

Arvelig antitrombinmangel og graviditet – hva er effektiv tromboseprofylakse?

Sammendrag

Bakgrunn. Arvelig antitrombinmangel medfører betydelig risiko for venetrombose i svangerskapet. Heparinprofylakse reduserer risikoen, men optimal dosering lavmolekylært heparin er ukjent.

Materiale og metode. På basis av en spørreundersøkelse har vi innhentet opplysninger om svangerskap i perioden 1990–2001 hos norske kvinner med arvelig antitrombinmangel.

Resultater. Vi fikk opplysninger om 25 graviditeter der lavmolekylært heparin var benyttet som profylakse. Venetrombose opptrådte i åtte tilfeller, fire av dem i første trimester, ingen i puerperiet. 19 av graviditetene resulterte i friske barn; i seks av disse graviditeter oppstod venetrombose. I de 14 svangerskapene der dosen lavmolekylært heparin var 5 000 IE/24 timer ($n = 12$) eller 2 500 IE/24 timer ($n = 2$) oppstod venøs tromboembolisme i sju tilfeller. I de 11 svangerskapene der dosen var 7 500–17 500 IE/24 timer oppstod ett tilfelle av venøs tromboembolisme. Fire kvinner hadde god effekt av konvensjonell behandling med ufraksjonert heparin (to av disse fikk utført provosert abort). Hos de øvrige fire kvinner progredierte symptomene på venøs tromboembolisme til tross for behandling med heparin intravenøst. Symptomene gikk tilbake etter behandling med antitrombinkonsentrat.

Fortolkning. Vi anbefaler en døgndose på 7 500 IE lavmolekylært heparin, men høyere doser dersom kvinnen har økt risiko for venøs tromboembolisme (tidligere trombose, tilleggsfaktor for trombofili) eller overvekt. Hos kvinner som utvikler trombose, bør antitrombinkonsentrat benyttes i tillegg til heparin.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no.

Undersøkelsen er retrospektiv og baserer seg på en hovedoppgave utført av medisinstudentene Peter Majak og Florin Vikskjold, med Ulrich Abildgaard ved Universitetet i Oslo som veileder.

> Se også side 211

Peter Majak
Florin Vikskjold
Ulrich Abildgaard
 ulrich.abildgaard@ioks.uio.no
 Medisinsk klinikk
 Aker universitetssykehus
 0514 Oslo

Venøs tromboembolisme forekommer i ca. 0,1 % av alle graviditeter, men hyppigere ved arvelig trombofili (1). Antitrombinmangel forekommer antakelig hos 0,02 % av Norges befolkning og kan forventes å foreligge ved om lag 11 graviditeter i Norge årlig. I den første beskrivelsen av arvelig mangel på antitrombin fremhevet Egeberg den økte risikoen for venøs tromboembolisme hos gravide med denne tilstanden (2). Flere undersøkelser har bekreftet den påfallende høye risikoen (24–70 %) for venøs tromboembolisme ved graviditet hos kvinner med arvelig antitrombinmangel (3–5). Profylakse med ufraksjonert heparin med dosene 10 000 IE \times 2, ev. 12 500 IE \times 2, slik det ble anbefalt i Norge i 1983 (6), ser ut til å redusere frekvensen av dyp venøs trombose fra ca. 50 % til mindre enn 10 % (Hellgren M, Abildgaard U, Tengborn L, Javelin L. Foredrag ved Xth International Congress on Thrombosis, Athen, 1988. Abstrakt 50.)

Lavmolekylært heparin har nå erstattet ufraksjonert heparin på de fleste områder. En norsk anbefaling om dosering av lavmolekylært heparin i dosene 2 500–7 500 IU/dag til disse kvinner ble publisert i 1998 (7). Anbefalingen var basert på utenlandske rapporter (8, 9). Vi ble imidlertid snart oppmerksom på flere tilfeller av venøs tromboembolisme ved slik dosering, og dessuten at enkelte kvinner hadde fått høyere profylaksedoser enn de doser vi hadde anbefalt. På denne bakgrunn ønsket vi å innhente opplysninger om bruken av lavmolekylært heparin til gravide kvinner med arvelig antitrombinmangel, og om mulig besvare følgende spørsmål:

- Hva var forekomsten av graviditetsrelatert venøs tromboembolisme hos kvinner med arvelig antitrombinmangel som fikk fast profylaktisk behandling med lavmolekylært heparin?
- Hva var forholdet mellom forekomst av venøs tromboembolisme og dosen lavmolekylært heparin?

