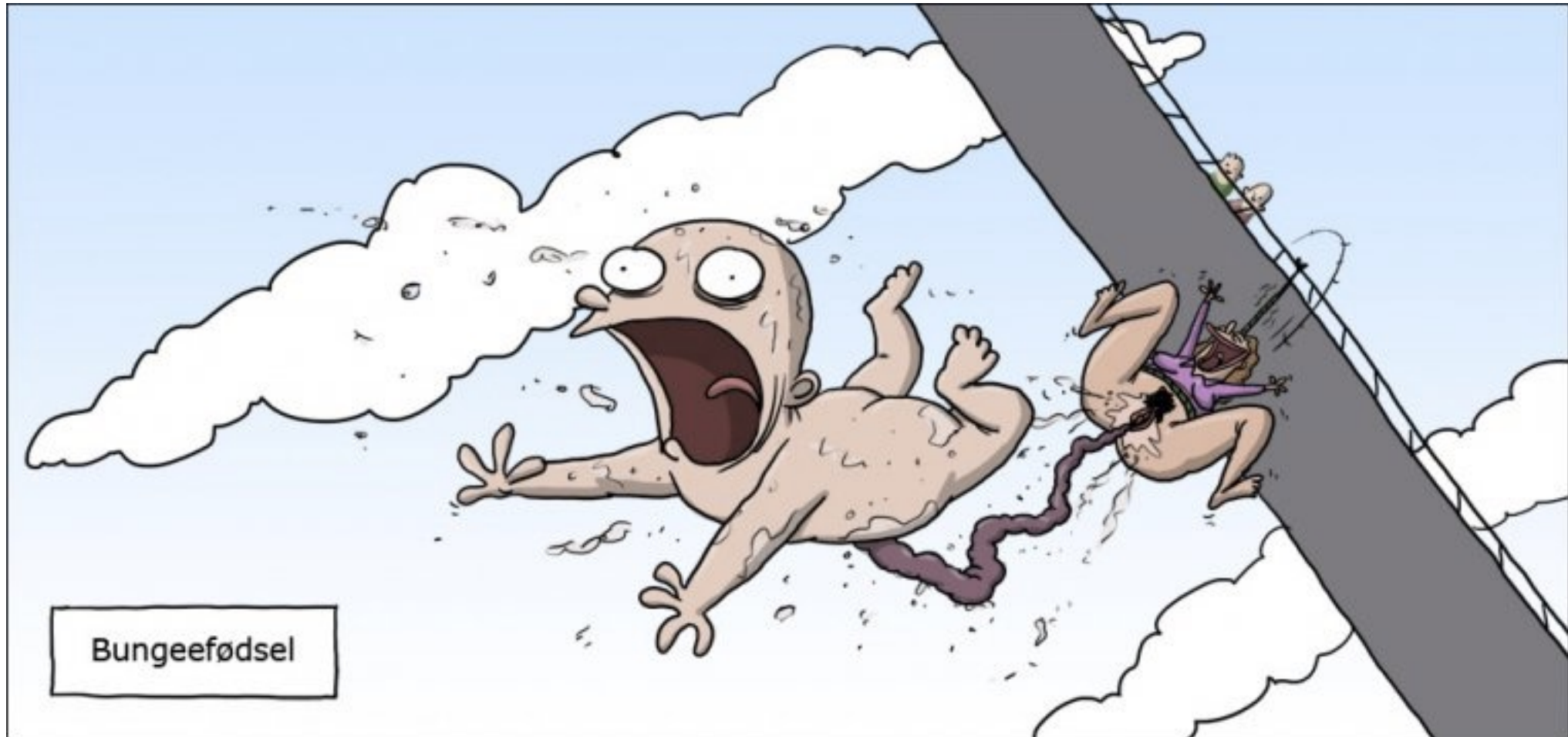


# Forebyggelse og behandling af peripartum blødning hos gravide med blødersygdomme



What NOT to do!

