

Tromboemboliske lidelser herunder antifosfolipid syndrom Sandbjerg 2006

Arbejdsgruppens medlemmer: Tom Weber, Jens Fuglsang, Maja Jørgensen, Ole Bjarne Christiansen, Lars Grønlund Poulsen, Jannie Dalby Salvig (tovholder)

GUIDELINE

DOSERING AF LAV-MOLEKYLÆRT HEPARIN (LMWH)

Profylakse dosis	Klexane 40mg s.c. x 1; Innohep 4500 anti Xa IE s.c. x 1; Fragmin 5000 anti Xa IE s.c. x 1 Ved vægt>90 kg samme doseringer x 2 dgl
Terapeutisk dosis	Klexane 1mg/kg s.c. x 2; Innohep 90 anti Xa IE/kg s.c. x 2; Fragmin 200 anti Xa IE/kg s.c. fordelt på 1-2 doser (højst 18000 anti Xa IE dgl.)

DOSERING UNDER FØDSLEN

Gravide i antenatal tromboseprofylakse skal instrueres i at pausere medicin ved fødselens start. Gravide i terapeutisk trombosebehandling skal reduceres til profylaksedosis under fødslen. Hos gravide, der skal have tromboseprofylakse under fødslen, skal medicineringen tilpasses eventuel anlæggelse af epidural/spinal analgesi. Regional anæstesi anbefales anlagt tidligst 12 timer efter en profylaktisk dosis af LMWH og 24 timer efter en terapeutisk dosis. LMWH kan gives tidligst 4 timer efter anlæggelse af regional anæstesi. Katetret anbefales fjernet tidligst 10-12 timer efter sidste injektion. Ved elektivt sectio gives tromboseprofylakse dagen før operation og 4 timer efter fjernelse af epidural/spinal kateter.

DYB VENØS TROMBOSE (DVT) I AKTUELLE GRAVIDITET/PUERPERIUM

Symptomer:

Ensidige lændesmerter, ukarakteristiske abdominalsmerter, ømhed, hævelse og rødme af underekstremiteten. 80 % er venstresidige.

Diagnose:

Doppler-ultralyd. Ved bækkenvenetrombose kan venekompressionen pga graviditeten give et falsk positivt resultat, ligesom oversigten over bækkenvenerne kan være vanskelig. En normal D-dimer udelukker en betydende trombe.

Behandling:

På mistanke om DVT sættes straks i behandling med LMWH i behandlingsdosis.

Hvis diagnosen afkræftes ved ultralyd seponeres behandlingen - ellers fortsættes i 6 måneder, herefter i profylaktisk dosis til mindst 6 uger postpartum. Monitorering af plasma anti Xa aktiviteten (tilsigtet niveau 0,4 -1,0 U/ml 3 timer efter injektion) kan overvejes mhp at sikre korrekt terapeutisk dosering.

Postpartum kan skiftes til Marevan, såfremt behandlingsdosis er indiceret. Ved svære tilfælde især proximale tromber kan der være indikation for behandlingsdosis hele graviditeten og eventuelt til der ikke længere kan påvises resttrombe.

Graduerede kompressionsstrømper på begge ben, analgetika

LUNGEEMBOLI I AKTUELLE GRAVIDITET/PUERPERIUM

Symptomer:

Uspecifikke symptomer, men ofte takycardi, dyspnø, takypnø, brystmerter

Diagnose:

Undersøgelser:

Normal D-dimer kan udelukke LE.

Perfusions-scintigrafi. Hvis abnorm, da desuden ventilations scintigrafi. Desuden altid Doppler ultralyd af begge ben.

Tolkning af us:

1. Ved ”høj” eller ”medium” mistanke om lungeembolig ved scintigrafi:
Fortsæt AK-behandlingen
2. ”Lav” mistanke ved scintigrafi, men DVT ved Doppler ultralyd af ben:
Fortsæt AK-behandling
3. ”Lav” mistanke ved scintigrafi, neg. Doppler ultralyd, men **stor klinisk mistanke**: Fortsæt AK-behandlingen og kontroller scintigrafi og Doppler us efter 1 uge
4. Hvis fortsat neg. us. og stor klinisk mistanke: evt supplering med pulmonal angiografi, MRI eller spiral-CT
5. Den nævnte udredning planlægges i samarbejde med medicinsk afdeling

Behandling:

Ved klinisk mistanke sættes umiddelbart i behandling med LMWH i behandlingsdosis. Efter diagnosen er sikret eller fundet meget sandsynlig anvendes LMWH i behandlingsdosis i 6 måneder og til mindst 6 uger postpartum. Postpartum kan skiftes til Marevan, såfremt behandlingsdosis fortsat er indiceret. Længerevarende behandling kan være indiceret ved permanente risikofaktorer. Monitorering af plasma anti Xa aktiviteten (tilsigtet niveau 0,4 -1,0 U/ml 3 timer efter injektion) kan overvejes mhp at sikre korrekt terapeutisk dosering.

Graduerede kompressionsstrømper på begge ben, analgetika.

Trombolysebehandling er relativt kontraindiceret under graviditet pga risiko for placentablødning og også de første 10 dage post partum pga risikoen for postpartum blødning. Trombolysebehandling kan dog udføres på vital indikation for mater.

