

Antikoagulation hos gravida

Nadine Gretenkort Andersson
Överläkare
Koagulationscentrum
Skånes Universitetssjukhus



- Trombos kvarstår som ledande orsak till direkt mödradödlighet i västvärlden
- Ca 1/6 av de maternella dödsfallen beror på lungemboli (ca 0,4-1/100 000/ år)

Virchows triad och graviditet:

- Hyperkoagulabilitet (förändringar i koagulationssystemet, t.ex. ökning av fibrinogen och koagulationsfaktorer)
- Venös stas (förlångsammare blodflöde i venerna, som påverkas såväl av progesteron som av minskat återflöde pga mekaniskt hinder)
- Vaskulär skada (ex trauma, skada under förlossningen, endotelskada som exempelvis vid PE)

Bakgrundsfakta:

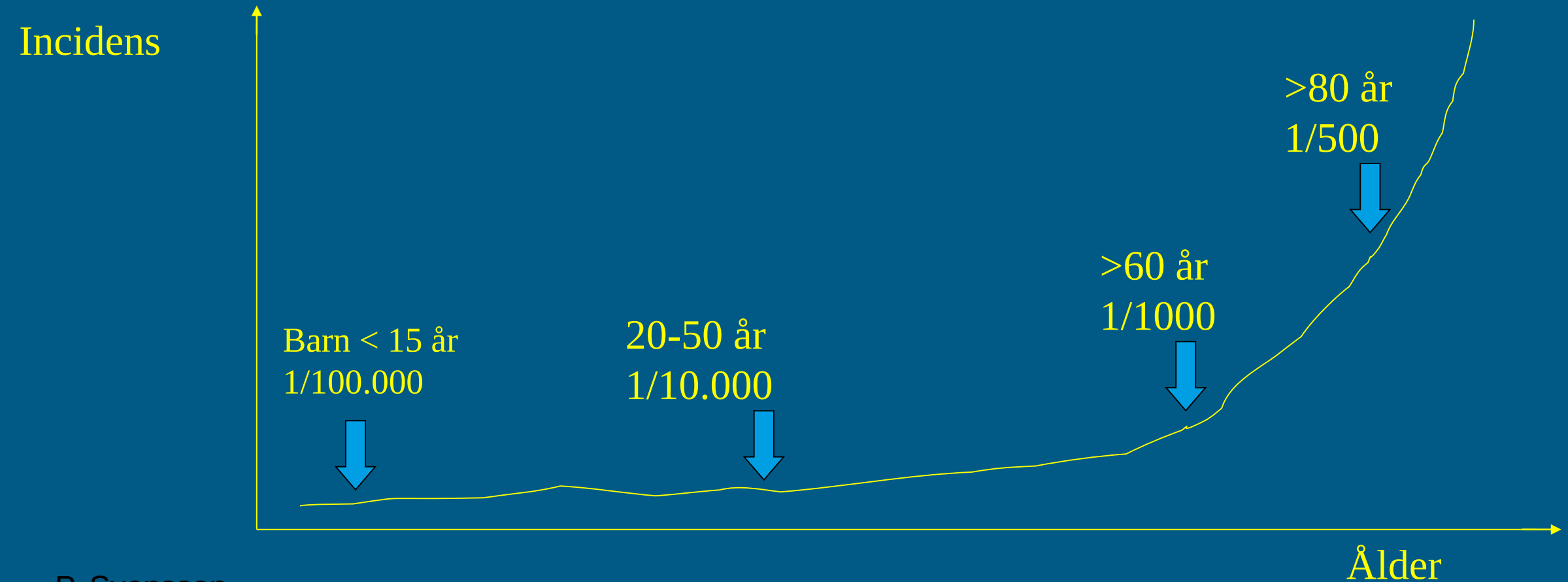
LABORATORIE ANALYSER VID NORMAL GRAVIDITET

Ändring i %:

APTT	-6 till -9
PK(INR)	-20 till -30
TPK	-10 till -20
Antitrombin	-5 till -10
Fibrinogen	+50
D-dimer	+20-300

O Karlsson et al, Anesth Analg ,2012

Incidens VTE



Bakgrundsfakta:

