Hovatta O, Hamsten A, et al. Effects of Oral and Transdermal Estrogen Replacement Therapy on Markers of Coagulation, Fibrinolysis, Inflammation and Serum lipids and Lipoproteins in Postmenopausal Women. *Thromb Haemost.* 2001; 85: 619-25.
6. Zegura B, Guzik-Salobir B, Sebestjen M, Keber I. The effect of various menopausal hormone therapies on markers of inflammation, coagulation, fibrinolysis, lipids, and lipoproteins in healthy postmenopausal women. *Menopause.* 2006;13:643-50.
7. Ridker PM, Hennekens CH et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2000; 342: 836-843.
8. Sitruk-Ware RL, Menard J, Rad M, Burggraf J, de Kam ML, Tokay BA, Sivin I, Klufft C. Comparison of the impact of vaginal and oral administration of combined hormonal contraceptives on hepatic proteins sensitive to estrogen. *Contraception.* 2007; 75(6):430-7.
9. van Rooijen M, Hansson LO, Frostegård J, Silveira A, Hamsten A, Bremme K. Treatment with combined oral contraceptives induces a rise in serum C-reactive protein in the absence of a general inflammatory response. *J Thromb Haemost.* 2006;4:77-82.
10. Eilertsen AL, Sandvik L, Steinsvik B, Sandset PM. Differential impact of conventional-dose and low-dose postmenopausal hormone therapy, tibolone and raloxifene on C-reactive protein and other inflammatory markers. *J Thromb Haemost.* 2008;6:928-34.
11. Lijfering WM, Veeger NJGM, Middeldorp S, Hamulyák K, Prins MH, Büller HR, et al. A lower risk of recurrent venous thrombosis in women compared to men is explained by sex-specific risk factors at time of first venous thrombosis in thrombophilic families. *Blood.* 2009 Sep3;114(10):2031-6.
12. Laczkovics C, Grafenhofer H, Kaider A, Quehenberger P, Simanek R, Mannhalter C, et al. Risk of recurrence after a first venous thromboembolic event in young women. *Haematologica.* 2007;92:1201-07.
13. Bloemenkamp KWM, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP. Higher risk of venous thrombosis during early use of oral contraceptives in women with inherited clotting defects. *Arch Intern Med.* 2000;160:49-52.
14. Lidegaard Ö. Thrombotic diseases in young women and the influence from oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol.* 1998 Sep;179(3Pt2):62-7.
15. Vandenbroucke JP, Koster T, Briët E, Reitsma PH, Bertina RM, Rosendaal FR. Increased risk of venous thrombosis in oral contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet.* 1994; 334:1453-7.
16. Hellgren M, Svensson PJ, Dahlbäck B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thromboembolism associated with pregnancy and oral contraceptives. *Am J Obst Gynecol.* 1995;173:210-3.
17. Hedenmalm K, Samuelsson E, Spigset O. Acta Pulmonary embolism associated with combined oral contraceptives: reporting incidences and potential risk factors for a fatal outcome. *Obstet Gynecol Scand.* 2004;83:576-85.
18. Kemmerer JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: metaanalysis. *Br Med J.* 2001;323:131-4.
19. Vasilakis-Scaramozza C, Jick H. Risk of venous thromboembolism with cyproterone or levonorgestrel contraceptives. *Lancet.* 2001;358:1427-9.
20. Dinger JC, Heinemann LA, Kühl-Habich D. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance Study on oral contraceptives based on 142,475 women-years of observation. *Contraception.* 2007;75:344-54.
21. Rachel E.J. Roach, Helmerhorst FM, Lijfering WM, Stijnen T, Algra A, Dekkers OA. Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Cochrane Database of systematic reviews* 2015.
22. Mantha S, Karp C, Raghavan V, Terrin N, Bauer KA, Zwicker J. Assessing the risk of venous thrombotic events in women taking progestin-only contraception: A meta-analysis. *BMJ.* 2012;345:e49-44.
23. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomised controlled trial. *JAMA.* 2002; 228(3): 366-8.
24. NICE Guideline no.23, 2015, Nov 12.

25. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al for the Heart and Estrogen/ Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA*. 1998;280:605-613.
26. Adomaityte J, Farooq M, Qayyum R. Effect of raloxifene therapy on venous thromboembolism in postmenopausal women. *Thromb Haemost*. 2008. Feb;99(2):338-42.
27. Hernandez RK, Sørensen HT, Pedersen L, Jacobsen J, Lash TL. Tamoxifen treatment and risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism: a Danish population-based cohort study. *Cancer*. 2009 Oct 1;115(19):4442-9.
28. Collins P, Mosca L, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M, Amewou-Atisso MG, et al. Effects of the selective estrogen receptor modulator raloxifene on coronary outcomes in the Raloxifene Use for The Heart trial: results of subgroup analyses by age and other factors. *Circulation*. 2009;24;119:922-30.
29. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, Kenemans P, Stathopoulos V, Verweij P, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Eng J Med*. 2008;359:697-708.
30. Notelovitz M, Funk S, Nanavati N, et al. Estradiol absorption from vaginal tablets in postmenopausal women. *Obstet Gynecol*. 2002;99(4):556-62.

Appendix

Koagulationsfaktorer i samband med graviditet. Referensvärden för icke-gravida anges.

Variabler	graviditetsvecka			vecka efter förlossning			
	10-15	23-25	32-34	38-40	1	8	
Klassiskt APC ratio Ref. gräns > 2,3	medelvärde	2,89 (0,28)	2,74 (0,28)	2,64 (0,24)	2,66 (0,32)	2,87 (0,39)	3,16 (0,41)
	median	2,88	2,69	2,59	2,60	2,84	3,17
	område	2,30-3,55	2,20-3,40	2,21-3,14	2,00-3,59	2,12-3,97	2,05-3,89
Modifierat APC ratio Ref. gräns > 2,0	medelvärde	2,63 (0,12)	2,59 (0,12)	2,57 (0,11)	2,62 (0,13)	2,68 (0,14)	2,71 (0,14)
	median	2,64	2,59	2,58	2,62	2,66	2,73
	område	2,43-2,97	2,34-2,82	2,31-2,79	2,43-2,95	2,39-2,97	2,42-2,92
F VIII-akt. IU/ml Ref. område 0,5-2,0	medelvärde	1,41 (0,45)	1,69 (0,40)	2,06 (0,52)	2,31 (0,44)	2,24 (0,69)	1,25 (0,38)
	median	1,31	1,71	1,86	2,37	2,23	1,17
	område	0,64-2,60	1,13-2,53	1,21-3,34	1,53-3,21	0,87-4,11	0,62-2,36
Fibrinogen g/l Ref. område 2-4	medelvärde	3,3 (0,6)	3,5 (0,6)	4,1 (0,6)	4,5 (0,5)	4,6 (0,7)	2,6 (0,4)
	median	3,2	3,6	4,0	4,4	4,5	2,5
	område	2,5-4,8	2,6-5,8	2,7-5,5	3,6-5,6	2,7-5,6	1,8-3,7
Protein C IE/ml Ref. område 0,70-1,25	medelvärde	0,95 (0,15)	1,04 (0,18)	1,02 (0,19)	1,00 (0,19)	1,16 (0,20)	1,02 (0,17)
	median	0,93	1,00	1,04	1,00	1,16	0,98
	område	0,68-1,26	0,75-1,49	0,61-1,35	0,71-1,31	0,82-1,57	0,75-1,38
Fritt protein S % of normal Ref. område 63-112	medelvärde	62 (13)	53 (9)	51 (9)	51 (10)	59 (16)	74 (11)
	median	60	54	51	50	56	73
	område	39-98	30-80	36-89	34-87	36-94	55-99
Lösligt fibrin SF units Ref. område 27-75	medelvärde	49 (7)	54 (9)	64 (10)	71 (11)	67 (15)	42 (9)
	median	48	53	63	68	65	41
	område	37-71	40-77	50-93	55-104	36-123	28-68
Protrombin fragment 1+2 nmol/l Ref. område 0,44-1,1	medelvärde	0,97 (0,30)	1,63 (0,58)	2,57 (0,82)	3,14 (1,24)	2,51 (1,71)	0,84 (0,24)
	median	0,92	1,56	2,42	2,68	2,15	0,77
	område	0,58-1,91	0,86-4,04	0,88-5,10	1,22-6,37	0,87-10,90	0,45-1,54
D-dimer ng/ml Ref. gräns < 120	medelvärde	35 (29)	81 (47)	30 (78)	193 (112)	251 (308)	11 (11)
	median	30	70	109	160	33	11
	område	0-138	22-231	44-415	50-590	21-1662	0-47
t-PA IU/ml Ref. område 0,1-1,5	medelvärde	0,37 (0,09)	0,29 (0,08)	0,20 (0,10)	0,19 (0,08)	0,46 (0,18)	0,51 (0,35)
	median	0,37	0,30	0,19	0,18	0,43	0,45
	område	0,23-0,60	0,14-0,47	0,10-0,43	0,04-0,37	0,16-0,96	0,20-1,53
PAI-1 ng/ml Ref. område 11-69	medelvärde	21 (9)	46 (15)	96 (29)	133 (56)	8 (11)	19 (12)
	median	18	46	89	127	15	15
	område	8-50	23-87	50-162	33-299	6-50	5-59
PAI-2 ng/ml Ref. område 120-550	medelvärde	28 (14)	76 (21)	148 (39)	158 (43)	44 (24)	1 (3)
	median	25	74	144	145	39	0
	område	4-69	35-148	75-227	76-249	1-103	0-15