# Gravide med blødersygdomme

Eva Leinøe overlæge Phd  
Hæmatologisk afd  
Rigshospitalet

Defekter i primære og sekundære hæmostase udsætter den gravide og undertiden den nyfødte for blødningsrisiko og evt andre komplikationer

Det drejer sig om en heterogen gruppe af sjældne sygdomme, hvoraf en del er X-bundne

Klinisk praksis og guidelines er oftest baseret på expert opinion

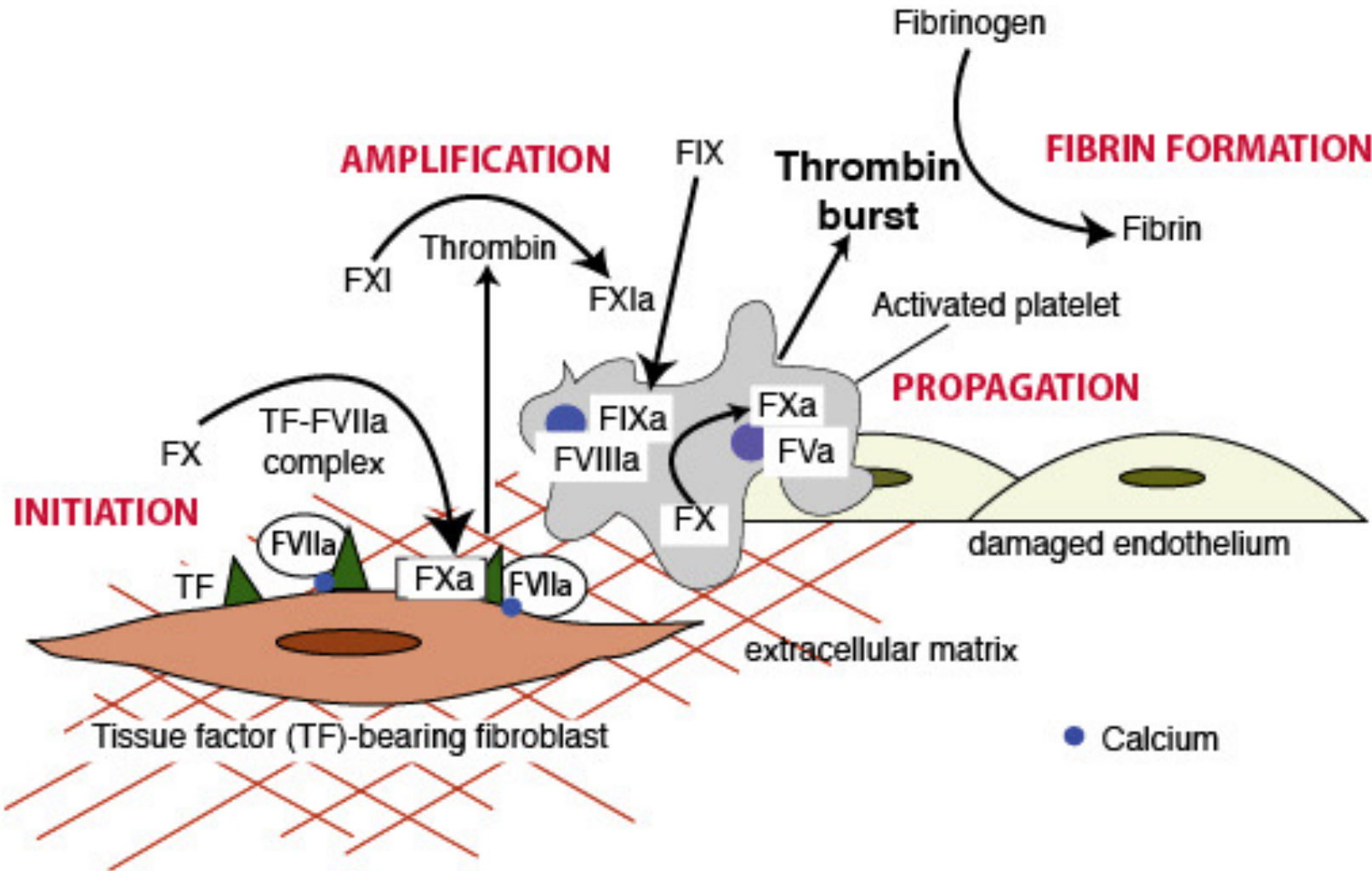
Her summeres litteratur om håndtering af arvelige blødersygdomme ved case eksempler