Ovenstående forslag til håndtering af tromboemboliske lidelser i graviditeten er baseret på klinisk erfaring og resultater fra studier af ikke-gravide populationer. Anbefalingerne er overensstemmende med internationalt gældende guidelines (RCOG,2001, Nelson-Piercy,2002)

ANTIFOSFOLIPID SYNDROM

Diagnostiske kriterier fra international konsensusrapport:

Permanent tilstedeværelse af et eller flere antifosfolipid antistoffer;

β 2-glycoprotein-I afhængige IgM eller IgG anticardiolipinantistoffer
lupusantikoagulans

i kombination med en eller flere kliniske manifestationer:

vaskulær trombose

3 eller flere konsekutive spontanaborter før uge 10

intrauterin fosterdød efter uge 10

præterm fødsel før uge 34 pga. præeklampsi/eklampsi eller intrauterin vækstretardering (IUGR)

Risici ved antifosfolipid syndrom og graviditet:

Arteriel og venøs tromboembolisk sygdom
Forværring af tilstedeværende trombocytopeni
Abort
Intrauterin fosterdød
Præeklamsi
IUGR
Abruptio placentae

Indikation for udredning for antifosfolipid antistoffer:

3 eller flere konsekutive spontane aborter i 1. trimester
Uforklaret fosterdød efter 16. uge
Svær IUGR
Betydende abruptio placentae
Svær præeklamsi/eklamsi før uge 34
Arterielle eller venøse tromber herunder større placenta infarkter
Forlænget APTT uden anden forklaring

Håndtering af antifosfolipid syndrom ved planlagt eller konfirmeret graviditet:

Klinisk anamnese	Behandling
Tidligere arteriel eller venøs trombose	<i>Ved etableret livslang AK-behandling</i> skiftes til lavmolekylært heparin (LMWH) i terapeutiske doser og lavdosis acetylsalicylsyre (75-100 mg) <i>Ved ingen AK-behandling</i> opstartes LMWH i profylaktiske doser og lavdosis acetylsalicylsyre ved konfirmeret graviditet
3 eller flere konsekutive 1. trimester aborter og ingen tidligere trombose	Ved tilstedeværelse af lupus-antikoagulans bør <i>gives</i> og ved isoleret høj anticardiolipinantistofiter bør <i>overvejes</i> LMWH i profylaktiske doser og lavdosis acetylsalicylsyre
Tidligere obstetriske komplikationer	LMWH i profylaktiske doser og lavdosis acetylsalicylsyre ved påvist lupusantikoagulans

Postpartum håndtering af antifosfolipid syndrom:

Tidligere trombose og indikation for vedvarende AK-behandling: LMWH i profylaktisk dosering fortsættes under samtidig opstart af Marevan. LMWH kan seponeres når INR har været i terapeutisk niveau i 3 dage.
Alle andre: Den etablerede behandling kan overvejes seponeret efter 5 dage

PROFYLAKTISK AK-BEHANDLING AF RISIKOGRUPPER

Graviditet udgør en risikofaktor for venøs trombose og risikoen øges ca. x 6 svarende til 1/1000 gravide i forhold til den ikke-gravide. Nogle kvinder har en endnu højere risiko, idet de er bærere af yderligere en eller flere additive risikofaktorer.

Det er nu muligt at identificere arvelige biokemiske markører, der medfører risiko for trombose og muligvis graviditetskomplikationer og stillingtagen til eventuel tromboseprofilakse i forbindelse med graviditet vil være aktuell.

Mange bærere af disse defekter forbliver asymptomatiske ligesom det i en uselekteret population af gravide med konstateret venøs tromboembolisk sygdom kun er muligt at identificere kongenit trombofili hos 30-50 %.

Kongenitte trombofilier:

	GENETIK (AD: autosomal dominant, AR: autosomal recessiv)	PRÆVALENS (i normalbefolkningen)	VENØS TROMBO- EMBOLISK RISI- KO (i forhold til gravide uden kendt trombofili)
Faktor V-Leiden	AD	6-8 %	x 6
Protrombin G20210A	AD	2-3 %	x 3
Antitrombin-mangel	AD	<0,5 %	x 25-50
Protein C-mangel	AD	<0,5 %	x 10-15
Protein S-mangel	AD	<0,5 %	x 8-10
Hyperhomocysteinæmi	AR	10 %	afh af niveau

Risikovurdering:

Let øget risiko:

Heterozygote Faktor V-Leiden og Protrombin G20210A-mutation uden tidligere trombose
Heterozygote protein S-, protein C-mangel uden tidligere trombose
Hyperhomocysteinæmi trods folinsyre/B6/B12 –tilskud
Anticardiolipin- og/eller lupus anticoagulans antistoffer uden antifosfolipidsyndrom
Familiær disposition
Tidligere trombosetilfælde i forbindelse med forbigående risikofaktor, der ikke længere er til stede

Moderat øget risiko:

Tidligere trombosetilfælde
Graviditetsbetinget svært nedsat protein S-mangel (<60% af nedre normalgrænse)
Homozygote for faktor V-Leiden- eller Protrombin G20210A-mutation, protein S- eller C-mangel
Kombinerede heterozygote

Høj-risiko:

Gravide i livslang AK-behandling forud for graviditeten
Antitrombin-mangel

Indikation for trombofiliudredning

Arteriel og venøs tromboembolisk sygdom
3 eller flere konsekutive aborter i 1. trimester
Uforklaret fosterdød efter 16. uge
Tidlig indsættende, svær IUGR
Betydende abruptio placentae

Svær præeklampsi før uge 34
Trombofiliudredningen kan gennemføres i graviditeten og umiddelbart postpartum.
Protein S og C må ofte gentages efter 3-6 måneder pga graviditetsinduceret lave værdier.

Indikationer og behandlingsregime for antikoagulationsbehandling:

Profylaktisk AK-behandling i graviditet og puerperium vil bero på en individuel samlet vurdering af patientens risiko for trombose og udvikling af graviditetskomplikationer, hvor såvel anamnese med afklaring af evt. sammenfald mellem tidligere trombose og en transient risikofaktor (p-piller, immobilisation etc), familiær disposition, alder, vægt og de øvrige nævnte additive risikofaktorer tages i betragtning. Nedennævnte profylaktiske behandlingsforslag er anbefalinger med evidensgrad IV, men overensstemmende med internationalt gældende guidelines (RCOG, 2004).

Alle gravide med risikofaktorer for trombose bør tilrådes støtte/kompressionsstrømper i graviditeten og 6 uger postpartum

Let øget risiko:

Sædvanligvis ingen behandling i graviditeten
Umiddelbart postpartum og i 6 uger kan LMWH i profylaktiske doser overvejes. Ved mindst to yderligere risikofaktorer kan gives LMWH i graviditeten i profylaktiske doser.

