

Gravidita u pacientek s vrozenou krvácivou chorobou

Smejkal P., Chlupová G., Buliková A.,
Janků P.*, Penka M.

OKH, FN Brno, *GPK FN Brno

Vrozené krvácivé stavy

dělení dle etiologie

- cévní stěna (Ehler-Danlos, Rendu-Osler)
- trombocyto-
 - penie (TAR, Wiskot-Aldrich, Grey platelet sy)
 - patie (Glanzmannova trombastenie, Bernard-Soulier sy)
- **plazmatické koagulace:**
 - **hemofilie**
 - **von Willebrandova choroba**
 - defekty ostatních koagulačních faktorů
 - a2-antiplasmin, PAI-1

Frekvence hereditárních (většinou AR) defektů koagulačních faktorů - homozygoti

faktor	odhadovaná prevalence	OKH dospělí
• Fibrinogen	1 : 1 000 000	0 / 10
• FII	1 : 2 000 000	0 / 1
• FV	1 : 1 000 000	2 / 20
• FVII	1 : 500 000	12 / 53
• FV+VIII	1 : 1 000 000	0 / 0
• FVIII (XR)	50 – 80 : 1 000 000	39 / 118
• FIX (XR)	10 – 15 : 1 000 000	3 / 14
• FX	1 : 1 000 000	0 / 3
• FXI	1 : 1 000 000 (Ashkenazi 8% heteroz.)	3 / 33
• FXIII	1 : 2 000 000	0 / 8
• MvW (AD)	100 – 1 000 : 1 000 000	4 / 250

Fyziologické změny hemostázy v graviditě

Vzestup

- Fibrinogen
- FVII
- FVIII
- VWF
- FXII
- PAI-1
- PAI-2
- TAFI
- ↓ aPTT
- DD

Bez vývoje

- FII
- FV
- PC
- AT

Pokles

- Trombocyty
- FXIII
- PS
- t-PA

Popsány všechny možnosti

- FXI

Vzestup či idem

- FIX
- FX

**Sharief LT. Haemophilia 2014;20:e144-e148*

**Szecsi PB. Thromb Haemost 2010;103:718-27*

**Huq FY. Haemophilia 2011;17(Suppl.1):20-30*

**Kadir R. Haemophilia 2009;15:990-1005*

**Thornton P. Best Practice Research Clinical Obstetrics and Gynaecology 2010;24:339-52*

Prenatální diagnostika

- Amniocentéza:
 - 15. – 18. týden
- Odběr choriových klků:
 - 11. – 14. týden
- Fetální DNA z krve matky:
 - od 7. – 12. týdne
 - 4 % nejednoznačné výsledky
- Preimplantační diagnostika
 - Embryo na úrovni 6-10 buněk
 - 18-25% pravděpodobnost otěhotnění

