

Obstetrisen verenvuodon erityispiirteitä

- taustaa
- hemostaasi, trombosyytit
- fibrinolyysi
- fibrinogeeni
- vinkkejä
- yhteenveto

Lappeenranta 18.03.2016
jouni.ahonen@hus.fi
HUS HYKS Kätilöopiston sairaala

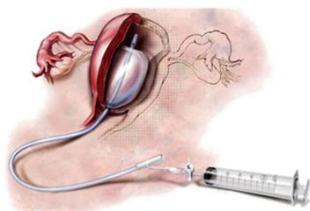
Yhteenveto – EBM = error based medicine



HUS NKL ja KOS 2002-2016

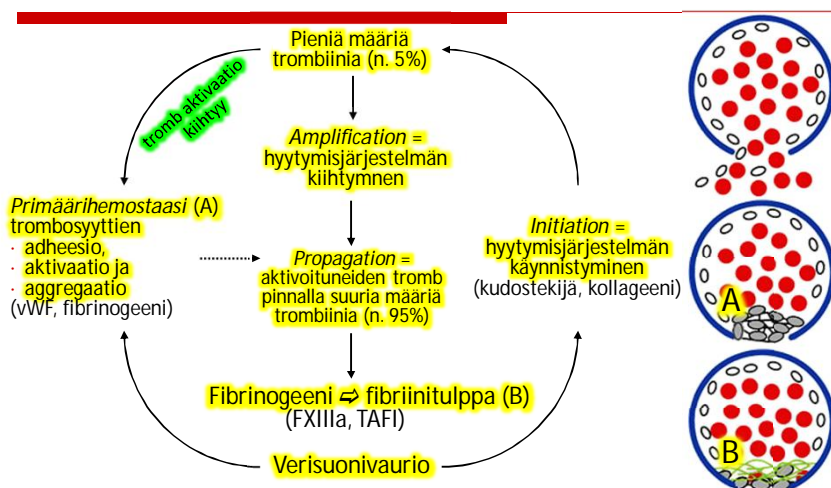
Balonki-tamponaatio – Bakri

- teho 85-90%
- vähentää
 - kirurgisia interventioita (5.1% vs 1.4%)
 - embolisaatioita (8.2% vs 2.3%)



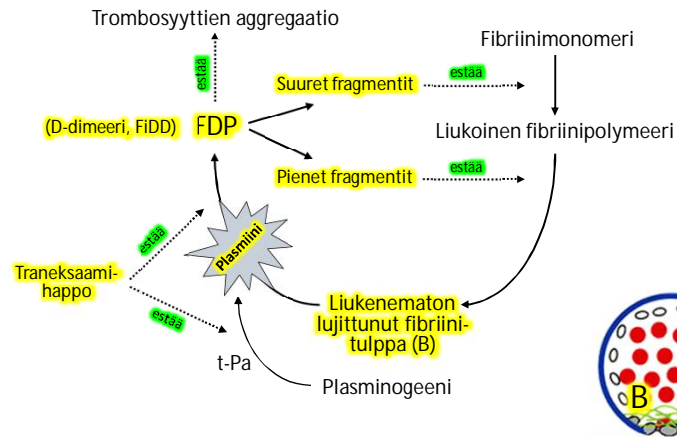
Laas et al. Am J Obstet Gynecol 2012; 207: 281.e1-7

Cell-based model of haemostasis



Hoffman M. Blood Reviews 2003; 17: S1-5
 Monroe DM, Hoffman M. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2006; 26: 41-8

Fibrinolyysin noidankehä



Wojciechowski et al. *Int Anesthesiol Clin* 2005; 43: 1-20
Ahonen J. *Curr Opin Anesthesiol* 2012; 25: 309-14