Trombosrisk:

15-19 år 1/20 000

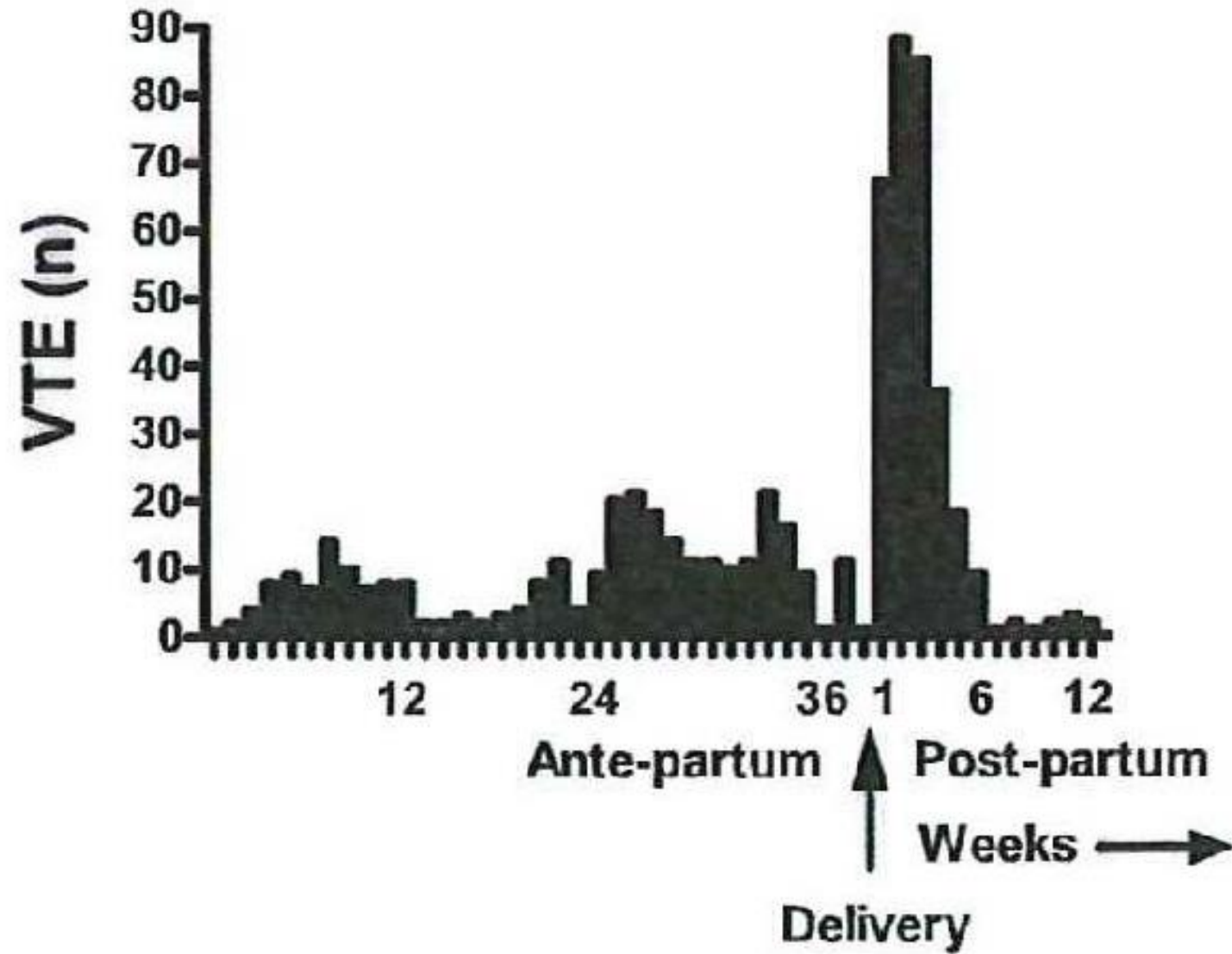
20-29 år 1/10 000

30-39 år 2-3/10 000

Graviditet 5-10/10 000

Postpartum 15-35/10 000

> 50 år 1/1000



Antikoagulation till vem?!