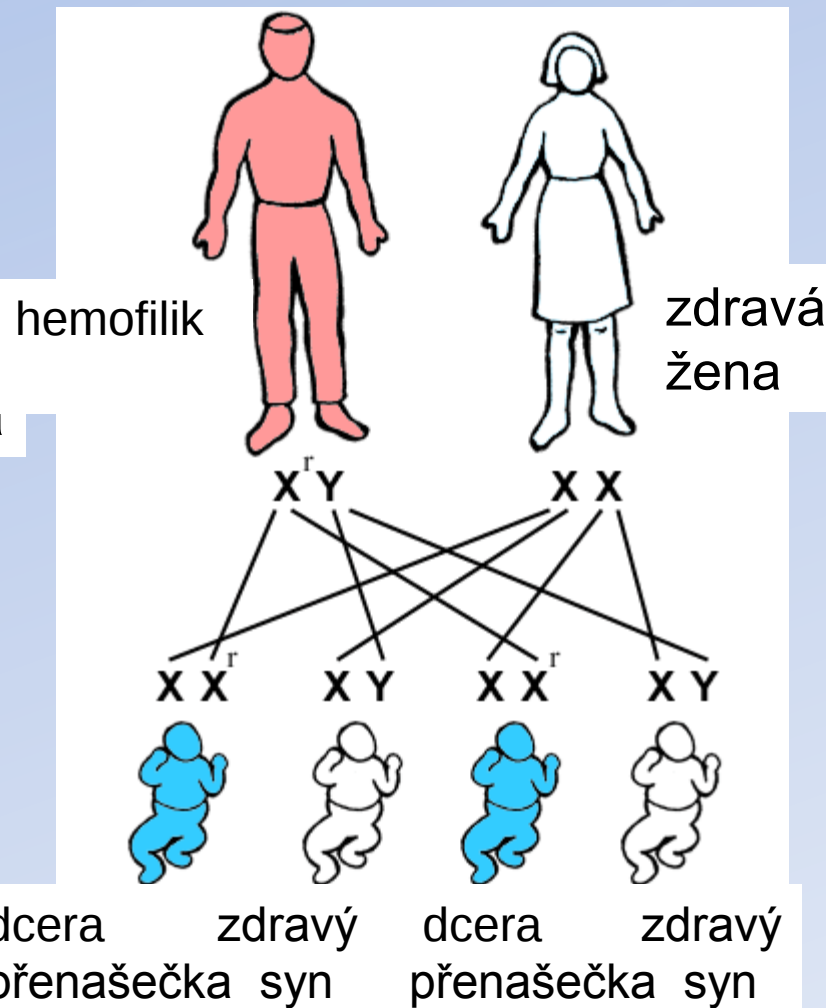
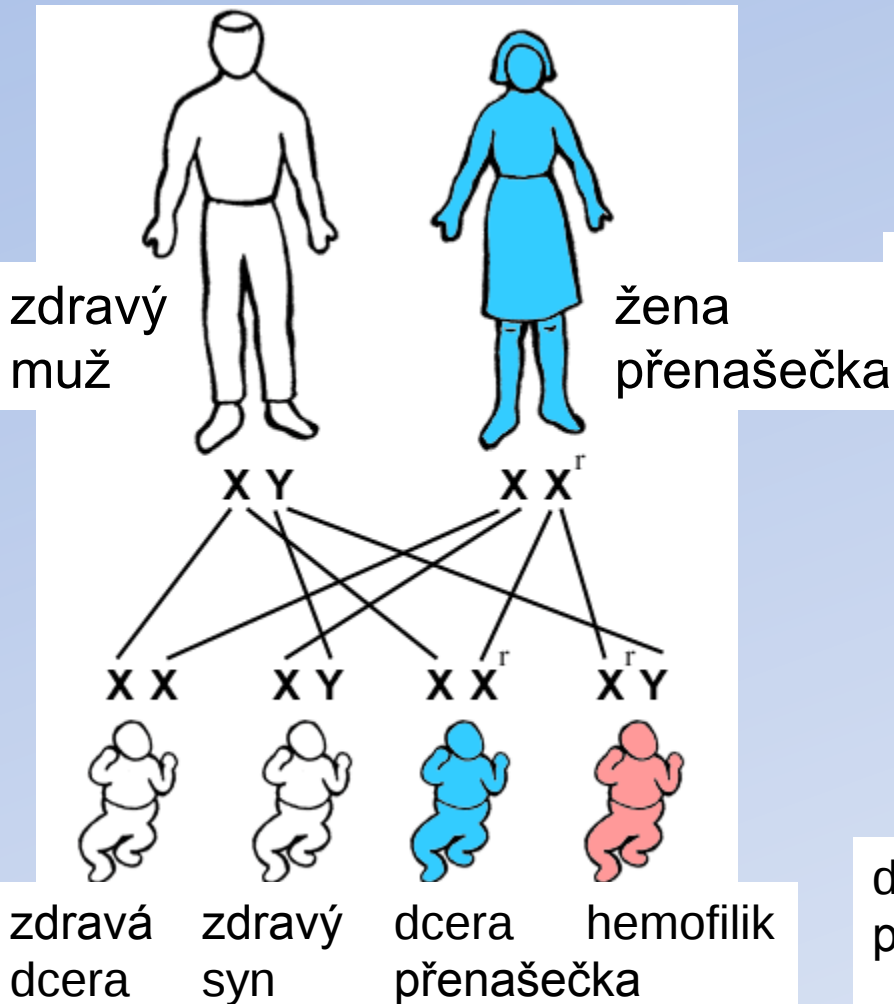
**Sorensen B. Textbook of hemophilia 2010:269-277.*