Moderat øget risiko:

Antenatal, intrapartum og 6 uger postpartum LMWH i profylaktiske doser

Høj-risiko:

Ved antitrombin-mangel anbefales antenatal og 6 uger postpartum LMWH i terapeutiske doser. Monitorering af plasma anti Xa aktiviteten (tilsigtet niveau 0,4 -1,0 U/ml 3 timer efter injektion) kan overvejes i særligt komplicerede tilfælde. Intrapartum reduceres til profylaksedosis. Indgift af antitrombin-koncentrat i forbindelse med fødslen aftales med trombosecenter.

Kvinder i livslang AK-behandling forud for graviditeten udgør en særlig gruppe, hvor afvejning af risici og valg af antikoagulationsbehandling varetages af obstetriske og relevante specialister i fællesskab.

Øvrige risikofaktorer:

Akut sectio	(ca. x 3)
Alder > 35 år	(ca. x 2)
Adipositas (BMI>30 baseret på prægravid vægt)	(ca. x 2-3)
Immobilitet	
Langvarigt fødselsforløb	
Flerfoldsgraviditeter	
Præeklampsi	

Intrapartum og 5 dage postpartum LMWH i profylaktiske doser kan overvejes.
Langvarig immobilisering kan indicere LMWH i profylaktiske doser i graviditeten

Ved tidligere svær præeklamsi, intrauterin fosterdød, IUGR eller abruptio placentae og kendt trombofilifaktor:

LMWH i profylaktiske doser og eventuelt lav-dosis acetylsalicylsyre kan overvejes ved bekræftet graviditet, men der er ikke evidens for en generel effekt. Behandling bør således kun institueres på særlig indikation og efter information til den gravide om mangel på viden om effekt.

BAGGRUND OG VURDERINGER

ANTIFOSFOLIPID SYNDROM

Definition:

Antifosfolipidsyndrom dækker tilstande med tilstedeværelse af antifosfolipid antistoffer og en eller flere af de kliniske manifestationer: Trombose, gentagne spontane aborter, intrauterin fosterdød, svær præeklamsi/eklamsi eller IUGR (Wilson, 1999; Greaves, 1999). En stor del af den risiko, der foreligger for komplikationer i en efterfølgende graviditet, er derfor naturligvis betinget af den kliniske parameter, som indgår i definitionen og ikke tilstedeværelse af antifosfolipidantistof per se. F.eks: En kvinde med trombose eller IUGR i anamnesen vil have en øget risiko for ny trombose eller IUGR uanset tilstedeværelse af antifosfolipidantistoffer eller ej. Anvendelsen af en sådan kombination af biokemiske og kliniske kriterier beror på, at det kan være vanskeligt rent biokemisk at skelne antistoffer med patogenetisk effekt og harmløse antistoffer.

Man skelner mellem primært antifosfolipid syndrom og antifosfolipid syndrom sekundært til Lupus Erythematosus Disseminatus, andre rheumatiske lidelser, autoimmune lidelser, infektioner og medikamenter.

Fosfolipider:

Fosfolipider er væsentlige bestanddele af cellemembraner. Hvis cellemembranens overflade beskadiges, blottes fosfolipiderne, og hos nogle individer vil der herefter dannes antifosfolipid antistoffer. Beskadigelsen kan have mange forskellige årsager som for eksempel iskæmi, traumer, toxiner, inflammation, infektion og medikamenter.

Antifosfolipidantistoffer, der kan have betydning for syndromet er cardiolipinantistoffer, lupusantikoagulans og β 2-glycoprotein-I antistoffer.

Analysemetoder:

Cardiolipinantistoffer måles med ELISA teknik (Khamashta, 1993). Ved fund af cardiolipinantistoffer af IgG klassen kan udføres analyse for de mere specifikke β 2-glycoprotein-I antistoffer af IgG klassen. Antistofferne skal kunne påvises mindst to gange med 6 ugers mellemrum. Kun middelhøj/høj antistoftiter tillægges klinisk betydning. Definitionen af middelhøj/høj antistoftiter afhænger af den valgte analysemetode.

Lupusantikoagulans har fået navnet, fordi stoffet har antikoagulant virkning i laboratorieanalyser. Denne virkning findes ikke in-vivo. Der er betydelig interlaboratorievariation i anticardiolipinantistof og lupusantikoagulans-analysen (Rai, 1995; Roberts, 2002). Det tilstræbes at standardisere metoderne.

Kliniske manifestationer:

Ca. 2-5 % af gravide har cardiolipinantistoffer og/eller lupusantikoagulans ved graviditetens start (Pattison, 1993; Rai, 1995; Kutteh, 1997), men kun en lille del af disse har antifosfolipidsyndromet.

Blandt kvinder med habituel abort findes ca. 15-24 % med vedvarende positive tests for antifosfolipidantistoffer (Christiansen, 1992; Rai, 1995), men der er dog store undersøgelser, der ikke har kunnet påvise at anticardiolipinantistof er associeret til abortus habitualis (Gris, 2000).

Ubehandlet er der en øget risiko for abort eller fosterdød hos kvinder med antifosfolipidsyndrom – denne risiko ser dog ud til primært at være forbundet med tilstedeværelse af lupusantikoagulans. I en mindre kohorte af ubehandlede abortus habitualis patienter med hovedsageligt lupusantikoagulans fandtes, at chancen for levendefødsel kun var 10% (Rai, 1995). I andre studier af ubehandlede abortus habitualis patienter med udelukkende anticardiolipinantistof fandtes chancen for levendefødsel at være betydeligt større: fra 33% til 50 % (Taylor, 1990; Christiansen, 1992, Melk, 1995). I overensstemmelse med dette kunne man i et studie, som differentierede mellem anticardiolipinantistof og lupusantikoagulans, ikke finde at anticardiolipinantistof har prognostisk betydning, når der korrigeres for samtidig tilstedeværelse af lupusantikoagulans (Out, 1992), hvorimod lupusantikoagulans var signifikant associeret med en øget abortrisiko.