- gravida med aktuell VTE
- gravida med hög risk för VTE



© Can Stock Photo - csp9530132

Internationella guidelines:

- American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)
- Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC)
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG)
- clinicians from Australia and New Zealand
- American College of Chest Physicians (ACCP)



...they are based largely upon observational studies and extrapolated from data in non-pregnant patients. The lack of high quality data specific to pregnancy results in a **lack of consistency** in their recommendations.

→ Samma gäller för olika guidelines och pm i Sverige!!!!

Behandling av trombos och profylax vid graviditet:

- LMWH
 - Fondaparinux vid HIT
 - **Inte pga risk för fosterskador:**
 - Waran, Warfarin (VKA)
 - NOAK
- OBS vid förskrivning till fertila kvinnor!

DEBATT

Tydliga råd viktiga när fertila kvinnor förskrivs NOAK

Nadine G Andersson, med dr, överläkare, koagulationskliniken, Skånes universitetssjukhus och Lunds universitet

Persa Ferrari, specialistsjuksköterska, AK-mottagning, Skånes universitetssjukhus

Peter J Svensson, professor, överläkare, koagulationskliniken, Skånes universitetssjukhus och Lunds universitet



Foto: Colourbox

De senaste åren har NOAK blivit en standardterapi för patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer samt för patienter med venös tromboembolism. Det har publicerats ett flertal artiklar kring NOAK och tromboembolism – en bra översikt är Burnett et al [1]. Skånes universitetssjukhus AK-mottagning är som många andra ansluten till nationellt kvalitetsregister och följer upp patienter som behandlas med NOAK. NOAK uppfattas av många kollegor som mindre farliga än warfarin även om

Behandling av trombos vid graviditet: Dosering och monitorering

→ Dosering:

- Ökning av GFR och vikt under graviditet → dosera inte under standarddos!
- Förslag: Standard + 10%

→ Tvådos istället för endos LMWH med tanke på ökat GFR?

- I icke-gravida patienter är endos lika effektiv som tvådos
- Lång behandlingstid över flera månader
- Teoretisk reduktion av blödningskomplikationer vid lägre maxkoncentration

- Två studier i gravida: ingen ökat recidivrisk i endosregimet

Voke J, et al. (2007) The management of antenatal venous thromboembolism in the UK and Ireland: a prospective multicentre observational study. Br J Haematol 139:545–558

Knight M, on behalf of UKOSS (2008) Antenatal pulmonary embolism: risk factors, management and outcomes. BJOG 115:453–461

Behandling av trombos vid graviditet: Dosering och monitorering

→ Monitorering med anti-Xa?

- Inte i icke-gravida patienter
- OBS: olika mätmetoder för anti-Xa, olika referensområden endos-tvådos, antitrombinberoende, lätt för preanalytiska fel, problem för icke-universitetssjukhus
- Review: "studies lack to demonstrate an optimal therapeutic anti-Xa LMWH range and have not shown that dose-adjustments increase the safety or efficacy"

→ Dosjustering enl vikt?

- Inte om patienten är monitorerat med anti-Xa
- Beroende när DVT händer under graviditeten
- Förfyllda sprutor borde användas
- Vissa pm föreslår reduktion av dosen till "högdosprofylax" efter några veckor (75%)
- Alternativ: Behandlingsdos kvarstår under graviditeten medan pat ökar i vikt

Behandling av trombos vid graviditet: Dosering och monitorering – hur gör vi på SUS

→ Monitorering med anti-Xa?

- En till två veckor efter insättning samt i graviditetsvecka 33

→ Dosjustering enl vikt?

- Normalt inte

→ Tvådos istället för endos LMWH med tanke på ökat GFR?