**Huq FY. Haemophilia 2011;17(Suppl.1):20-30*

Potenciální indikace k prenatální (preimplantační) diagnostice

- Přenašečky X-recesivně dědičných chorob:
 - hemofilie A/B, Wiskott-Aldrich sy
- Matka (rodiče) pacienta s těžkým defektem děděným AR:
 - von Willebrandova choroba typ 3
 - těžký defekt jiného koagulačního faktoru
 - Glanzmannova trombastenie, Bernard-Soulier sy, TAR, Grey platelet sy
- Jeden rodič těžký deficit (homozygot nebo dvojitý heterozygot):
 - Druhý rodič lehký deficit (heterozygot)
- Středně závažné či lehčí deficity faktorů?
 - dědičnost AD

Hemofilie – pohlavně vázaná dědičnost (X-recesivní)



Těhotenství (porod) u přenašeček hemofilie

- Hladina FVIII(FIX) většinou 30 % - 50 %
- FVIII v graviditě: ↑ cca 2x
- Netřeba většinou na porod substituce:
 - Odběr FVIII(FIX) ve 28. (34.) týdnu
 - FVIII(FIX) > 50 % minim. 3 dny, SC minim. 5 dnů
- Riziko pro plod v případě hemofilie:
 - 4 % ICH
 - UZV (CT) dle stavu
 - Indikace SC jsou standardní
 - Nelze instrumentální porod
 - Neodebírat vzorky pupečnickové krve intrauterinně, až po porodu

VWF v graviditě

Od II. trimestru fyziologický vzestup VWF i FVIII:

- VWF až 3x ↑
- FVIII 2x ↑
- U typu 2 je uvolněn defektní VWF:
 - ↓ trombocytů u typu 2B

**James AH. Am J Obstet Gynecol 2009: 1e1-e8*

**Szecsi PB. Thromb Haemost 2010: 718-727*

- Doporučení kontroly hladiny VWF:Ag, VWF:Ac a FVIII:
 - Týden (28) a 34

*(*Lee CA. Haemophilia 2006: 301-306)*

**Laffan MA. BJH 2014. DOI.10.1111/bjh.13064*

Von Willebrandova choroba a riziko potratu

- V populaci 15%
**Steer C. BMJ 1989: 1317-18*
- U pacientek s von Willebrandovou chorobou
 - 21-22 %
**Lee CA. Textbook of Hemophilia 2011: 174-185*
 - Vaginální krvácení u 1/3
**Kadir RA. BJOG 1998: 314-321*
- USA – zhodnoceno 4 000 porodů u pacientek s VWCH / 16 000 000
 - **Nenalezeno ↑ riziko:**
 - Intrauterinní smrti
 - Předčasného porodu
 - Retardace růstu plodu
 - Abrupce placenty
 - **Potvrzeno ↑ riziko:**
 - Krvácení během gravidity 10x
**James AH. J Thromb Haemost 2007: 1165-9*

VWF po porodu

- Návrat k původní hladině během 1-3 týdnů

**Nichols WL. Haemophilia 2008: 171-232*

- U typu 2A i do 24 hodin

**Kujovich JL. J Thromb Haemost 2005: 246-53*

**Ramsahoye BH. Haemophilia 1995: 140-144*

- Doporučení kontroly hladiny VWF a FVIII:
 - 3. - 5. den po porodu

**Pasi KJ. Haemophilia 2004: 218-231*

Von Willebrandova choroba a riziko krváčení po porodu

Primární poporodní hemoragie (PPPH):

- > 500 ml (SC > 1000 ml do 24 hod.)