# Koagulations faktor 1-13

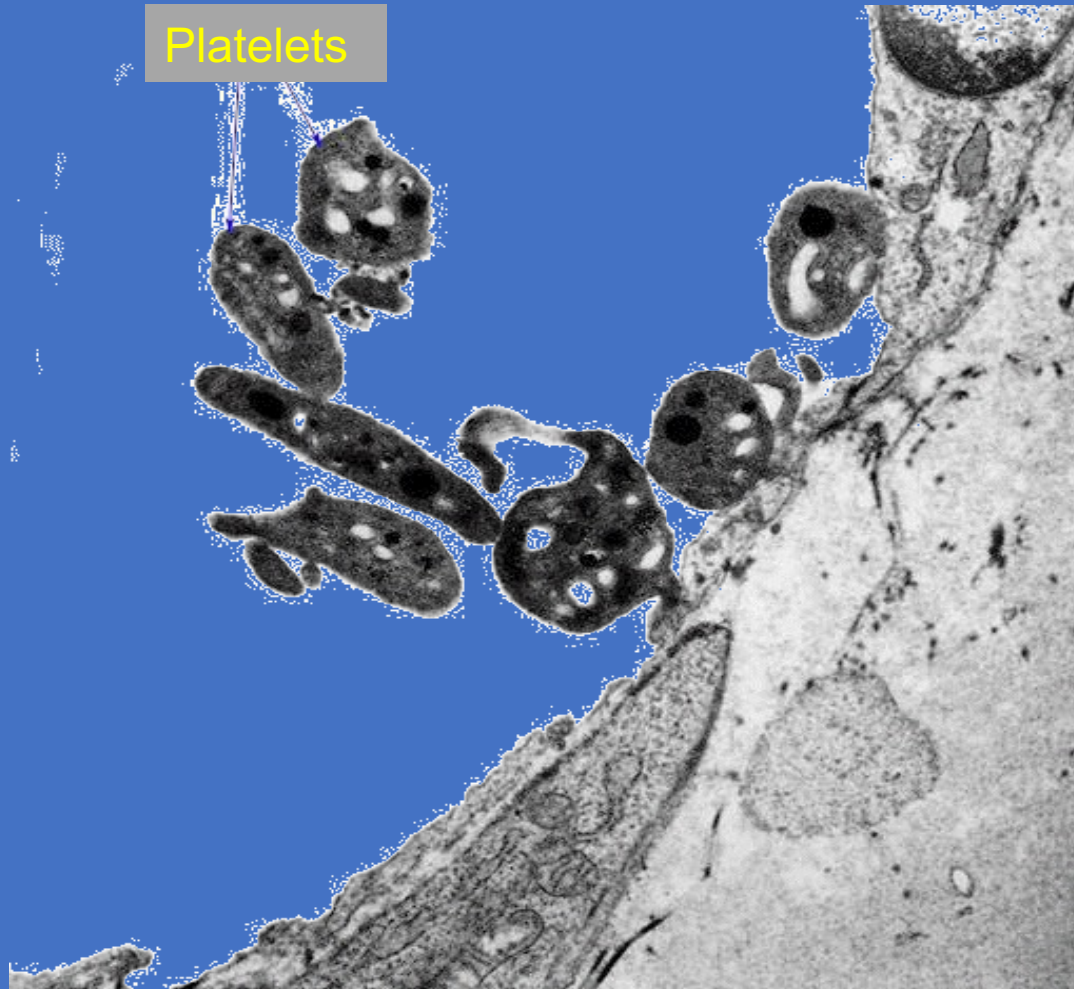
---

- I Fibrinogen
- II Prothrombin
- III Thromboplastin
- IV Calcium
- V Proaccelerin
- (VI Same as V)
- VII Proconvertin
- VIII Antihemophilic factor (Hæmofili A)
- IX Christmas factor (Hæmofili B)
- X Stuart-Prower factor
- XI Plasma thromboplastin antecedent (Hæmofili C)
- XII Hageman factor
- XIII Fibrin stabilizing

# Den celle baserede model for haemostase



# von Willebrand faktor binder blodplader til beskadiget endothel i karvæggen



# Hyppighed af arvelige blødersygdomme

- VWD: 1:1000
- Hemophilia A & B 1:10.000 (80% A)
- FVII: 1:500.000 (mild FVII mangel er hyppig og ses hos 1:700)
- FXI 1:1.000.000 (8% for ashkenazi jøder)
- FX: 1:1.000.000
- FV: 1:1.000.000
- FII: 1:2.000.000
- FXIII: 1:2.000.000
- Dysfibrinogenemia: 2-300 familier
- Trombocytopathia: 1:1000 – 1:10.000?
- Primær trombocytopeni: 3:100.000
- Immun trombocytopeni: 3:100.000