- Hadde standardbehandling med lavmolekylært heparin intravenøst tilfredsstillende effekt på venøs tromboembolisme?

Materiale og metode

Høsten 2000 sendte vi et brev med spørreskjema til avdelingsoverlegene ved 51 medisinske og 36 gynekologiske avdelinger i Norge. Vi ønsket opplysninger om graviditeter hos kvinner med kjent arvelig mangel på antitrombin, og som brukte lavmolekylært heparin i løpet av graviditet i årene 1990–2001 (tab 1). Vi mottok svar fra 27 avdelinger. Ved 20 av de 27 avdelingene kjente man ikke til kvinner som hadde fått slik profylakse, men man ønsket å motta rapport om undersøkelsen. I de tilfeller der vi fikk rapportert at det hadde oppstått venøs tromboembolisme, innhentet vi utførlige opplysninger.

Resultater

Graviditetene

Vi mottok informasjon om 25 graviditeter hos kvinner som ble behandlet profylaktisk med lavmolekylært heparin ved i alt sju norske sykehus. Behandlingen var som oftest administrert fra seks uker etter siste menstruasjon. 14 kvinner stod for de 25 graviditetene. To av kvinnene var gravide fire ganger, fem av kvinnene var gravide to ganger i den angitte perioden, og de resterende sju kvinnene stod for én graviditet hver.

Seks graviditeter endte med abort; fire spontane og to provoserte aborter (tab 2).

Fakta 1

Antitrombin

- Glykoprotein, MV 58 kDa, produseres i lever
- Plasmakonsentrasjon 2,5 μ M, varierer lite hos friske individer (75–130 %)
- Inaktiverer trombin og faktor Xa i 1:1 komplekser
- Inaktiverer også faktorer XIa og XIIa, plasmin og kallikrein
- Ervervet «mangel» ved leversvikt, nefrotisk syndrom, intravaskulær koagulering og heparinbehandling
- $T_{1/2} = 36$ timer, kortere ved intravaskulær koagulering

Hele 19 av de 25 graviditetene resulterte i friske barn født til rett tid. Kun ett barn ble forløst ved keisersnitt. Det ble ikke rapportert blødningskomplikasjoner under noen av graviditetene.

Trombose i graviditeten

Åtte tilfeller av venøs tromboembolisme ble rapportert i disse 25 graviditetene. Seks kvinner var affisert; to av kvinnene ble rammet av venøs tromboembolisme to ganger. I alle åtte tilfeller var det karakteristiske symptomer og tegn på dyp venetrombose, og diagnosen ble stilt ved hjelp av ultralydundersøkelse eller venografi. Femoralvenen var involvert i alle åtte tilfeller. Samtidig lungeemboli, konstatert ved en patologisk lungescintigrafi, ble bare registrert i ett tilfelle.

To tilfeller av venøs tromboembolisme fant sted i graviditeter som deretter førte til provosert abort. Seks av tilfellene inntraff ved graviditeter som førte til fødsel av friske barn (tab 2).

Symptomene på venøs tromboembolisme i disse graviditetene inntraff i ukene 7, 8, 9, 10, 16, 21, 24, 36. Fire av de åtte tilfellene inntraff altså i første trimester. Det var ingen symptomer på venøs tromboembolisme i puerperiet.

Behandlingen

Disse kvinnene ble behandlet med intravenøs infusjon av ufraksjonert heparin. Seks graviditeter førte til fødsel til tross for venøs tromboembolisme. Hos fire av disse seks progredierte symptomene under behandling med høye doser ufraksjonert heparininfusjon med adekvate cefotest (APTT)-verdier. I disse fire tilfellene ble det gitt antitrombinkonsentrat, Atenativ, i startdoser på 1 500–2 000 IE. Dette ble gjentatt 2–3 ganger den første uken. Klinisk bedring skjedde

hurtig hos tre av kvinnene, mens hos den fjerde kvinnen gikk symptomene langsommere tilbake. En av de fire kvinnene trengte konsentrat bare en uke, de resterende tre hadde behov for lengre behandling pga. tilbakekomst av symptomer, og fikk 1 500–3 000 IE per uke.

Profylaktisk antitrombinkonsentrat, 1 500–3 000 IE, ble gitt til samtlige kvinner umiddelbart etter fødsel, i samsvar med norske tilrådinger (6, 7).

Trombose i relasjon til dosen lavmolekylært heparin

Ved seks svangerskap tok kvinnene to injeksjoner daglig, og døgndosen varierte, 10 000–17 500 IE lavmolekylært heparin. Her oppstod ingen tilfeller av venøs tromboembolisme (tab 3).