- V populaci 3-5 % (4-6%)

**Beischer NA. Obstetric and the newborn 1986*

*(*Huq FY. Haemophilia 2011;17(Suppl.1):20-30)*

- U žen s VWCH: 16 – 29 %

**Chee YL. J Matern Fetal med 2000: 257-66*

**Ramsahoye BH. Haemophilia 1995: 140-144*

**Kujovich JL. J Thromb Haemost 2005: 246-53*

Sekundární poporodní hemoragie (SPPH):

- > 500 ml 24 hod. – 6 týdnů

- V populaci 1,3 % (1-3%)

**Foster PS. Thromb Haemost 1995: 784-90*

*(*Huq FY. Haemophilia 2011;17(Suppl.1):20-30)*

- U žen s VWCH: 20 – 29 %

**Kadir RA. BJOG 1998: 314-321*

**Ramsahoye BH. Haemophilia 1995: 140-144*

**Kujovich JL. J Thromb Haemost 2005: 246-53*

Von Willebrandova choroba a riziko krvácení po porodu

Studie v USA 2000 – 2003:

(zhodnoceno 16 824 897 porodů, z toho 4 067 u pacientek s VWCH)

- **Hospitalizace 3 dny**
- **Patologické krvácení:**
 - V populaci 4%
 - U žen s VWCH: 6%
- **Mortalita:**
 - V populaci: 13 / 100 000 porodů
 - U žen s VWCH: 123 / 100 000 porodů
- **Perineální hematom:**
 - U žen s VWCH OR = 3
- **Transfúze:**
 - U žen s VWCH OR = 5

**James AH. J Thromb Haemost 2007: 1165-9*

Von Willebrandova choroba a riziko krvácení po porodu

- Zvýšené riziko především SPPH:

- 15 – 20 x ↑

- 16. den $\pm$ 5 dnů (1 SD)

**Roque H. J Matern Fetal Med 2000: 257-66*

- Menší riziko PPPH:

- 1,5 x ↑

**James AH. J Thromb Haemost 2007: 1165-9*

Porovnání v ČR k léčbě VWCH doporučených koncentrátů FVIII / VWF

preparát	VWF:RCo / FVIII	Recovery / IU / kg		t1/2 (hod.)	FVIII IU / 1 mg	VWF: RCo IU/ 1 mg
		obecně	dle farmakokinetiky			
Haemate P®	2,4	2%	1,9%	7	2 - 6	3 - 17
Fanhdi®	1,2	2%	1,9%	14	2,5 - 10	3 - 12
Wilate®	0,9	1,5 - 2%	1,5%	18 - 34	≥ 60	≥ 53
Willfact®	≥ 10	2%	2,1%	8 - 14	(5)	≥ 50

DDAVP a gravidita

- 0,3 $\mu\text{g/kg}$ i.v. á 12-24 hod, 300 μg intranasálně
 - Agonista receptoru pro vasopressin typu 2 $\Rightarrow \uparrow$ VWF i FVIII
- Slabá stimulace receptoru pro vasopressin typu 1:
 - Děloha, cévy $\Rightarrow$ kontrakce, retardace růstu plodu

Přehled literatury:

**Trigg DE. Haemophilia 2012: 25-33*

- 50x v 1. a 2. trimestru, indikace u VWCH, EDS, trombocytopatie:
 - CVS, amniocentéza, cerkláž, ukončení gravidity, retroplacent. hematom
 - NÚ: pouze bolest hlavy, zarudnutí obličeje
- 172x peripartálně:
 - Současně oxytocin, PPP, kryoprecipitát, TA, trombokoncentrát, RBC
 - NÚ: 1x grand mal při těžké hyponatremii, 1x předčasný porod (0,4 $\mu\text{g/kg}$)