Fibrinolyysi raskaudessa

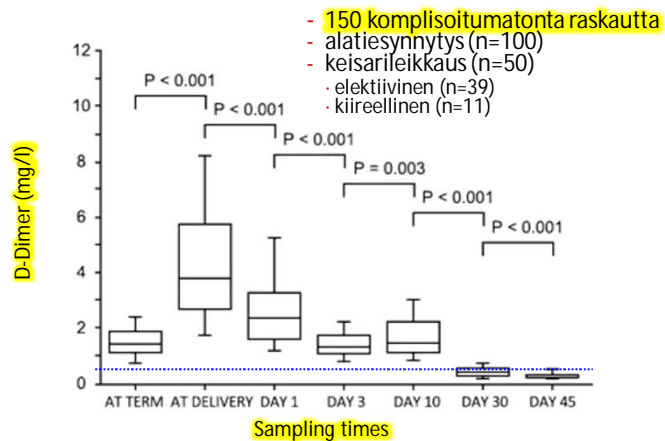
- yleinen fibrinolyttinen aktiviteetti vähenee raskauden aikana¹
 - plasminogeenin aktivaattorin inhibiittorin (PAI-1) pitoisuus nousee (endoteelisolut)
 - ja istukka erittää PAI-2
- siitä huolimatta D-dimeeri -pitoisuus kasvaa raskauden loppua kohti^{2,3}

¹Hellgren M. *SeminThromb Haemost* 2003; 29: 125-30

²Epiney et al. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 268-71

³Szeesi et al. *Thromb Haemost* 2010; 103: 718-27

D-dimeeri loppuraskaudessa ja synnytyksen jälkeen



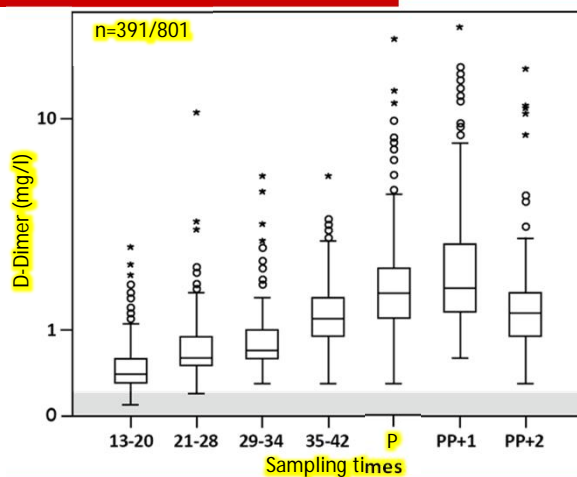
Epiney et al. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 268-71

D-dimeeri raskaudessa

- n=391/801
- mean 31.9 v
- mean BMI 22.2
- G1 44%
- 7 näytettä (viikoilla 13-20, 21-28, 29-34, 35-42, P = partum, PP 1 ja 2 = postpartum day 1 ja 2)
- fibrinogeeni, FVII, FVIII, FIX, vWF ja D-dimeeri -pitoisuudet lisääntyivät
- FII, FV, FX, FXI, FXII, AT3, proteiini-C, APTT ja PT eivät muuttuneet

Szecsí et al. *Thromb Haemost* 2010; 103: 718-27

D-dimeeri raskaudessa



Szecsí et al. *Thromb Haemost* 2010; 103: 718-27

Fibrinolyysi raskaudessa

- yleinen fibrinolyttinen aktiviteetti vähenee raskauden aikana¹
 - plasminogeenin aktivaattorin inhibiittorin (PAI-1) pitoisuus nousee (endoteelisolut)
 - ja istukka erittää PAI-2
- siitä huolimatta D-dimeeri -pitoisuus kasvaa raskauden loppua kohti^{2,3}
 - fibrinolyysi kohtuverenkierrossa kiihtyy

¹Hellgren M. *SeminThromb Haemost* 2003; 29: 125-30

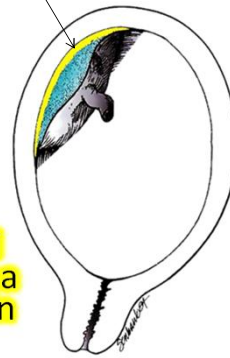
²Epiney et al. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 268-71

³Szecsí et al. *Thromb Haemost* 2010; 103: 718-27

Paikallinen fibrinolyysi

- elektiivisiä sektioita (synnytys ei käynnissä)
- verinäytteet
 - yhtä aikaa kohtulaskimosta ja kyynärtaipen laskimosta
 - heti lapsen ulosauton jälkeen, mutta ennen istukan irtoamista
- sekä hyytyminen että fibrinolyysi kiihtyneet paikallisesti (verrattuna systeemiverenkierrosta otettuihin näytteisiin)