Ved de øvrige 19 svangerskap ble lavmolekylært heparin dosert en gang daglig. I den laveste dosegruppen (2 500 IE/24 timer) ble begge kvinner rammet av trombose. I gruppen 5 000 IE/24 timer utviklet fem av 12 kvinner venøs tromboembolisme. I gruppen 7 500–10 000 IE/24 timer ble en av fem kvinner rammet av trombose (tab 3). Hennes dype venetrombose inntraff kort etter at dosen ble redusert fra 12 500 IE/24 timer (delt på to injeksjoner) til 7 500 IE/24 timer (en injeksjon i døgnet).

Ingen tilfeller av venøs tromboembolisme inntraff ved de fire svangerskapene der kvinnen fikk mer enn 10 000 IE/24 timer lavmolekylært heparin (døgndoser 15 000–17 500 IE/24 timer).

Andre risikofaktorer

Hos den kvinnen som utviklet venøs tromboembolisme i løpet av uke 7 i to av sine graviditeter, ble protrombin G20210A-mutasjonen påvist i heterozygot form i tillegg til arvelig antitrombinmangel. Tre av de seks kvinnene som utviklet venøs tromboembolisme hadde tidligere blitt rammet av venøs tromboembolisme uavhengig av graviditet. En av kvinnene hadde relativt høy kroppsvekt, 80 kg, med kroppsmasseindeks 28,3.

Diskusjon

Funnene i denne undersøkelsen bekrefter at graviditet hos kvinner med arvelig antitrombinmangel medfører meget høy risiko for venøs tromboembolisme. I hele åtte av de 25 graviditetene oppstod lårvenetrombose til tross for profylakse med lavmolekylært heparin. Svarprosenten på vår spørreundersøkelse var lav, noe som kan reflektere liten oppmerksomhet omkring den sjeldne diagnosen arvelig antitrombinmangel. Vi kan ikke se bort fra at vi ikke har fått rapport om graviditeter der det er gitt profylakse med god effekt. Trombosefrekvensen i vårt materiale, 32 %, er riktignok lavere enn den frekvens på 68 % som vi fant ved en retrospektiv undersøkelse som omfattet 47 svangerskap i Norge og Sverige der det ikke ble gitt medikamentell profylakse (3). Insidensen av

Fakta 2

Antitrombin, arvelig mangel

Først beskrevet av Olav Egeberg i 1965 (2)

Type 1 Autosomalt dominant arvegang

- Heterozygote: konsentrasjon og aktivitet 40–65 %

- Homozygote dør før fødsel

Prevalens 1/5 000

Tendens til venøs tromboembolisme økt 20–50 ganger

Venøs tromboembolisme i svangerskap uten profylakse 20–60 %

Utgjør 2–4 % i uselekterte materialer om venøs tromboembolisme

Type 2 Normal konsentrasjon, nedsatt aktivitet

Prevalens 1/2 000. Tre subtyper:

- RS: Defekt i det reaktive stedet på antitrombinmolekylet. Homozygote dør før fødsel, mens tilstanden hos heterozygote klinisk vil likne type 1-mangel

- HBS: Defekt i det heparinbindende setet. Heterozygot tilstand vil gi lett/moderat trombosedens, homozygot tilstand betydelig trombosedens.

PD: Pleiotrop defekt, dvs. multiple defekter pga. feil proteinfolding. Gir varierende symptomer etter hvilke defekter som inngår

Tabell 1 Spørsmål i brevet til avdelingsoverlegene om antitrombinmangel og graviditet

Hvor mange slike graviditeter kjenner du til?
Hvilket år ble graviditeten avsluttet?
Ble det gitt profylakse?
Hvilket preparat ble brukt?
Hvilken dosering ble administrert?
Forekom det trombose/emboli hos noen av pasientene?
Forekom det alvorlig blødning?