Dávkování substituce u VWCH

typ krvácení	cílová hladina		délka substituce
	VWF:RCo	FVIII:C	
velké operace	80-100%	kolem 100%	během zákroku
	> 50%	> 50%	do zhojení (7-10 dnů)
malé operace	> 50%	> 50%	během zákroku
	> 30-50%	> 30-50%	do zhojení (5-7 dnů)
zubní extrakce	> 50%	> 50%	během zákroku
	> 30%	> 30%	dalších 6-12 hod.
	+ antifibrinolytikum		7-10 dnů
krvácení (spont. i traumatické)	> 30%	> 30%	jednorázově či až do zhojení (2-4 dny)
vaginální porod	> 40-50%	> 40-50%	3 – 5 dnů

**Mannucci PM. Blood Transfus 2009;7:117-26 (Itálie)* **Nichols WL. Haemophilia 2008;14:171-232 (USA)*
**Nordic Guidelines on VWD 2008 (Skandinávie)* **Pasi KJ. Haemophilia 2004; 10: 218-231 (Velká Brit.)*

Rozdíly mezi jednotlivými guidelines (porody)

- **UK, Nordic:**
 - Vaginální porod: > 40 % VWF:RCo, nové UK již > 50 %
 - **UK:** minimálně 3 - 5 dnů
 - Sectio Caesarea > 50% VWF:RCo,
 - **UK:** ≥ 7 dnů
 - **UK:** Typ 3 VWCH > 50% VWF:RCo min. 7 dnů u SC i při vag. porodu
- **Nordic:**
 - Tranexamová kyselina 10 mg/kg i.v. nebo 20-25 mg/kg p.o. á 6-8 hod 2 týdny
 - **UK:** Tranexamová kyselina a DDAVP mohou být podány v grav. i 6ned.
- **USA:**
 - > 50% VWF:RCo a FVIII:C
 - Minimálně 3-5 dnů
- **Itálie:**
 - > 50% FVIII:C, 3-4 dny

**Federici AB. Haemophilia 2002;8:607-21*

**Pasi KJ. Haemophilia 2004; 10: 218-231*

**Lee CA. Haemophilia 2006: 301-336*

**Nichols WL. Haemophilia 2008;14:171-232*

**Nordic Guidelines on VWD 2008*

**Mannucci PM. Blood Transfus 2009;7:117-26*

**Laffan MA. BJH 2014,DOI.10.1111/bjh.13064*

Hemostatická hladina koagul. ff. na invazivní výkony a porod

*Kadir RA. *Haemophilia* 2013;19 (Suppl. 4):1-10

Inherited bleeding disorder	Clotting factor	Haemostatic levels suggested (IU dL ⁻¹)*	Normal range (non-pregnant) (IU dL ⁻¹)	Comments
VWD	VWF	50	50–175	
Carrier of haemophilia A	FVIII	50	50–150	
Carrier of haemophilia B	FIX	50	50–150	
Fibrinogen deficiency	Fibrinogen	1.0–1.5 [†]	1.5–4.0	To maintain >1.0 g L ⁻¹ during pregnancy
FII deficiency	FII	20–30	50–150	
FV deficiency	FV	15–25	50–150	
FVII deficiency	FVII	10–20	50–150	
FX deficiency	FX	10–20	50–150	
FXI deficiency	FXI	20–70	70–150	
FXIII deficiency	FXIII	20–30	70–150	To maintain >3 IU dL ⁻¹ during pregnancy

*For general guidance only, personal and family bleeding history must be taken into consideration when deciding the need for prophylaxis.

[†]g L⁻¹.

With permission from Huq *et al.*, [32], *Haemophilia*.

Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders

A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline on behalf of the British Committee for Standards in Haematology

© 2014 John Wiley & Sons Ltd, *British Journal of Haematology*

doi: 10.1111/bjh.13058

Andrew D. Mumford, Writing Group Chair and BCSH Task Force Member¹ Sam Ackroyd,² Raza Alikhan,³ Louise Bowles,⁴ Pratima Chowdary,⁵ John Grainger,⁶ Jason Mainwaring,⁷ Mary Mathias⁸ and Niamh O'Connell⁹ on behalf of the BCSH Committee