- Endos till GV 36
- Tvådos GV 36 till förlossning

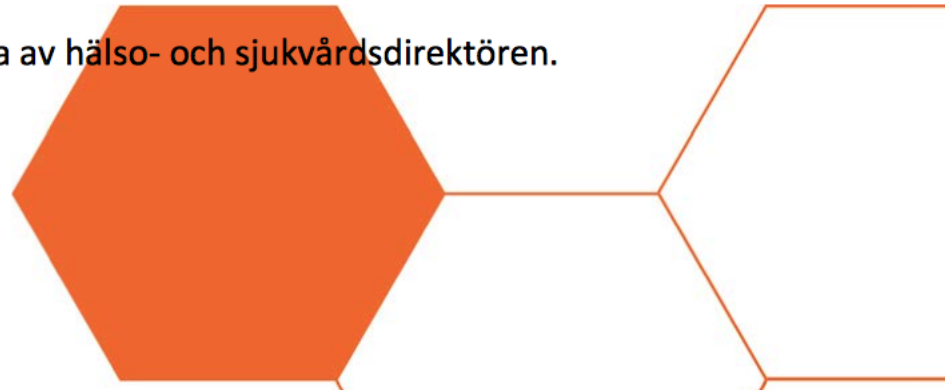
Vem ska ha tromboprofylax under graviditet (antepartum)?

- Bedömningen om LMWH är indicerat pga att patienten inte blir gravid, missfallstendens tidigt eller sent i graviditeten eller implantationsproblematik samt under olika skeden vid IVF borde ske via obstetiker/gynekolog/reproduktionsläkare
- Princip: **tidigare VTE, tillsvidarebehandling antikoagulantia, svår trombofili**

Regional riktlinje för trombosprofylax under graviditet, förlossning och postpartum inom mödrahälsovården i Region Skåne

Riktlinjer för utförare av hälso- och sjukvård i Region Skåne.
Regionala riktlinjer har tagits fram i nära samverkan med berörda sakkunniggrupper.

Riktlinjerna är fastställda av hälso- och sjukvårdsdirektören.



Beräkning av riskpoäng

Tabell 1

1P*	2P*	3P*	4P*	HÖGRISK
Heterozygot FV Leiden = heterozygot APC- resistens	Protein S	Homozygot FV Leiden= Homozygot APC- resistens	Tidigare VTE	Mekaniska hjärtklaffar
Heterozygot protrombin mutation	Protein C brist	Homozygot protrombin mutaton	APLA utan VTE	Kontinuerlig Waranprofylax
Övervikt, BMI >28 vid inskrivning	Immobilisering, vid strängt sängläge, gipsning.			Antitrombinbrist
Kejsarsnitt				Upprepade tromboser
Hereditet för trombos, förstegradssläkting <60 år				APLA med VTE
Ålder >40 år				
Preeklampsi				
Hyperhomocysteinemi, >8 under graviditet				
Inflammatorisk tarmsjukdom, ex Mb Crohn, ulcerös kolit.				
Ablatio under aktuell graviditet				

*Faktorerna skall adderas.

VTE = venös tromboembolism
APLA = antifosfolipidsyndrom.

Profylax och riskpoäng

Tabell 2

1p	Ingen profylax
2p	Postpartumprofylax 7 dagar, samt korttidsprofylax i samband med tillfällig riskfaktor
3p	Postpartumprofylax 6 veckor
4p	Antepartumprofylax + minst 6 veckor postpartumprofylax
Högrisk	Högdos antepartumprofylax + minst 12 veckor postpartumprofylax + eventuellt ASA antepartum och postpartum

Trombosrisk:

15-19 år 1/20 000
20-29 år 1/10 000
30-39 år 2-3/10 000 = 0.2%
Graviditet 5-10/10 000 = 1%
Postpartum 15-35/10 000 = 2%
→Blödningsrisk: ca. 3%



Graviditet + mild/moderat trombofili (het APC, het PT, protein C, protein S): 10-20/10 000 = 1-2%

Graviditet + svår trombofili (homozygot APC eller PT eller antitrombinbrist): 40/10 000 = 4%

Graviditet + tidigare VTE: =5-6%; Postpartum + tidigare VTE: =10%

Graviditet + APLA =10% VTE, OBS: risk för missfall, prematura barn, IUFD (mer oklar: Preeklampsi, tillväxthämning) → ASA som tillägg

APS= antifosfolipidsyndrom

VTE eller graviditetskomplikationer som IUFD, 3x missfall, prematurfödd barn innan GV 34 (klinik)