# Case: 39-årig kvinde henvist til blødnings udredning

- 1. fødsel 2009 PE og konverteret til sectio, ikke abnorm blødning
- 2. fødsel 2012 Sectio, efterfølgende vaginal sivblødning som behandles med Cyklokapron, efter 4 timers atoni blødning flyttes pt til op, uteruskontraherende midler, intrauterin palpation, akut hysterektomi. Bløder 4-5 L og får balanceret transfusion udfra TEG: 8 SAGM, 6 FFP, 1 TK, 3 g fibrinogen
- 2018 Revision af sectio cikatrice. Medfører et 7 x 8 cm stort hæmatom og re-operation. Der er diffus blødning uden effekt af el koagulation. Hb falder til 4,3. Behandles med Tranexamsyre og dræn i 1 uge

# Pt har haft massiv PPH – hvad nu?

- Familie anamnese
- Blødnings anamnese
- Laboratorie analyser

## Hvorfor er det vigtigt at skelne mellem triviel og signifikant blødningstendens?

- Prevalensen af selvrapporterede blødningssymptomer er høj: 25% hos mænd og 46% hos kvinder\*
- Undgå fejldiagnosticering af raske individer
- Giver mulighed for at reducere blødnings risikoen ved invasive procedurer hos patienter med bløder sygdomme





# Case: 39-årig kvinde henvist til blødnings udredning; Familie anamnese:

- Oldemor døde af postpartum blødning
- Farmor havde livslangt tendens til blå mærker
- Far har hyppigt epistaxis
- Mor har ikke blødningstendens

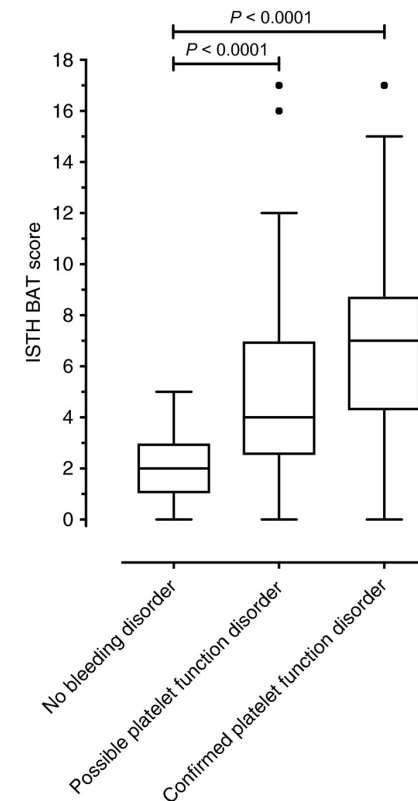
# Hvordan optages en struktureret og komplet blødningsanamnese?

- Drejer det sig om spontane eller provokerede blødninger?
- Hyppighed, varighed og lokalisation af blødning med estimation af blodtab
- Har patienten været hæmostatisk udfordret i forbindelse med traumer, kirurgi, fødsler, tandudtrækning?
- Blødning ved indtagelse af aspirin?
- Udvikling af jernmangel anæmi eller transfusionsbehov?
- Særligt for kvinder: Menorrhagi og postpartum blødning–varighed og styrke?
- ISTH/SSC bleeding assesment tool (BAT)

# ISTH-SCC Bleeding Assessment Tool (BAT) score

- Standardiseret BAT score er et klinisk værktøj som kan anvendes til at differentiere mellem fysiologisk og abnorm blødningstendens\*
- Bør udføres af uddannet personale (læge eller sygeplejerske)
- Definerer minimale kriterier for non-trivielle blødnings symptomer

\*Rodeghiero F et al J Thromb Hemost 2010



# BAT score – hvert punkt giver 0-4 points

- Epistaxis
- Cutane blødninger
- Mundhule blødninger
- Blødning fra mindre sår
- Blødning efter tandekstraktion
- Blødning ved kirurgi
- Blødning ved fødsler
- G-I blødning (uden oplagt forklaring)
- Hæmaturi (uden oplagt forklaring)
- Muskel og led hæmatomer
- Haemarthrosis
- Menstruationsblødning
- Andre blødninger: Eks. Ovulationsblødning, blødning fra navlesnor, fødselshæmatom
- Hjerneblødning

# Eksempel på BAT-interview

Have you ever had very heavy menstrual bleeding (menorrhagia)?