Från Ulla Kjellberg et al. APC resistance and other haemostatic variables during pregnancy and puerperium. *Thromb Haemost* 1999;81:527-31

Koagulationsmottagningar i Sverige

STOCKHOLM

Koagulationsmottagningen
Karolinska Universitetssjukhuset/Solna

GÖTEBORG

Koagulationscentrum
Internmedicinska Kliniken
Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Sahlgrenska

MALMÖ

Koagulationsmottagningen
Skånes Universitetssjukhuset/Malmö

Jävsdeklarationer

<i>Författare</i>	<i>Jäv</i>	<i>Specificering</i>
Kap 1 Fariba Baghaei	Inget Jäv	
Kap 2 Erik Berntorp	Inget Jäv	
Kap 3 Ulla Kjellberg	Inget Jäv	
Kap 3 Pelle Lindqvist	Ja	Arvode föreläsning Leo Pharma samt Pfizer 2015
Kap 4 Pelle Lindqvist	Ja	Se kap 3
Kap 4 Margareta Hellgren	Ja	Forskningsanslag från Octopharma Arvode föreläsning Pfizer, CSL Behring, Octapharma och Leo-Pharma.
Kap 4 Eva Nord	Ja	Aktieinnehav Dilafor.
Kap 4 Gita Strindfors	Inget Jäv	
Kap 5 Ulla Kjellberg	Inget Jäv	
Kap 5 Margareta Hellgren	Ja	Se kap 4
Kap 5 Leif Mathiesen	Inget Jäv	
Kap 5 Hanna Östling	Ja	Arvode föreläsning Behring, 2014
Kap 6 Margareta Nyman	Inget Jäv	
Kap 6 Eva Östlund	Inget Jäv	
Kap 6 Anna Hagman	Inget Jäv	
Kap 6 Maria Revelj	Inget Jäv	
Kap 6 Gisela Wegnelius	Ja	Arvode föreläsning Lilly, 2016
Kap 7 Margareta Hellgren	Ja	Se kap 4
Kap 7 Lars Thurn	Inget Jäv	
Kap 7 Monica Lilja	Inget Jäv	
Kap 7 Jenny Immerstrand	Inget Jäv	
Kap 8 Lars Thurn	Inget Jäv	
Kap 8 Gustaf Biastoletto	Inget Jäv	
Kap 8 Monica Lilja	Inget Jäv	

<i>Författare</i>	<i>Jäv</i>	<i>Specificering</i>
Kap 9 Gisela Wegnelius	Ja	Arvode föreläsning Lilly, 2016
Kap 9 Katarina Bremme	Inget Jäv	
Kap 10 Margareta Holmström	Inget Jäv	
Kap 10 Maria Sennström	Inget Jäv	
Kap 10 Pia Petrini	Inget Jäv	
Kap 11 Anna Hagman	Inget Jäv	
Kap 11 Ove Karlsson	Inget Jäv	
Kap 12 Anna Hagman	Inget Jäv	
Kap 12 Gustaf Biastoletto	Inget Jäv	
Kap 12 Eva Nielsen	Inget Jäv	
Kap 12 Karin Rova	Ja	Konsultuppdrag Ferring, 2014
Kap 13 Miriam Mints	Inget Jäv	
Kap 13 Måns Edlund	Ja	Anställning Bayer Healthcare 2011-2015, Vifor Pharma 2016 -
Kap 14 Marianne van Rooijen	Inget Jäv	
Kap 14 Ragnhild Hjertberg	Inget Jäv	
Kap 14 Karin Rova	Ja	Se kap 12
Kap 14 Eva Östlund	Inget Jäv	