Normaali desidua



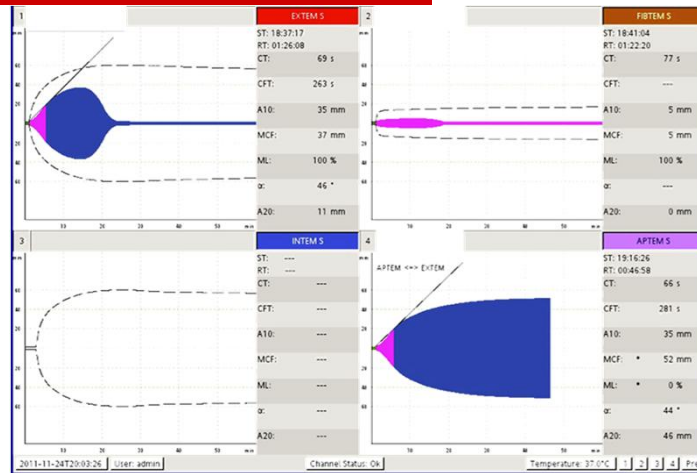
Higgins et al. Am J Obstet Gynecol 1998; 179: 520-6

(Hyper)fibrinolyysin osoittaminen

- olemassa olevat menetelmät (ROTEG[®], ROTEM[®]) eivät ehkä riitä osoittamaan pieniä muutoksia fibrinolyttisessä aktiviteetissa¹
- kohtuverenkierron kiihtynyt fibrinolyysi ei ehkä ole osoitettavissa perifeerisesti otetusta (= tavallisesta) verinäytteestä

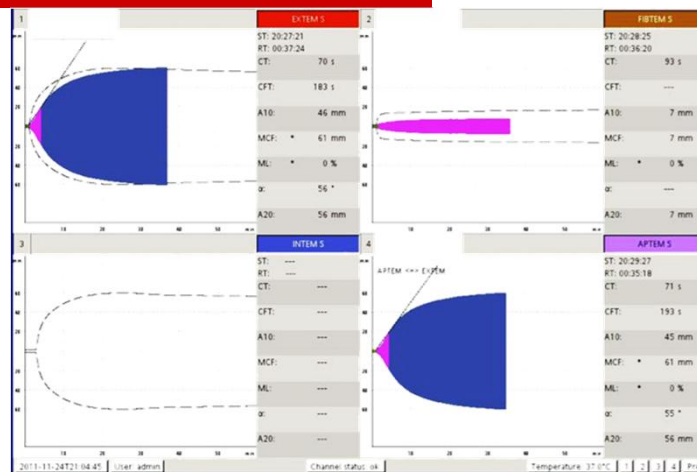
¹Larsen et al. Thromb Res 2012; 130: 690-1

G3P2, CS, hyperfibrinolyysi – AFE
 Hb 110, tromb 130, APTT 48, INR 1.3, fibrinogeni 1.8



Collins et al. IJOA 2013; 22: 71-6

G3P2, CS, hyperfibrinolyysi – AFE
 Hb 110, tromb 130, APTT 48, INR 1.3, fibrinogeni 1.8



Collins et al. IJOA 2013; 22: 71-6

Traneksaamihappo (TXA) PP-vuodossa

- teho osoitettu
 - useissa pienissä RCT:ssa PP-vuodon estossa
 - yhdessä RCT:ssa PP-vuodon hoidossa¹
- WOMAN trial (World Maternal Antifibrinolytic Trial)²
 - n=15000 (14533 women recruited 12/2014)
 - tavoite nostettu n=20000, arvioitu päättymisaika 05/2016

¹Crit Care 2011; 15: R117, Am J Perinatol 2011; 28: 233-40, Am J Perinatol 2013; 30:407-13
²Trials 2010; 11: 40 <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00872469>

TXA PP-vuodon estossa

- TXA 1 g IV (n=228) vs placebo (n=226) alatiesynnytyksissä¹
 - verenvuoto 260 ml vs 350 ml
 - verenvuoto > 500 ml 1.8% vs 6.8%
 - kohtua supistavat lisälääkkeet 2.7% vs 8.7
- TXA 1 g IV (n=330) vs placebo (n=330) elektiivisissä sektioissa²
 - verenvuoto 500 ml vs 600 ml
 - verenvuoto > 1000 ml 2.1% vs 5.8%
 - kohtua supistavat lisälääkkeet 8.5% vs 14.5%