Please specify:

Changing pads/tampons more frequently than every 2 hours

Bleeding more than 7 days

Clot and flooding

Impairment of daily activities (never/rarely/most menses)

Have the symptoms ever required medical attention?

Please specify:

Consultation only

Antifibrinolytic therapy

Iron therapy

Hormonal therapy

Hysterectomy

Desmopressin

Blood transfusion

Hospital admission

How many times in your life did you receive any of the above treatments?

At what age did you have the first symptoms?

Have you had time off work/school for menorrhagia?

\*Rodeghiero et al, J Thromb Haemost 2010

# <https://bleedingscore.certe.nl>



ISTH-SSC Bleeding Assessment Tool

Reset

**SCORE 0**

SYMPTOMS (up to the time of diagnosis)	SCORE				
	0 <sup>s</sup>	1 <sup>s</sup>	2	3	4
Epistaxis	<input checked="" type="radio"/> No/trivial	<input type="radio"/> - > 5/year or - more than 10 minutes	<input type="radio"/> Consultation only*	<input type="radio"/> Packing or cauterization or antifibrinolytic	<input type="radio"/> Blood transfusion or replacement therapy (use of hemostatic blood components and rFVIIa) or desmopressin
Cutaneous	<input checked="" type="radio"/> No/trivial	<input type="radio"/> For bruises 5 or more (> 1cm) in exposed areas	<input type="radio"/> Consultation only*	<input type="radio"/> Extensive	<input type="radio"/> Spontaneous hematoma requiring blood transfusion
Bleeding from minor wounds	<input checked="" type="radio"/> No/trivial	<input type="radio"/> - > 5/year or - more than 10 minutes	<input type="radio"/> Consultation only*	<input type="radio"/> Surgical hemostasis	<input type="radio"/> Blood transfusion, replacement therapy, or desmopressin
Oral cavity	<input checked="" type="radio"/> No/trivial	<input type="radio"/> Present	<input type="radio"/> Consultation only*	<input type="radio"/> Surgical hemostasis or antifibrinolytic	<input type="radio"/> Blood transfusion, replacement therapy or desmopressin
GI bleeding	<input checked="" type="radio"/> No/trivial	<input type="radio"/> Present (not associated with ulcer, portal hypertension, hemorrhoids, angiodysplasia)	<input type="radio"/> Consultation only*	<input type="radio"/> Surgical hemostasis, antifibrinolytic	<input type="radio"/> Blood transfusion, replacement therapy or desmopressin
Hematuria	<input checked="" type="radio"/> No/trivial	<input type="radio"/> Present (macroscopic)	<input type="radio"/> Consultation only*	<input type="radio"/> Surgical hemostasis, iron therapy	<input type="radio"/> Blood transfusion, replacement therapy or desmopressin
Tooth extraction	<input checked="" type="radio"/> No/trivial or none done	<input type="radio"/> Reported in ≤25% of all procedures, no	<input type="radio"/> Reported in ≥25% of all procedures, no	<input type="radio"/> Resuturing or packing	<input type="radio"/> Blood transfusion, replacement therapy or desmopressin

# Normalområder for ISTH-BAT score

- Data fra 1422 raske personer (1079 voksne og 343 børn) etablerede en normal BAT score mellem 0-3 hos mænd, 0-5 for kvinder og 0-2 hos børn
- En abnorm BAT score defineres derfor som  $\geq 3$  hos børn,  $\geq 4$  hos mænd og  $\geq 6$  hos kvinder\*

\*Elbatarny M et al, Haemophilia 2014

# Case: 39-årig kvinde henvist til blødningsudredning; Blødnings interview og BAT score

- I barndommen havde pt så mange blå mærker at det medførte mistanke om battered child
- Epistaxis x 3 årligt i 2-3 timer som har medført henvendelse i skadestuen som voksen og brænding x 2
- Blødningstid på 20 min
- Brystreduktion i 1999 medførte udbredte hæmatomer
- Ekstraktion af 4 visdomstænder medførte sivblødning i flere timer trods spongostan
- Kraftige menstruationer siden menarche med hyppigt skift af bind og tampon > 2. time
- Samlet BAT score 19