Tabell 2 Forløpet av de 25 graviditetene

	Venetrombose	
	Nei	Ja
Levende barn	19	6
Spontan abort	4	0
Provosert abort	2	2
Sum	25	8

Tabell 3 Forløpet av de 25 graviditeter i relasjon til dosering av lavmolekylært heparin. Ingen kvinne med spontan abort fikk dyp venetrombose. To kvinner i gruppen med lavest dosering fikk dyp venetrombose og disse to graviditetene ble avsluttet ved provosert abort. Tabellen angir enkeltdoser. Døgndosen i den gruppen som fikk 7 500–10 000 IE to ganger daglig var 15 000 IE (tre graviditeter) og 17 500 IE (en graviditet)

Gruppe	Dosering	
<i>Enkeltdose 2 500 IE</i>	x1	x2
Normalt forløp	0	0
Spontan abort	0	0
Dyp venetrombose	2	0
Sum graviditeter	2	0
<i>Enkeltdose 5 000 IE</i>	x1	x2
Normalt forløp	6	2
Spontan abort	1	0
Dyp venetrombose	5	0
Sum graviditeter	12	2
<i>Enkeltdose 7 500–10 000 IE</i>	x1	x2
Normalt forløp	2	3
Spontan abort	2	1
Dyp venetrombose	1	0
Sum graviditeter	5	4

vitet hovedsakelig reflekterer at 5 000 IE lavmolekylært heparin er for lav døgndose i denne situasjon.

I de refererte anbefalinger om å bruke relativt lav dosering var det gitt ens råd ved så vel arvelig mangel på antitrombin, protein C og protein S (8, 9). Rådene var basert på få observasjoner av kvinner med antitrombinmangel. Ved graviditet er tromboseintensjonen ved antitrombinmangel åpenbart betydelig sterkere enn ved de øvrige trombofilier.

Vi beklager at vi ikke var tilstrekkelig oppmerksomme på disse forhold da vi overførte de internasjonale retningslinjer til den norske veileder i fødselshjelp (7). Imidlertid var hele sju av de åtte tilfellene av venøs tromboembolisme ved graviditeter inntruffet før denne veilederen ble publisert. På den annen side viste det seg altså at norske kolleger fulgte ulik praksis, slik at vi i dette retrospektive materialet synes å ha fått tilstrekkelig data til å advare mot døgndoser lavere enn 7 500 IE lavmolekylært heparin.

Hvilken dose bør anbefales?

Våre data taler for en minimumsdose 7 500 IE i døgnet. Selv om studien inneholder et nokså lite materiale, er det den største på sitt område. Påfallende mange kvinner fikk venøs tromboembolisme til tross for den anbefalte dosen, 5 000 IE i døgnet. Vi mener derfor at studien har betydelig utsagnskraft når

det gjelder behovet for relativt høye profylaktiske doser. Vi vil anbefale høyere døgndoser (10 000–15 000 IE) dersom det foreligger spesielle forhold som tilsier økt risiko: tidligere venøs tromboembolisme, eller erkjent tilleggsfaktor for trombofili (f.eks. Leiden-mutasjonen eller protrombinmutasjonen), høy kroppsmasseindeks, eller vekt over ca. 75 kg. Vi har ikke tilstrekkelig bakgrunn for å si om dosene kan gis en gang i døgnet, eller om den bør deles. De kvinner som fikk de laveste dosene tok bare en injeksjon i døgnet, og dette var tilfelle med sju av de åtte graviditeter som ble komplisert med venøs tromboembolisme. Ut fra erfaringer i Frankrike, Danmark og Ungarn har man nylig foreslått 5 000 IE lavmolekylært heparin to ganger i døgnet som standard profylakse (1, 10, 11).

For kvinnen vil det være en stor fordel å kunne klare seg med én dose per døgn. Dersom man skulle anbefale to daglige injeksjoner, kunne man i og for seg gå tilbake til ufraksjonert heparin 10 000–12 500 IE to ganger daglig som anbefalt i 1983 (6). Vi vil imidlertid ikke anbefale å bruke ufraksjonert heparin over så lang tid, spesielt fordi risikoen for osteoporose og også for utvikling av heparinindusert trombocytopeni synes å være lavere ved bruk av lavmolekylært heparin (12).

Den kvinnen som utviklet venøs tromboembolisme ved en døgndose på 7 500 IE lavmolekylært heparin, hadde hatt venøs tromboembolisme tidligere, og det ble senere påvist at hun har protrombinmutasjonen. Denne mutasjonen synes å doble risikoen for trombose, noe som kan være utslagsgivende ved antitrombinmangel. Kvinner som har vært utsatt for venøs tromboembolisme tidligere, eller som har fått påvist ytterligere risikofaktorer, bør antakelig ta lavmolekylært heparin to ganger i døgnet, starte med 5 000 IE x 2, og kontrollere effekten i blodprøver. Ved kroppsvekt over ca. 75 kg bør startdosen antakelig være 7500 IE x 2 hos disse.