¹Gungorduk et al. Am J Perinatol 2013; 30:407-13
²Gungorduk et al. Am J Perinatol 2011; 28: 233-40

Traneksaamihappo (TXA) PP-vuodossa

- teho osoitettu
 - useissa pienissä RCT:ssa PP-vuodon estossa
 - yhdessä RCT:ssa PP-vuodon hoidossa¹
- **WOMAN trial (World Maternal Antifibrinolytic Trial)²**
 - n=15000 (14533 women recruited 12/2014)
 - tavoite nostettu n=20000, arvioitu päättymisaika 05/2016

¹Crit Care 2011; 15: R117, Am J Perinatol 2011; 28: 233-40, Am J Perinatol 2013; 30:407-13
²Trials 2010; 11: 40 <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00872469>

Traneksaamihappo KOS/NKL

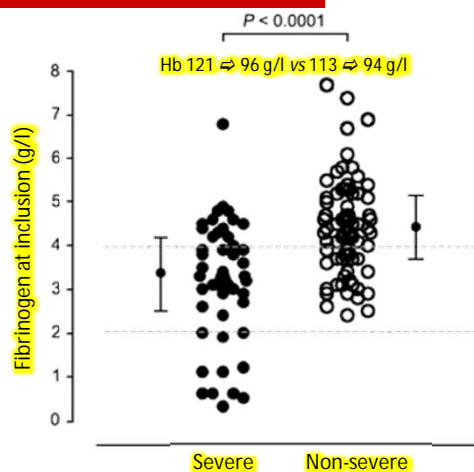
- PP-vuodot usein fibrinolyttisiä vuotoja
- verenvuoto ≥ 0.5 l \Leftrightarrow anna TXA 1 g IV
- verenvuoto ≥ 1.5 l \Leftrightarrow toista TXA 1 g IV
- jos TXA alussa unohtuu, anna 1 g IV vuodon vaikeusasteesta riippumatta missä vaiheessa tahansa
- jatka tarvittaessa 1 g IV 6 h välein vuorokauden ajan

Fibrinogeeni vuodon ennustajana

- inkluusio: 128 synnyttäjää, joille aloitettiin sulprostoni (Nalador®) PP-vuodon vuoksi
- ei PS, JP tai tromb ennen inkluusiota
- 50 naiselle ilmaantui vaikea PP-vuoto:
 - Hb-lasku ≥ 40 g/l ja/tai
 - ≥ 4 yksikön PS-siirto ja/tai
 - hemostaattinen interventio (embolisaatio, kirurginen ligeeraus, kohdunpoisto)

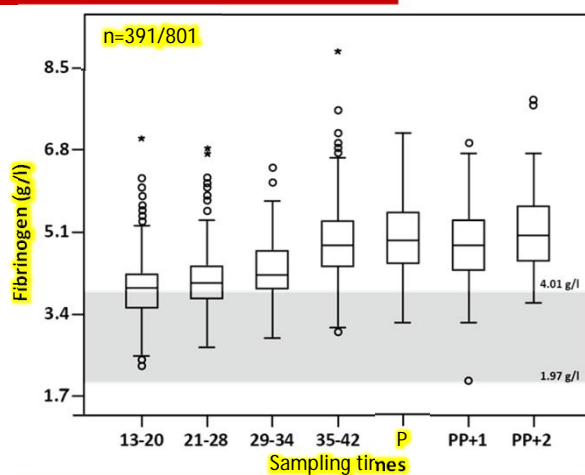
Charbit et al. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 266-73

Fibrinogeeni inkluusio-hetkellä



Charbit et al. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 266-73

Fibrinogeeni raskaudessa



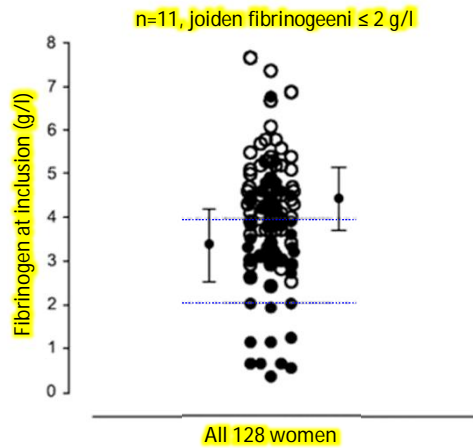
Szecsí et al. *Thromb Haemost* 2010; 103: 718-27