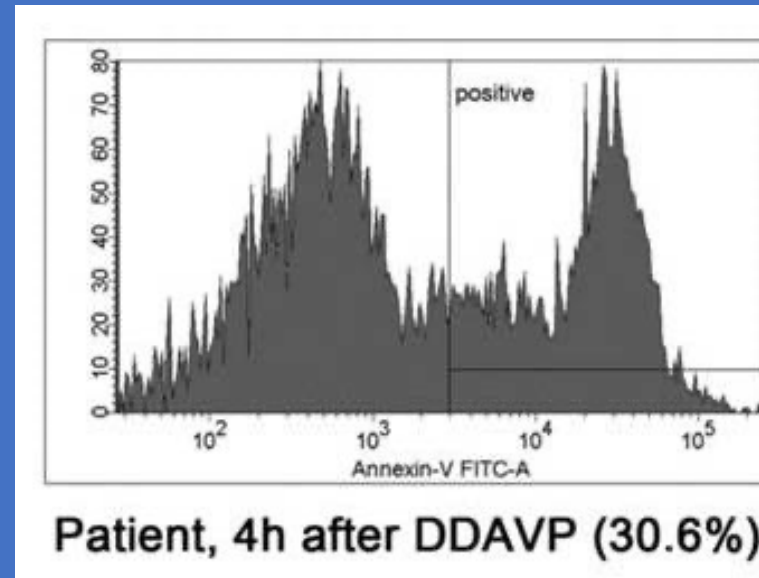
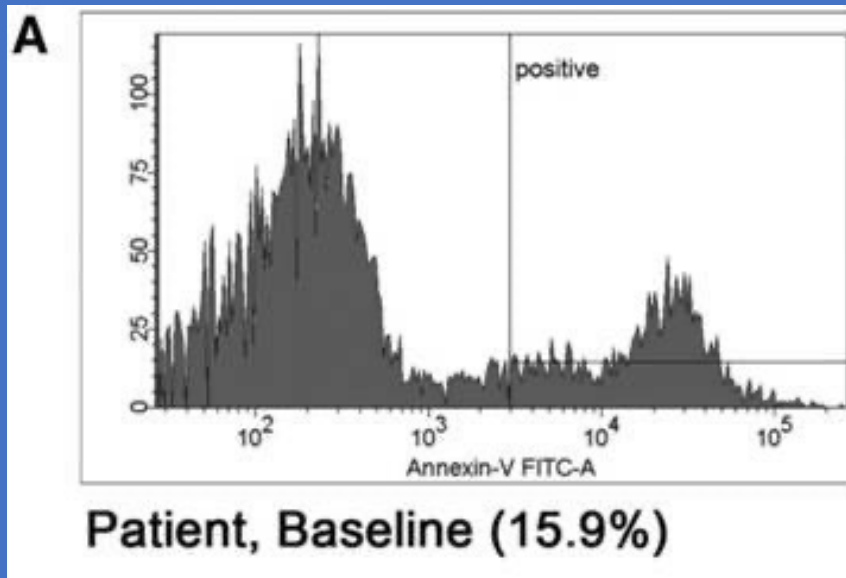


# Case: 39-årig kvinde henvist til blødnings udredning

- Standard koagulations udredning Hb, leuko, tromb, APTT, INR, Fibrinogen, KF8, VWFAg, VWF:Rist, KF11, KF13: alle normale fund
- Multiplate: svingende let nedsat respons på TRAP, TEG: Normal
- Flow cytometri analyse af trombocytfunktionen: Universelt nedsat respons på TRAP
- WGS: Heterozygot variant af ukendt betydning i F2R (PAR-1 receptor = trombin receptor)
- Trombocytopenia er årsag til blødningstendensen
- Pt udstyres med bløderkort
- Ved større blødninger og kirurgi behandles med TK og tranexamsyre
- Ved mindre blødninger og kirurgi behandles med Desmopressin og tranexamsyre
- **Pt bør undgå Aspirin, NSAID og LMWH profylakse ved kirurgi**
- **Epidural/spinal anæstesi bør undgås**

# Effekt af Desmopressin på trombocyt funktionen

Desmopressin genererer højt aktiverede trombocytter, karakteriseret ved øget ekspresion af negativt ladede phospholipider, øget binding af FXa og øget trombin generation i TRP i op til 4 timer efter indgift