Andre alvorlige graviditetskomplikationer som svær præeclampsi, IUGR, præterm fødsel og abruptio placentae er i nogle studier fundet hyppigere hos kvinder med antifosfolipidantistoffer (Pattison, 1993; Backos, 1999; Paidas, 2005), hvorimod andre ikke har kunnet finde association mellem 2. trimester intrauterin fosterdød og anticardiolipinantistof. (Haddow, 1991).

Der er tiltagende evidens for, at kun antifosfolipidantistoffer med lupusantikoagulansaktivitet er associeret med øget tromboserisiko (Galli, 2003).

Lupusantikoagulansaktiviteten er tilsyneladende knyttet til reaktivitet mod en epitop omfattende Gly40-Arg43 på β 2 glycoprotein-I molekylet, som besides af visse antifosfolipidantistoffer af IgG type (de Laat, 2004). Ubehandlet er der hos patienter med lupusantikoagulans øget risiko for dyb venetrombose og for arterielle tromboser (Silver, 1994). En væsentlig del af tromboserne sker i øjets eller hjernens kar (Durrani, 2002; Soriano, 2002).

Patofysiologi:

Det formodes at den høje risiko for abort, fosterdød og andre obstetriske komplikationer er en følge af abnormiteter i den tidlige trofoblast invasion (Sebire, 2002). Der er desuden øget risiko for tromboser i placenta senere i forløbet (Regan, 2002). Der findes talrige teorier om antistoffernes virkning på molekylært plan; men ingen af disse er klart dokumenterede.

Hvornår skal der undersøges for antifosfolipid antistoffer hos obstetriske patienter?

3 eller flere aborter

Uforklaret fosterdød efter 16 uge

Svær IUGR

Svær præeclampsi/eklampsi før uge 34

Betydende abruptio placentae

Arterielle eller venøse tromboser herunder større placentainfarkter

Forlænget APTT uden anden forklaring

Behandling:

Flere typer behandling har været testet i randomiserede studier. Kombination af heparin og lavdosis acetylsalicylsyre (Kutteh, 1996; Rai, 1997) har i to (ikke-blindede) randomiserede afprøvninger vist sig at reducere abortrisikoen fra ca. 60% med lavdosis acetylsalicylsyre alene til 25% med kombinationsbehandlingen. Der findes dog publicerede (Farquhartson, 2002) og ikke-publicerede (PV Bagger) randomiserede studier, der ikke har kunnet vise effekt af heparin/acetylsalicylsyre-kombinationsbehandlingen. Behandlingen skal starte tidligt i graviditeten hvis en effekt mod 1. trimester aborter skal opnås. Profylaktiske doser LMWH startes, når der er påvist positiv graviditetstest. Det er vigtigt at informere kvinden om nødvendigheden af tidlig opstart af LMWH.

Der findes to mindre placebo-kontrollerede undersøgelser af brug af lavdosis acetylsalicylsyre som monoterapi til abortus habitualis patienter med antifosfolipidantistoffer, men disse har ikke kunnet påvise nogen effekt (Tulppala, 1997; Pattison, 2000), ligesom en stor kontrolleret undersøgelse af kombinationen prednison/lavdosis acetylsalicylsyre heller ikke kunne vise effekt i forhold til placebo (Laskin, 1997). Det er derfor helt uvist, om kombinationen LMWH og acetylsalicylsyre har større terapeutisk effekt end LMWH alene, og man kan set i lyset af undersøgelser, som tyder på en øget abortrisiko ved brug af prostaglandinhæmmende præparater tidligt i graviditeten (Nielsen, 2001; Li, 2003) overveje kun at behandle med LMWH. Alt i alt er dokumentationen for brug af heparin/lav-dosis acetylsalicylsyre til forebyggelse af abortus habitualis og andre obstetriske komplikationer hos antifosfolipidantistof-positive kvinder svag, og der er en stærkt behov for blindede, placebo-kontrollerede afprøvninger af denne behandling (Lassere, 2004).

Den skitserede profylaktiske behandling reducerer risikoen for dyb vene trombose og arterielle tromber væsentligt. LMWH/lav-dosis acetylsalicylsyrebehandlingen reducerer formentligt risikoen for første trimester abort til det halve, hvorimod det er usikkert om behandlingen reducerer hyppigheden af de senere obstetriske komplikationer (Backos, 1999; Regan, 2002).

TROMBOEMBOLISKE LIDELSER

Den hæmostatiske balance

Normal hæmostase opretholdes ved et dynamisk samspil mellem koagulations- og antikoagulationsprocesser, trombocytter og karvæggens endotel og udgør organismens forsvar mod blødning og trombose ved at sikre at dannelsen af fibrin holdes på et passende niveau.

Faktorerne i koagulationssystemet bidrager gennem flere kaskadereaktioner til dannelsen af trombin, der katalyserer omdannelsen af fibrinogen til fibrin og dermed dannelsen af en trombe.

Balancen i det hæmostatiske system er sikret ved regulation af koagulationsprocessen lokalt ved vævslæsionen af antikoagulanter/inhibitorer. De vigtigste antitrombotiske koagulationsenzymmer er antitrombin, protein C og -S.

Antitrombin bindes irreversibelt til flere aktiverede koagulationsfaktorer, men hæmningen af trombin er af særlig fysiologisk relevans. Effekten af antitrombin mangedobles ved tilstedeværelsen af heparin.

Protein C og -S systemet virker modulerende på aktiveringen af koagulationen, idet aktiveret protein C inducerer proteolytisk inaktivering af faktor V og VIII. Optimal funktion af aktiveret protein C forudsætter tilstedeværelse af normal koagulationsfaktor V og protein S, der virker som co-faktorer.