- Substitute minimálně 3 dny po porodu
- Profylaxe během gravidity u deficitu fibrinogenu a FXIII:
 - Fibrinogen < 0,5 g/l nebo předchozí ztráty plodu:
 - Cíl > 1,0 g/l dříve dopor. > 0,6 g/l
 - FXIII < 10 % a předchozí ztráty plodu:
 - Cíl > 10 %, dříve dopor. > 3 %
- Profylaxe u novorozenců u deficitu FVII a (FXIII):
 - FVII < 1 % - 5 %
 - FXIII < 3 %
 - U všech defektů při traumatickém či předčasném porodu

*Kadir R. *haemophilia* 2009; 15: 990-1005

*Huq FY. *Haemophilia* 2011; 17 (Suppl. 1): 20-30.

The rare coagulation disorders – review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation

Haemophilia (2004), 10, 593–628

P. H. B. BOLTON-MAGGS,* D. J. PERRY,† E. A. CHALMERS,‡ L. A. PARAPIA,§ J. T. WILDE,¶ M. D. WILLIAMS,** P. W. COLLINS,†† S. KITCHEN,‡‡ G. DOLAN§§ and A. D. MUMFORD¶¶

Afibrino – hypofibrinogenemie - dysfibrinogenemie

Afibrino- hypofibrinogenemie:

- ↑ riziko potratů a abrupce placenty
- Profylaxe během gravidity > 1 g/l
- Porod:
 - > 1,5 g/l (1,0 g/l)
 - Minimálně 3 dny

Dysfibrinogenemie:

- **bez projevů:** profylaxe TEN po porodu, substituce při krvácení
- **anam. TEN:** profylaxe TEN LMWH
- **anam. krvácení:** substituce jako u hypofibrinogenemie
- Koncentrát fibrinogenu

Deficit FII a FV

- Porod při hladině $< 20 \%$ zvážit:
 - 20% - 40%
 - $> 20 \%$ minim. 3 dny
- FII: PCC
- FV: FFP, Octaplas[®]

Deficit FVII

- Porod SC nebo anam. krvácivých projevů při hladině $< 20\%$ zvážit:
 - $> 20\%$
 - $> 20\%$ minim. 3 dny
- rFVIIa
- Novorozenci $< 1\% - 5\%$:
 - Zvážit profylaktickou aplikaci

Deficit FX

- Porod SC nebo anam. krvácivých projevů při hladině $< 30 \%$ zvážit:
 - $> 40 \%$
 - $> 30 \%$ minim. 3 dny
- PCC

Deficit FXI

- Porod při hladině $< 15 \%$ zvážit:
 - koncentrát FXI 10-15 IU/kg nebo FFP (Octaplas®) 15-25 ml/kg
 - tranexamoná kyselina 15-20 mg/kg
- Porod při hladině 15% - 70% a anamnéze krvácení nebo dosud bez hemostatické zátěže:
 - TA 15 mg/kg nebo 1 g 4x denně minim. 3 dny
- Porod při hladině 15% - 70% a anamnéze bez krvácení při hemostatické zátěži:
 - Jen při krvácení substituce nebo TA

Deficit FXIII

- FXIII < 10 % a předchozí ztráty plodu:
 - Cíl > 10 %
- Před prodem navýšení profylaxe:
 - Cíl > 20 %
- Porod:
 - Cíl > 30 % nebo dávka 10 – 40 IU /kg navíc
- Novorozenec < 3 %
 - Profylaxe 10 IU/kg
- rFXIII (Novothirteen®), pdFXIII (Fibrogammin®), kryoprecipitát

Trombocytopenie / patie

- Málo zkušeností
- Glanzmannova trombastenie a Bernard Soulier sy
 - Primární PPH 34% 34%
 - Sekundární PPH 24% 40%
- Riziko refrakternosti na trombokonceptráty:
 - HLA identičtí dárce
- Riziko FNAIT
- rFVIIa u GT
- Tranexamová kyselina po 2 týdny od porodu

*Bolton-Maggs PHB. BJH 2006;135: 603-633

Děkuji za pozornost !