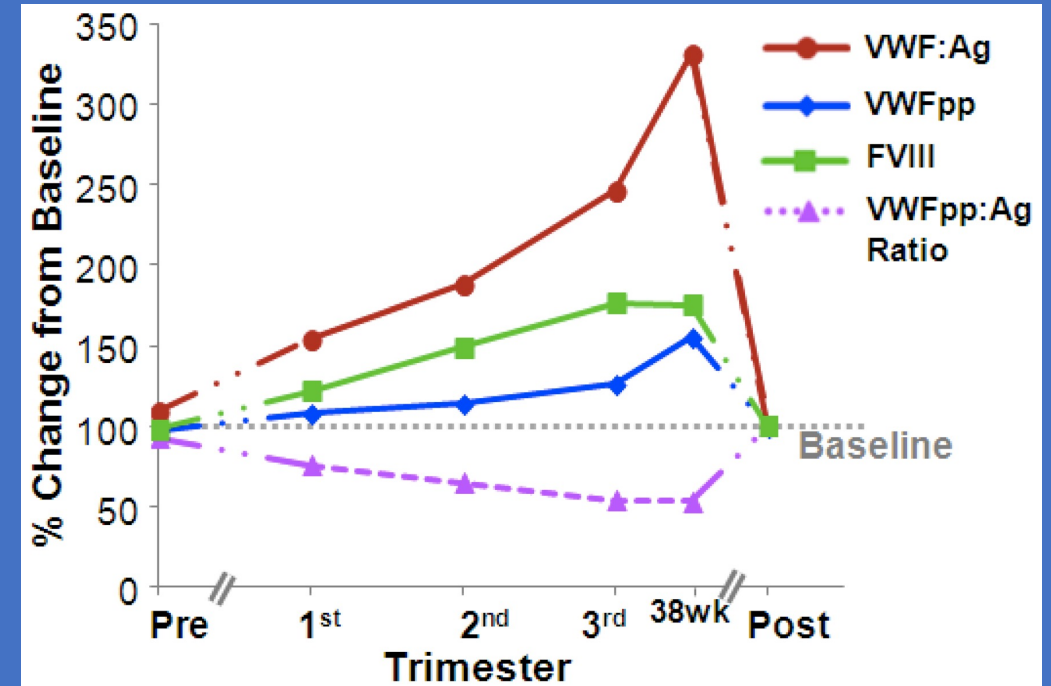


# Case mild VWD

- 34-årig kvinde henvist til udredning for blødningstendens
- Dispositioner: Mor og søster med kraftige menstruationer. Søster blødte ned til hb 4,2 ved fødsel
- Fødte ved sectio for 1 år siden Ikke kraftig primærblødning men efterfølgende kom der kraftig blødning i 4 uger. Menstruationer altid kraftige siden menarche og 7-8 dages varighed. Altid jernmangel. BAT score 11
- Biokemi: APTT 44, F8 0.43, VWFRist 0.21, VWFAg 0.35, ratio 0.6, multimer us normal. Foreneligt med VWD type 1
- Behandles med hormonspiral, jern tbl. og cyklonova
- Octostim test udføres med flot respons
- Planlægger ny graviditet og henvender sig ved pos graviditetstest. VWF niveau følges under graviditet og der lægges peripartum hæmostaseplan

# VWD og graviditet

- En af de hyppigste blødersygdomme hos kvinder
- Opdeles i Type I, II og III
- Mange kvinder med VWD rapporterer om kraftige menstruationer inden fødslen
- VWF og FVIII øges under graviditet med 50% af baseline i tredje trimester og peak på yderligere 50 % ved termin
- VWF falder hurtigt fra 3. dag postpartum



# VWD og graviditet

- I tredje semester har ca 2/3 med VWD type I normal VWF:Rist aktivitet  $\geq 50\%$ . FVIII normal hos 80%
- Normale VWF aktivitets niveauer ses hos 8% af type II VWD, mens alle normaliserer FVIII\*
- 92% af type III VWD fortsætter med at have lav VWF aktivitet ved termin og 50% heraf har også lav FVIII
- Guidelines anbefaler substitution med VWF koncentrat eller desmopressin ved antenatale procedurer ved VWF:Rist  $< 50\%$ \*\*