Risikofaktorer for trombose

Graviditet er forbundet med en række fysiologiske ændringer i det hæmostatiske system. Det er ændringer, der er hensigtsmæssige med henblik på at sikre de ekspanderende maternelle og føtale cirkulationer under graviditeten og en effektiv blødningskontrol umiddelbart efter fødslen. Det er samtidig ændringer, der gør at graviditet i sig selv er at betragte som en erhvervet risikofaktor for udvikling af trombose. I forhold til ikke-gravide er risikoen for venøs-tromboembolisk sygdom ca. 6 gange højere, svarende til 1-5 pr. 1000 graviditeter (Andersen, 1998) og såfremt graviditeten er kompliceret fx. flerfoldsgraviditeter eller obstetriske forhold, der indikerer langvarig immobilisation eller operativ forløsning er risikoen yderligere forhøjet. Lungeemboli er en sjælden, men særdeles alvorlig komplikation og forekommer med en hyppighed på 0,5 pr. 1000 graviditeter. Lungeemboli er ansvarlig for 14% af alle dødsfald blandt gravide og fødende kvinder, svarende til ca. 2 dødsfald pr. 100.000 fødsler (Husted et al., 2004).

Tromboemboliske komplikationer i graviditeten og puerperiet fordeler sig med 50 % i graviditeten, henholdsvis 20 %, 40 % og 40 % i graviditetens trimestre og 50 % i puerperiet (6 uger post-partum).

Særlig risiko har gravide, der er bærere af risikofaktorer for trombose, ligesom stigende alder og vægt øger risikoen.

Gravide med hjerteklapsygdom med mekanisk hjerteklapprotese udgør en særlig risikogruppe, idet klapprotesen er potentiel trombogen. Disse kvinder vil være i livslang behandling med K-vitamin antagonist (marcoumar eller marevan). I forbindelse med graviditet knytter der sig særlige overvejelser vedrørende antikoagulationsbehandlingen af denne gruppe kvinder. K-vitaminantagonisterne indebærer en vis risiko for teratogen effekt samt risiko for intrauterin og intrapartum blødning hos fostret og på længere sigt risiko for cerebral dysfunktion. Tidligere er set ringe effekt af ufraktioneret heparin og LMWH hos gravide med mekaniske hjerteklapper, hvilket sandsynligvis skyldes utilstrækkelig dosering. Tilrettelæggelse af AK-behandlingen af disse patienter er en specialopgave.

I 1965 blev der for første gang beskrevet tilfælde med kongenit antitrombin mangel (Egeberg, 1965), i 1980'erne fulgte beskrivelserne af protein C og S-mangel (Griffin, 1981), og i 1994 konstateredes punktmutation i genet, der koder for koagulationsfaktor V (Faktor V-Leiden) og som resulterer i en resistens overfor aktiveret protein C (Bertina, 1994). Disse fire forstyrrelser medfører svækkelse af det naturlige antikoagulante beredskab.

En anden risikofaktor for trombose er hyperhomocysteinæmi (Kluijtmans, 1996), der blandt andet optræder hos personer med mutation i genet, der koder for enzymet methylen tetrahydrofolat reductase (MTHFR). MTHFR medvirker ved omdannelsen af homocystein til aminosyren methionin. Denne proces er afhængig af tilstedeværelsen af folinsyre, B6 og B12 og da folinsyremangel ikke er ualmindelig hos gravide kvinder kan det være en forstærkende faktor. Homocysteiniværdien kan stort set altid normaliseres ved tilskud af folinsyre og B6/12-vitamin.

Endvidere er Protrombin G20210A mutationen beskrevet (Poort, 1996), der medfører øget koncentration af protrombin og dermed øgning af koagulationskapaciteten.

Risikovurdering i relation til udvikling af trombose i forbindelse med graviditet

Protein C-, S- og antitrombin-mangel er sjældne < 0,5 %, men associeret med høj tromboserisiko, når de optræder; 22-26 % for protein C-mangel, 12-17 % for protein S-mangel og 32-51 % for antitrombin-mangel (Lockwood, 2002; McColl, 1997).

Faktor V-Leiden er hyppigt forekommende, ca. hos 7 %. Hos gravide kan ca. 10-15 % af de tromboemboliske komplikationer tilskrives faktor V-Leiden. Risikoen for trombose i graviditeten hos bærere af faktor V-Leiden er ca. 0,2 % (Gerhardt, 2000; McColl, 1997) og væsentlig højere hos homozygote.

Hyperhomocysteinæmi betinget af mutation i genet, der koder for enzymet MTHFR optræder hos omkring 10 %. Risikoen for tromboemboliske komplikationer er afhængig af niveauet af homocystein og ikke af tilstedeværelsen af mutationen; homocystein > 18,5 µmol/l medfører 2,5 gange øget risiko og homocystein > 20 µmol/l medfører 3-4 gange øget risiko (Lockwood, 2002).

Protrombin G20210A mutationen optræder hos ca. 2 % og kan forklare ca. 17 % af de tromboemboliske komplikationer hos gravide. Tromboserisikoen hos asymptomatiske bærere er ca. 0,5 % (Gerhardt, 2000; McColl, 2000; Martinelli, 2002) og væsentlig højere hos homozygote.

Risikovurdering i relation til udvikling af graviditetskomplikationer

Associationen mellem kongenitte trombofilifaktorer og abortus habitus og sen abort er undersøgt i talrige små studier med modstridende resultat; men kan bedst evalueres i en meta-analyse af alle relevante studier (Rey, 2003). Faktor V Leiden og protrombin G20210A mutationerne har en svag association til abortus habitus og samme mutationer samt protein S-mangel er kraftigere associeret til anden trimester abort.

Sammenhængen mellem kongenitte trombofilier og graviditetskomplikationer i form af præeklamsi, intrauterin fosterdød, IUGR og abruptio placentae, har gennem de seneste år været genstand for talrige både prospektive og retrospektive opgørelser. Resultaterne har været meget svingende, fra ingen sammenhæng (Morrison, 2002, Infante-Rivard, 2002, Salomon, 2004) - til fund af en signifikant overhyppighed af bærere af kongenitte eller erhvervede trombofilier i studiegrupperne (Preston, 1996; Kupferminc, 1999, 2000; Martinelli, 2002).