Måling av heparinspeil med anti-faktor Xa-metoden vil gi ytterligere informasjon om den beskyttelse den anvendte dosering har. Det er anbefalt at man i prøve tre timer etter injeksjon skal ha en verdi på 0,3 IU/ml eller høyere (1). I Norge har slik monitoring bare vært utført i enkelte tilfeller. Analysen kan utføres i tilsendt plasmaprøve ved norske universitetssykehus. Vi vil anbefale at blodprøven utføres tidlig i graviditeten, og ved tilfredsstillende verdi (0,3–0,7 IU/ml) er det tilstrekkelig å ta nye prøver hver annen måned. Høyere doser til overvektige er dels begrunnet med at plasmakonsentrasjonen av lavmolekylært heparin vil bli relativt lavere, og også fordi overvekt er en risikofaktor for trombose.

Vi vil understreke at når det utvikles trombose til tross for profylakse hos disse kvinner, bør man ikke vente lenge med å supplere heparinbehandlingen med antitrombin-konsentrat. Vi begrunner dette med at manglende klinisk respons på behandling av

lårvenetrombose med heparininfusjon alene inntraff hos fire av de seks kvinnene som ikke avbrøt svangerskapet. Med antitrombin-konsentrat tilgjengelig anser vi ikke at venøs trombose er en sterk indikasjon for provosert abort hos kvinner med arvelig antitrombinmangel.

Konklusjon

Arvelig antitrombinmangel er ingen vanlig tilstand. Tilstanden nedarves dominant og det vil være en rekke affiserte i storfamilien. Informasjon til familiemedlemmer kan bidra til korrekt diagnostikk og behandling. Graviditet er spesielt tromboseprovoserende hos kvinner med denne mangeltilstanden. Profylakse med lavmolekylært heparin i de relativt høye doser som er foreslått i denne artikkelen, vil antakelig forebygge de fleste venetromboser i graviditeten.

Vi takker Jon-Bjarne Hansen, Jens Hammerstrøm og Eli Smedvig for opplysninger om behandling av inntrufne tilfeller av venøs tromboembolisme. Vi takker også Gunhild Myhr med arvelig antitrombinmangel. På bakgrunn av to tilfeller av venøs tromboembolisme ved graviditet i familien hevdet hun at de anvendte doser lavmolekylært heparin hadde vært for lave og foreslo at hun selv burde få høyere doser. Hennes initiativ var viktig for at denne undersøkelsen ble foretatt.

Litteratur

- Conard J, Horellou MH, Samama M. Management of pregnancy in women with thrombophilia. *Haemostasis* 1999; 29 (suppl 1): 98–104.
- Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb Haemost* 1965; 13: 516–30.
- Hellgren M, Tengborn L, Abildgaard U. Pregnancy in women with congenital antithrombin III deficiency: experience of treatment with heparin and antithrombin. *Gynecol Obstet Invest* 1982; 14: 127–41.
- Conard J, Horellou MH, van Dreden P, Lecompte T, Samama M. Thrombosis and pregnancy in congenital deficiencies in AT III, protein C or protein S: study of 78 women. *Thromb Haemost* 1990; 63: 319–20.
- Pabinger I, Schneider B. Thrombotic risk in hereditary antithrombin III, protein C and protein S deficiency. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 742–8.
- Abildgaard U, Ødegaard OR. Antitrombinmangel. Påvisning og behandling. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1983; 103: 18–20.
- Dalaker K, Gjønness H, Abildgaard U. Tromboemboliske komplikasjoner. I: Dalaker K, red. *Veileder i fødselshjelp*. Oslo: Den norske lægeforening, 1998: 72–4.
- Boda Z, Laszlo P, Rejtő L. Low molecular weight heparin as thromboprophylaxis in familial thrombophilia during the whole period of pregnancy. *Thromb Haemost* 1996; 76: 128.
- Mellisari E, Parker CJ, Wilson NV, Monte G, Kantou C, Pemberton KD. Use of low molecular weight heparin in pregnancy. *Thromb Haemost* 1992; 68: 652–6.
- Mohapeola HLP, Wellnitz H, Laursen B. Medfødt antitrombindefekt og graviditet. *Ugeskr Læger* 1998; 160: 7130–4.
- Boda Z, Laszlo P, Pfliegler G, Tornai I, Reito L, Schlammdinger A. Thrombophilia, pregnancy and thromboprophylaxis. The optimal dose of LMWHs. *Haemost* 2000; 30 (suppl 1): 1.
- Bick RL, Frenkel EP. Clinical aspects of heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis and other side effects of heparin therapy. *Clin Appl Thromb Hemost* 1999; 5 (suppl 1): 7–15.