Fibrinogeeni raskaudessa

- n=797/835
- verinäytteet 9. raskauskuukauden aikana ja synnyttämään tullessa
- fibrinogeeni 4.8 g/l (2.1 – 9.0 g/l)
- fibrinogeeni < 2.9 g/l n=26
⇒ sekä lähtötaso vaihtelee että vuodot patofysiologialtaan erilaisia

Simon et al. *Br J Anaesth* 1997; 78: 678-83

Fibrinogeeni inkluusio-hetkellä



Charbit *et al. J Thromb Haemost* 2007; 5: 266-73

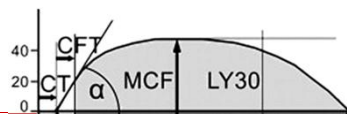
ROTEM® PP-vuodon hoidossa

PP-vuoto n=37, kontrolliryhmä n=54

FIBTEM® raja-arvot postpartum-vuodossa

| Fibrinogeeni (g/l) | FIBTEM® (mm) | Sensitiivisyys % (95% CI) | Spesifisyys % (95% CI) |
|--------------------|----------------------|------------------------------|---------------------------|
| Fibrinogeeni < 2 | CA ₅ = 6 | 100 (100-100) | 87 (77-96) |
| Fibrinogeeni < 1.5 | CA ₅ = 5 | 100 (100-100) | 85 (76-95) |
| Fibrinogeeni < 1 | CA ₅ = 4 | 100 (100-100) | 86 (76-96) |
| Fibrinogeeni < 2 | CA ₁₅ = 8 | 100 (100-100) | 84 (75-94) |
| Fibrinogeeni < 1.5 | CA ₁₅ = 6 | 100 (100-100) | 88 (78-97) |
| Fibrinogeeni < 1 | CA ₁₅ = 5 | 100 (100-100) | 88 (79-97) |

CA₅ ja CA₁₅ = kuvaajan paksuus 5 min ja 15 min kohdalla



Huissoud *et al. BJOG* 2009; 116: 1097-1102

Nopeutettu verinäytteen käsittely

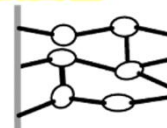
- "emergency hemorrhage panel"
 - Hkr
 - trombosyytit
 - PT
 - fibrinogeeni
- nopeutettu käsittely, sentrifugointi (4440g/2min 2000g/8min sijasta)
- tulokset käytettävissä 14 ± 3 min
- vain 2% > 20 min (6-28 min)

Chandler *et al. Transfusion* 2010; 50: 2547-52

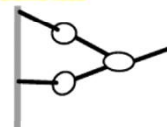
Fibrinogeeni trombosytopeniassa

- tulpan lujuus (MCF/ROTEM®) kasvaa fibrinogeenipitoisuuden noustessa riippumatta tromb-tasosta
- trombosytopeniassa tulpan lujuutta voi akuutisti lisätä nostamalla fibrinogeenipitoisuutta

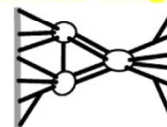
Normaali tromb-taso



Matala tromb-taso



Matala tromb-taso + fibrinogeeni



Lang *et al. Anesth Analg* 2009; 108: 751-8

Korvaushoito postpartum-vuodossa

- jos käytävissä PVKT, TT, APTT ja fibrinogeeni (ja/tai ROTEM®, ROTEG®)
 - ⇒ anna PS, JP ja tromb laboratoriotulosten mukaisesti
 - jos käytävissä PVKT
 - ⇒ anna PS tavoitteena Hb 90-100 g/l
 - ⇒ anna PS ja JP 1:1
 - ⇒ anna tromb määritysten mukaan
 - käytävissä vain Hb
 - ⇒ anna PS tavoitteena Hb 90-100 g/l
 - ⇒ anna PS, JP ja tromb 1:1:1
-

Yhteenveto – Evidence BM

- Bakrin balonki – potilassarjoja
 - antifibrinolyytit – useita RCT
 - fibrinogeeni – potilassarjoja
 - HES, gelatiini – vain haitaksi ✗
 - ROTEM®, ROTEG® – abstrakteja
 - arvioi aina VTE-ptofylaksin tarve (tukisukat, laskimopumput, LMWH)
-