Generelt kan siges at jo sværere og tidligere graviditetskomplikationen er, des tættere er associationen til kongenitte trombofilier (Alfirevic, 2002). Der er i 2005 publiceret to systematiske reviews af case-control studier vedrørende associationen mellem trombofili og graviditetskomplikationer hvor man fandt at faktor V Leiden og prothrombin G20210A mutationer begge var signifikant associerede til IUGR, men at denne signifikans formentligt skyldes inklusion af små studier af dårlig kvalitet med ekstremt store associationsmål. En analyse af to prospektive studier i samme review viste at de to trombofilifaktorer ikke øgede risikoen for IUGR (Howley, 2005). Et andet systematisk review (Robertson 2005) fandt at faktor V Leiden mutationen var signifikant associeret til tidlig abortus habitus, sen abort, dødfødsel, præeklamsi og placentalsløsning. Protrombin mutationen fandtes ligeledes signifikant associeret til tidlig abortus habitus, sen abort, dødfødsel, præeklamsi og abruptio placentae. MTHFR mutationen (eller hyperhomocysteinæmi) fandtes kun svagt associeret til præeklamsi og tidlig abortus habitus og var ikke associeret til andre

graviditetskomplikationer. Protein S mangel var associeret til dødfødsel, men ikke andre graviditetskomplikationer og Protein C- og antitrombin mangel var ikke signifikant associeret til nogle af de nævnte komplikationer.

Mindre observationelle studier (Riyazi, 1998; Ogueh 2001; Grandone, 2002; Brenner, 2000, 2005; Gris 2004) har rapporteret et forbedret graviditetsudkomme ved behandling med lavdosis aspirin og/eller LMWH i gruppen med kongenitte trombofilier og nedenstående svære graviditetskomplikationer. Dog foreligger to Cochrane reviews (Walker, 2003; Di Nisio, 2005), hvor konklusionen i begge er, at der fortsat mangler evidens i forhold til en generel anbefaling af tromboprophylakse til kvinder med graviditetskomplikationer og trombofili. To relevante randomiserede studier påbegyndt i 2000 er undervejs og resultaterne fra disse må afventes.

På denne baggrund kan undersøgelse for kongenitte trombofilier overvejes ved tilfælde af:

- 3 eller flere konsekutive aborter i 1. trimester
- Intrauterin fosterdød efter 1. trimester
- Svær præeclampsi før uge 34
- Tidlig indsættende, svær IUGR
- Betydende abruptio placentae

Ved positive fund og efter grundig information af den gravide kvinde om manglende viden om effekt kan man i fremtidige graviditeter overveje behandling med:

LMWH i profylaktiske doser ved bekræftet graviditet.

Behandlingsmuligheder

Der er ikke lavet randomiserede undersøgelser, hvor man har undersøgt effekten af tromboseprophylakse hos gravide, ligesom studier, der fastlægger behandlingsdosis og varighed mangler. Strategien for tromboseprophylakse for gravide er derfor baseret på erfaringer fra ikke-gravide populationer.

Perorale vitamin-K antagonist passerer placenta og anvendes kun på speciel indikation hos gravide pga deres potentielle teratogene effekt og øgede risiko for intracerebrale blødninger hos fostret igennem graviditeten og under fødslen. Risikoen er dosisafhængig. Marevan passerer kun i beskednen grad over i ammemælken og kan således udmærket anvendes som tromboseprophylakse i puerperiet (Pattacini, 2002).

Marcoumar er kontraindiceret til ammende pga ophobning i ammemælken. Ufraktioneret heparin har været anvendt særdeles udbredt til antikoagulation af gravide, idet heparin ikke placerer placenta. Det er imidlertid forbundet med en øget risiko for trombocytopeni og osteoporose, ligesom det har vist sig særdeles vanskeligt at sikre en stabil antikoagulation og derfor nødvendiggør en vis monitorering.

LMWH har en række fordele i forhold til ufraktioneret heparin og vil derfor med vor viden idag være 1. valgspræparat i graviditeten. Effekten på trombocytfunktionen er mindre, biotilgængeligheden er bedre, halveringstiden længere og der er minimal risiko for osteoporose (Walker, 2001).

FORHOLDSREGLER OG SIKKERHED VED LMWH

LMWH til behandling og profylakse under graviditet er et sikkert præparatvalg (Greer, 2005). LMWH passerer ikke placentabarrieren og er ikke i profylaktiske doser

forbundet med en øget blødningsrisiko i forbindelse med fødslen (Sanson, 1999; Lepercq, 2001). Risikoen for osteoporose er minimal. Præparaterne kan opstartes allerede i 1. trimester. Omkring forløsningstidspunktet kan det være mest hensigtsmæssigt at give LMWH i behandlingsdosis ved to daglige injektioner frem for kun én, idet peak-koncentrationerne da nedsættes, og der vil derfor bedre kunne tages hensyn til pausering i forbindelse med anlæggelse af spinal/epidural analgesi (Rodie, 2002). Internationale guidelines anbefaler at spinal/epidural analgesi kan anlægges og fjernes 12 timer efter en profylaksedosis og 24 timer efter en terapeutisk dosis. AK-behandlingen kan genopstartes 4 timer efter fjernelse af epidural-kateter (Rodie, 2002).

Det er vigtigt at erindre, at benzylalkohol er brugt i visse LMWH-præparat-formuleringer, men ikke i single-dose-sprøjterne. Benzylalkohol er kontraindiceret under graviditet, idet det pga fostrets umodne leverfunktion medfører metabolisk acidose hos fostret.