OCH

persisterande Lupusantikoagulans, kardiolipinantikroppar eller beta2-glykoprotein (med 12 veckors mellanrum) (=APLA, antifosfolipidantikroppar) (lab)

International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS)

S. MIYAKIS,* M. D. LOCKSHIN,† T. ATSUMI,‡ D. W. BRANCH,§ R. L. BREY,¶ R. CERVERA,** R. H. W. M. DERKSEN,†† P. G. DE GROOT,†† T. KOIKE,‡ P. L. MERONI,‡‡ G. REBER,§§ Y. SHOENFELD,¶¶ A. TINCANI,*** P. G. VLACHOYIANNPOULOS††† and S. A. KRILIS*

*St George Hospital, University of New South Wales, Sydney, Australia; †Hospital for Special Surgery, Cornell Medical Center, New York, NY, USA; ‡Hokkaido University, Sapporo, Japan; §University of Utah Health Sciences Center, Salt Lake City, UT; ¶University of Texas Health Science Center, San Antonio, TX, USA; **Hospital Clinic, Barcelona, Spain; ††University Medical Center, Utrecht, The Netherlands; ‡‡Istituto Auxologico Italiano, University of Milan, Milan, Italy; §§University Hospital, Geneva, Switzerland; ¶¶Sheba Medical Center, Tel-Hashomer and Tel Aviv University, Israel; ***Spedali Civili, University of Brescia, Italy; and †††Department of Pathophysiology, University of Athens, Greece

297

Table 2 Revised classification criteria for the antiphospholipid syndrome

Antiphospholipid antibody syndrome (APS) is present if at least one of the clinical criteria and one of the laboratory criteria that follow are met*

Clinical criteria

1. Vascular thrombosis[†]

One or more clinical episodes[‡] of arterial, venous, or small vessel thrombosis[§], in any tissue or organ. Thrombosis must be confirmed by objective validated criteria (i.e. unequivocal findings of appropriate imaging studies or histopathology). For histopathologic confirmation, thrombosis should be present without significant evidence of inflammation in the vessel wall.

2. Pregnancy morbidity

(a) One or more unexplained deaths of a morphologically normal fetus at or beyond the 10th week of gestation, with normal fetal morphology documented by ultrasound or by direct examination of the fetus, or

(b) One or more premature births of a morphologically normal neonate before the 34th week of gestation because of: (i) eclampsia or severe pre-eclampsia defined according to standard definitions [11], or (ii) recognized features of placental insufficiency[¶], or

(c) Three or more unexplained consecutive spontaneous abortions before the 10th week of gestation, with maternal anatomic or hormonal abnormalities and paternal and maternal chromosomal causes excluded.

In studies of populations of patients who have more than one type of pregnancy morbidity, investigators are strongly encouraged to stratify groups of subjects according to a, b, or c above.

Laboratory criteria**

1. Lupus anticoagulant (LA) present in plasma, on two or more occasions at least 12 weeks apart, detected according to the guidelines of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (Scientific Subcommittee on LAs/phospholipid-dependent antibodies) [82,83].

2. Anticardiolipin (aCL) antibody of IgG and/or IgM isotype in serum or plasma, present in medium or high titer (i.e. > 40 GPL or MPL, or > the 99th percentile), on two or more occasions, at least 12 weeks apart, measured by a standardized ELISA [100,129,130].

3. Anti- β_2 glycoprotein-I antibody of IgG and/or IgM isotype in serum or plasma (in titer > the 99th percentile), present on two or more occasions, at least 12 weeks apart, measured by a standardized ELISA, according to recommended procedures [112].

Beräkning av riskpoäng

Tabell 1

1P*	2P*	3P*	4P*	HÖGRISK
Heterozygot FV Leiden = heterozygot APC- resistens	Protein S	Homozygot FV Leiden= Homozygot APC- resistens	Tidigare VTE	Mekaniska hjärtklaffar
Heterozygot protrombin mutation	Protein C brist	Homozygot protrombin mutaton	APLA utan VTE	Kontinuerlig Waranprofylax
Övervikt, BMI >28 vid inskrivning	Immobilisering, vid strängt sängläge, gipsning.			Antitrombinbrist
Kejsarsnitt				Upprepade tromboser
Hereditet för trombos, förstegradssläkting <60 år				APLA med VTE
Ålder >40 år				
Preeklampsi				
Hyperhomocysteinemi, >8 under graviditet				
Inflammatorisk tarmsjukdom, ex Mb Crohn, ulcerös kolit.				
Ablatio under aktuell graviditet				

*Faktorerna skall adderas.