\*Govorov I, Plos One 2016

\*\*Pavord S, BJOG 2017

# VWD og graviditet – risiko for postpartum blødning

- Primær PPH opstår hos 5-44% og sekundær PPH opstår hos 12-25% (retrospektive data)\*
- Risikoen for PPH øges ved sectio og instrumentering (57-64%)
- EBL > 1000 ml optræder hyppigst ved type III (75%)
- Det anbefales at holde VWFRist > 50% ved fødsel og under anlæggelse af neuroaxial anæstesi ved indgift af desmopressin\*\*, plasma deriveret VWF + FVIII koncentrat (haemate) eller rekombinant VWF, hvilket anses for et sikkert niveau ud fra observationelle studier\*\*\*

\*Govorov I, Plos One 2016

\*\*Sanchez-Luceros, A Thromb res 2007

\*\*\*Choi S Anesth Analg 2009

# Antifibrinolytisk behandling med tranexamsyre

- Meta analyse af TXA til PPH demonstrerede en gnsms. reduktion i blødning på 92 ml hos 462 raske gravide\*
- I WOMAN trial blev 20.000 kvinder med tidligere PPH randomiseret til 1g TXA iv hvilket medførte en reduktion i fatal blødning til RR på 0.81 (95% CI 0,65-1,0,  $p = 0,045$ )\*\* uden øget antal TE tilfælde
- Studier af TXA hos gravide med VWD er observationelle og indikerer at det er en sikker behandling
- TXA anbefales som adjuverende behandling iv til VWD under fødslen og i 1-2 uger postpartum po



\*Ferrer P, BMC pregnancy childbirth 2009

\*\* WOMAN Trial, Lancet 2017

# Særlige forhold for foster

- Arvegang forventes kendt – er der risiko for øget blødning hos barnet? – eks mor som er anlægsebærer af hæmofili og dreng
- Ved svær hæmofili anbefales tidlig moderkagebiopsi eller sen amniocentese i GA 36





# Case: Gravid med ITP

- 32-årig kvinde kendt med mild trombocytopeni 35-80 siden 2018, aldrig behandlet
- Gravid i GA 13 med gemelli
- GA 15 fald i TC til 24. Opstarter prdn 50 mg (104 kg)
- GA 17 TC steget til 105. Halsbrand. Dim prdn. (hold TC > 30 indtil GA 36)
- GA 29, covid vaccineret, TC faldet til 29, cresc prdn 50 mg (BS og urin stix hver uge)
- GA 34: hæmostaseplan for fødsel ved MDT, planlagt sectio i GA 37, de nyfødte skal have målt TC på navlesnor og hælprøve
- GA 36: TC 59, IVIG 1g/kg
- GA 37+2: TC 242, sectio i spinal anæstesi, 800 ml blødning, opstarter LMWH profylakse
- Tre uger postpartum: TC 169, dim prdn 5 mg dgl

# Risiko for blødning ved ITP og fødsel

- TC > 30 anses for sikkert ved vaginal fødsel
- TC > 50 anses for sikkert ved sectio
- Anbefaling for spinal/epidural anæstesi er TC > 80
- Risiko for ICH hos barn er < 1,5% ved vaginal fødsel\*
- Standard behandling er prdn og/eller IVIG
- TPO-RA passerer placenta og udskilles i modermælken
- Ingen randomiserede studier i gravide til at validere safety og efficacy
- TPO-RA kan overvejes men bør ikke anvendes rutinemæssigt til gravide\*

\*Liebman HA, Blood 2020

# Case: gravid med hæmofili A

- Kendt mild hæmofili A med basisniveau 20%. Har 2 raske døtre
- **2014 Gravid GA 9**
- Tilbydes tidlig moderkagebiopsi men afstår. Venter en dreng. Der foretages amniocentese i GA 36. Foster er en **rask dreng**, ingen forbehold ved instrumentering, K-vitamin eller skalpelektrode.
- **MDT Hæmostaseplan for fødsel:** Mor har i GA 32 FVIII på 50%, fødsel kan frit konverteres til sectio, der kan frit anlægges epidural/spinal anæstesi. Gives 2 ugers postpartum TXA 1,5 g x 3 po. Føder ved pp og med normal blødning
- **2017 gravid GA 23** venter en dreng med **svær hæmofili A**
- PP med GA 38. Syntocinon og TXA. Pt bløder normalt i 4 uger postpartum. Herefter hormonspiral

# Særlige forhold for foster med svær hæmofili

## A

- Invasiv monitorering og instrumentering skal undgås
- Ved manglende progression konverteres til sectio
- Der skal ikke gives vitamin K im
- Neonatal og hæg pædiater orienteres ved fødsel
- Ved blødning gives FVIII 50IE/kg