REFERENCER

Alfirevic Z, Roberts D, Martlev V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 101: 6-14

Andersen BS, Steffensen FH, Sorensen HT, Nielsen GL, Olsen J. The cumulative incidence of venous thromboembolism during pregnancy and puerperium--an 11 year Danish population-based study of 63,300 pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77 (2): 170-3

Backos M, Rai R, Chilcott I et al: Pregnancy complications in women with recurrent miscarriage associated with antiphospholipid syndrome treated with low dose aspirin and heparin. *Br J Obstet Gynecol* 1999;106: 102-7

Bertina RM, Koeleman BPC, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994; 369: 64-7

Brenner B, Hoffman R, Blumenfeld Z, Weiner Z, Younis JS. Gestational outcome in thrombophilic women with recurrent pregnancy loss treated by enoxaparin. *Thromb Haemost* 2000; 83: 693-7

Brenner B, Effects of enoxaparin on late pregnancy complications and neonatal outcome in women with recurrent pregnancy loss and thrombophilia: Results from Live-Enox study. *Fertil Steril* 2005; 84: 770-3

Calderwood CJ, Greer IA. The role of Factor V Leiden in maternal health and the outcome of pregnancy. *Current Drug Target* 2005; 6: 567-576

Christiansen OB, Christiansen BS, Husth M, Mathiasen O, Lauritsen JG, Grunent N. Prospective study of anticardiolipin antibodies in immunized and untreated women with recurrent spontaneous abortions. *Fertil Steril* 1992; 58: 328-34.

De Laat, Derksen RHWM, Urbanus RT, de Groot PG. IgG antibodies that recognize epitope Gly-40-Arg43 in domain I of β 2-glycoprotein I cause LAC and their presence correlates strongly with thrombosis. *Blood* Oct 2004; prepublished online.

Di Nisio M, Peters LW, Middeldorp S. Anticoagulants for the treatment of recurrent pregnancy loss in women without antiphospholipid syndrome. *The Cochrane Database of systematic reviews* 2005, issue 2.

Durrani OM, Gordon C, Murray P I: Primary anti-phospholipid antibody syndrome. *Current concepts. Surv Ophthalmol* 2002; 47: 215-38

- Egeberg O. Inherited antitrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh* 1965; 13: 516-20
- Farquharson RG, Quenby S, Greaves M. Antiphospholipid Syndrome in Pregnancy: A Randomised Controlled Trial of Treatment. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 408-13
- Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Anti- β 2-glycoprotein I, antiprothrombin antibodies, and the risk of thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Blood* 2003; 102: 2717-23.
- Gerhardt A, Scharf RE, Beckmann MW et al. Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *N Engl J Med* 2000; 342: 374-80
- Grandone E. Preventing adverse obstetric outcome in women with genetic thrombophilic. *Fertil Steril* 2002; 78 (2): 371-5
- Greaves M. Antiphospholipid antibodies and thrombosis. *Lancet* 1999; 353: 1348-53
- 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; 106: 401-07
- Griffin JH, Evart B, Zimmerman TS, Kleiss AJ, Wideman C. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest* 1981; 68: 1370-3
- Gris J-C, Quere I, Sanmarco M et al. Antiphospholipid and antiprotein syndromes in non-thrombotic, non-autoimmune women with unexplained recurrent primary early fetal loss. *Throm Haemost* 2000; 84: 228-36.
- Gris J-C et al. Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood* 2004; 103,10: 3695-99
- Haddow JE, Rote NS, Dostal-Johnson D, Palomaki GE, Pulkkinen AJ, Knight GJ. Lack of an association between late fetal death and antiphospholipid antibody measurements in the second trimester. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1308-12.
- Howley et al. A systematic review of the association between factor V Leiden or prothrombin gene variant and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 694-708
- Infante-Rivard C, Rivard GE, Yotov WV, Genin E, Guiguet M, Weinberg C. et al. Absence of association of thrombophilia polymorphisms with intrauterine growth restriction. *N Eng J Med* 2002; 347: 19-25.
- Khamashta M, Hughes GR: Antiphospholipid syndrome. *Br Med J* 1993; 307: 883-4.
- Kluijtmans LAJ, van den Heuvel LPWJ, Boers GHJ et.al. Molecular genetic analysis in mild hyperhomocysteinemia: a common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a genetic factor for cardiovascular disease. *Am J Hum Genet* 1996; 58: 35-41
- Kujovich JL. Thrombophilia and pregnancy complications. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 412-24.
- Kupferminc MJ. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complicated pregnancy. *N Eng J Med* 1999; 340: 9-13
- Kupferminc MJ. Severe preeclampsia and high frequency of genetic thrombophilic mutation . *Obstet Gynecol* 2000; 96 (1): 45-9
- Kupferminc MJ. *Current Pharmaceutical Design* 2005; 11 (6): 735-748
- Kutteh WH: Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174: 1584-9