VTE = venös tromboembolism
APLA = antifosfolipidsyndrom.

Profylax och riskpoäng

Tabell 2

1p	Ingen profylax
2p	Postpartumprofylax 7 dagar, samt korttidsprofylax i samband med tillfällig riskfaktor
3p	Postpartumprofylax 6 veckor
4p	Antepartumprofylax + minst 6 veckor postpartumprofylax
Högrisk	Högdos antepartumprofylax + minst 12 veckor postpartumprofylax + eventuellt ASA antepartum och postpartum

Antepartumprofylax

- i litteraturen samt i olika guidelines olika doseringar
- Oftast indelning i **standard, intermediate och högdos**
- Olika outcomes rapporterade, olika blödningsrisker, profylaxdos anses som "safe"
- Kort rapport från KK i Malmö 2/2018: ingen skillnad i blödningsmängd vid förlossning i LMWH-gruppen jämfört med övriga förlossningar i de senaste 5 åren → täcker sig med andra rapporter
- Highlow-study: jämför randomiserad standarddos med intermediär viktanpassad dos → fortsatt inklusion i multicenterstudie (ca. 600 inkluderade), outcome: recidiver och blödningar

Antepartum/postpartum profylax på SUS:

→Standard: Fragmin 5000E (minsta volym) med insättning i första trimester tills 6 veckor post partum

Alternativa preparat: Innohep 4500E, Klexane 40mg

Alternativa doseringar:

- 10.000E för patienter med VTE under förra graviditet, stora LE, ytterliggare riskfaktorer
- Behandlingsdos för spec patienter som mek klaffar, APLA (+ASA), multipla VTE etc.

Alternativ behandlingstid:

- 12 veckor post partum t.ex. vid postpartum VTE,
- tills vidare vid annan tills vidare behandling
- erbjudande att byta till Warfarin 4 veckor post partum

Förlossning:

Standard:

- Fragmin 5000E fortsätter tills första värkarbetet börjar, återinsättes 4-6 timmar post partum
- EDA om minst 12 timmar sedan senaste spruta
- vid kejsarsnitt utsättning minst 12 timmar innan

Alternativa doseringar:

- fr.o.m. GV36 tvådos, t.ex. 5000Ex2, fortsätter tills värkarbetet börjar, återinsättes 4-6 timmar post partum
- Vid kejsarsnitt utsättning minst 12 timmar innan, individuell diskussion beroende på pat

Annat:

- Rekommenderas att ta med egna sprutor till förlossningen
- Förlossningsplan
- Normalt vis ingen kontakt med barnkliniken nödvändigt förutom sällsynta trombofilier; LMWH passerar inte moderkakan



Vem följer patienten?

- Mödravårdscentral
- Specialistmödravården
- Koagulationsmottagning



I Malmö/Lund/Trelleborg:

- Ingen profylax: MVC
- Postpartum profylax: Specialistmödravården
- Antepartum – postpartum profylax: Koagulationsmottagning, Spec-mödravården informeras
- Högriskpatienter: både Koag och Spec-mödravården, behandlingskonf

Och sedan?



Viktigt med bra info till patienten:

- Vilken spruta när och hur mycket (sammanfattande behandlingsplan till patienten)
 - Klar info hur nästa graviditet ska hanteras, vill patienten relativt snart bli gravid igen?!
 - Möjlighet för patienten att höra av sig spontant: missfall, aborter, blödningar, klåda, osäkerhet, operationer etc.
-
- Patienter som har indikation för antepartum/graviditetsprofylax har oftast indikation för insättning av antikoagulantia i andra risksituationer t.ex. operationer, reseprofylax eller långtidsinsättning; inga p-piller

Tack!