- Kutteh WH. Antiphospholipid antibodies and reproduction. *J Reprod Immunol* 1997 Nov 15: 35 (2): 151-71
- Lassere M, Empson M. Treatment of antiphospholipid syndrome in pregnancy – a systematic review of randomized controlled trials. *Thrombosis Research* 2004; 114: 419-26.
- Lepercq J, Conard J, Borel-Derlon A, Darmon JY, Boudignat O, Francoual C et al. Venous thromboembolism during pregnancy: a retrospective study of enoxaparin safety in 624 pregnancies. *BJOG* 2001; 108 (11): 1134-40
- Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage; population based cohort study. *BMJ* 2003; 327: 368-72.
- Lockwood CJ. Inherited thrombophilias in pregnant patients: Detection and treatment paradigm. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 333-41
- Martinelli I, De S, V, Taioli E, Paciaroni K, Rossi E, Mannucci PM. Inherited thrombophilia and first venous thromboembolism during pregnancy and puerperium. *Thromb Haemost* 2002; 87(5): 791-5
- McCull MD, Ramsay JE, Tait RC, Walker, McCall F, Conkie JA et al. Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1997; 78 (4): 1183-8
- McCull MD, Ellison J, Reid F, Tait RC, Walker ID, Greer IA. Prothrombin 20210 G-->A, MTHFR C677T mutations in women with venous thromboembolism associated with pregnancy. *BJOG* 2000; 107 (4): 565-9
- Melk A, Mueller-Eckhardt G, Polten B, Lattermann A, Heine O, Hoffmann O. Diagnostic and prognostic significance of anticardiolipin antibodies with recurrent spontaneous abortions. *Am J Reprod Immunol* 1995; 33: 228-33.
- Morrison ER, Miedzybrodzka ZH, Campbell DM, Haites NE, Wilson BJ, Watson MS, Greaves M, Vickers MA. Prothrombotic Genotypes Are not Associated with Pre-eclampsia and Gestational Hypertension: Results from a Large Population-based Study and Systematic Review. *Thromb Haemost* 2002; 87: 779-85.
- Nelson-Piercy C. *Handbook of Obstetric Medicine*. ISIS Medical Media, Oxford 2002
- Nielsen GL, Sorensen HT, Larsen H, Pedersen L. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study. *BMJ* 2001; 322: 266-70.
- Ogueh O, Chen MF, Spurrill G, Benjamin A. Outcome of pregnancy in women with hereditary thrombophilia. *Int J Obstet Gynecol* 2001; 74: 247-53
- Out HJ, Bruinse HW, Christiaens GCML, van Vliet M, de Groot PG, Nieuwenhuis HK, Derksen RHWM. A prospective, controlled multicenter study on the obstetric risks of pregnant women with antiphospholipid antibodies. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 26-32.
- Paidas MJ, Ku D-HW, Langhoff-Roos J, Arkel YS. Inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcome: screening and management. *Semin Perinatol* 2005; 29:150-163
- Pattacini C, Tagliaferri A, Manotti C. Awareness of Teratogenic Effect of Oral Anticoagulants in Fertile Women. *Thromb Haemost* 2002; 88: 172.
- Pattison NS, Chamley LW, McKay EJ, Liggins GC, Butler WS. Antiphospholipid antibodies in pregnancy: prevalence and clinical associations. *Br J Obstet Gynecol* 1993; 100: 909-13

- Pattison NS, Chamley LW, Birdsall M, Zanderigo AM, Lidell HS, McDougall J. Does aspirin have a role in improving pregnancy outcome for women with the antiphospholipid syndrome? A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 1008-12.
- Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996; 88: 3698-703
- Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID, Briët E et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet* 1996; 348: 913-6
- Rai RS, Regan L, Clifford K, et al: Antiphospholipid antibodies and Beta2-glycoprotein-I in 500 women with recurrent miscarriage: results of a comprehensive screening approach. *Hum Reprod* 1995; 10: 2001-5
- Rai RS, Cohen H, Dave M, Regan L: Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies. *Br Med J* 1997; 314: 253-7
- Regan L, Rai R: Thrombophilia and pregnancy loss. *J Reprod Immunol* 2002; 55: 163-180
- Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 2003; 361: 901-8.
- Riyazi N. Low-molecular-weight heparin combined with aspirin in pregnant women with thrombophilia and a history of preeclampsia or fetal growth restriction: a preliminary study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 80: 49-54
- Roberts JM, Macara LM, Chalmers EA, Smith GCS. Inter-assay variation in antiphospholipid antibody testing. *BJOG* 2002; 109: 348-9.
- Robertson L et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol* 2006; 132: 171-196.
- Rodie VA, Thomson AJ, Stewart FM, Quinn AJ, Walker ID, Greer IA. Low molecular weight heparin for the treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a case series. *BJOG* 2002;109 (9): 1020-4.
- RCOG. Thromboprophylaxis during pregnancy, labour and after vaginal delivery. Guideline no. 37. 2004
- RCOG. Thromboembolic disease in pregnancy and the puerperium. Acute Management. Guideline no. 28. 2001
- Salomon O, Seligsohn U, Steinberg DM, Zalel Y, Lerner A, Rosenberg N, Pshithizki M et al. The common prothrombotic factors in nulliparous women do not compromise blood flow in the fetomaternal circulation and are not associated with preeclampsia or intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 2002-9.
- Sanson BJ, Lensing AW, Prins MH, Ginsberg JS, Barkagan ZS, Lavenne-Pardonge E et al. Safety of low-molecular-weight heparin in pregnancy: a systematic review. *Thromb Haemost* 1999; 81 (5): 668-72
- Sebire N, Fox H, Backos M, Rai R, Paterson C, Regan L: Defective endovascular trophoblast invasion in primary antiphospholipid antibody syndrome-associated early pregnancy failure. *Hum Reprod* 2002; 17: 1067-71
- Silver RM, Draper ML, Scott JR et al: Clinical consequences of antiphospholipid antibodies: An historic cohort study. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 372

Soriano D, Carp H, Seidman DS et al: Management and outcome of pregnancy in women with thrombophilic disorders and past cerebrovascular events. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81:204-7

Sugiura M. Pregnancy and delivery in protein C-deficiency, *Current Drug target* 2005; 6: 577-583.

Taylor M, Cauchi MN, Buchanan RM. The lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies and recurrent miscarriage. *Am J Reprod Immunol* 1990; 23: 33-6.

Tulppala M, Marttunen M, Söderström-Anttila V, Foudila T, Ailus K, Palosuo T, Ylikorkala O. Low-dose aspirin in the prevention of miscarriage in women with unexplained or autoimmune related recurrent miscarriage: effect on prostacyclin and thromboxane A2 production. *Hum Reprod* 1997: 1567-72.

Walker IS, Greaves M, Preston FE. Guideline. Investigation and Management of Heritable Thrombophilia. *Br J Haematol* 2001; 114: 512-28

Walker MC, Ferguson SE, Allen VM. Heparin for pregnant women with acquired or inherited thrombophilias. *The Cochrane database of systematic reviews* 2003, CD003580

Wilson WA, Gharavi AE, Koike T et al: International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthr Rheum* 1999; 42; 1309-11