

## Titel

# Antepartum blødning

## Forfattere

Navn:	Stilling:	Arbejdssted:
Rikke E. Bonefeld	Intrøelæge	Thisted, Aalborg
Britta B. Dolleris	Afdelingslæge	Odense Universitetshospital
Amanda Godballe	Jordemoder, master i public health	Rigshospitalet
Maria Jeppgaard	Intrøelæge	Holbæk
Åse Klemmensen	Uddannelsesansvarlig overlæge, ph.d.	Rigshospitalet
Camilla M. Mandrup	Afdelingslæge, ph.d.	Nordsjællands Hospital
Lone N. Nørgaard	Overlæge	Rigshospitalet
Yagmur Sisman	Ph.d.-studerende, post-intrøelæge	Rigshospitalet
Milad K. Tabatabai	Reservelæge, forskningsassistent	Nykøbing Falster
Sisse Walløe	Jordemoder, forskningsassistent	Odense Universitetshospital

Interesseerklæringer for arbejdsgruppens medlemmer: Se appendiks 1.

En stor tak til:

- Hanna Kristina Bertoli, afdelingslæge, ph.d., Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg hospital
- Eva Birgitte Leinøe, overlæge, ph.d., Enhed for Leukæmi, Koagulation og Benign Hæmatologi, Hæmatologisk Afdeling, Rigshospitalet.
- Eva Funding, overlæge, Enhed for Leukæmi, Koagulation og Benign Hæmatologi, Hæmatologisk Afdeling, Rigshospitalet.
- Lone Kjeld Petersen, professor, overlæge, dr.med., OPEN og Gynækologisk afdeling, Odense Universitetshospital
- Jesper Bonde, Seniorforsker, Laboratorieleder, Molekylærpatologi, Patologiafdelingen, Hvidovre Hospital. Sundhedsstyrrelsesudpeget medlem af den Nationale Styregruppe for Livmoderhalskræftscreening. Medlem af Region Hovedstadens styregruppe for livmoderhalskræftscreening.

## Korrespondance

Camilla Maria Mandrup (tovholder)	<a href="mailto:camillamandrup@gmail.com">camillamandrup@gmail.com</a>
Åse Klemmensen (tovholder)	<a href="mailto:aase.kathrine.klemmensen@regionh.dk">aase.kathrine.klemmensen@regionh.dk</a>

## Status

Første udkast d.:	30.04.2021
Diskuteret på Sandbjerg d.:	18.05.2021 samt 25.05.2022
Korrigeret udkast d.:	maj 2022
Endelig guideline uden PICO3 d.:	1. september 2022
Guideline skal revideres senest d.:	?

# Indholdsfortegnelse

<b>FORFATTERE</b> .....	<b>1</b>
<b>KORRESPONDANCE</b> .....	<b>1</b>
<b>STATUS</b> .....	<b>1</b>
<b>RESUMÉ AF KLINISKE REKOMMANDATIONER</b> .....	<b>3</b>
TRANEXAMSYRE .....	3
TOKOLYSE .....	3
AFLASTNING .....	3
<b>FORKORTELSER</b> .....	<b>3</b>
<b>EVIDENSGRADERING</b> .....	<b>4</b>
<b>ANBEFALINGERNES STYRKE</b> .....	<b>4</b>
<b>INDLEDNING</b> .....	<b>5</b>
BAGGRUND .....	5
DEFINITIONER .....	5
AFGRÆNSNING AF EMNET .....	5
<b>FLOWCHART</b> .....	<b>6</b>
<b>PICO 1 BEHANDLING MED TRANEXAMSYRE VED ANTEPARTUM BLØDNING</b> .....	<b>7</b>
BAGGRUND .....	7
GENNEMGANG AF EVIDENSEN .....	7
EFFEKTSTUDIE AF DEN FØTALE KONCENTRATION AF TRANEXAMSYRE .....	8
BEHANDLINGSVARIGHED .....	8
LITTERATURSØGNINGSMETODE .....	9
<b>PICO 2 TOKOLYTISK BEHANDLING VED ANTEPARTUM BLØDNING</b> .....	<b>10</b>
BAGGRUND .....	10
EVIDENS .....	10
BEHANDLINGSVARIGHED .....	11
KONTRAINDIKATIONER .....	12
VALG AF TOKOLYTIKA .....	12
BIVIRKNINGER .....	12
LITTERATURSØGNINGSMETODE .....	13
EVIDENSTABEL .....	14
<b>PICO 4 AFLASTNING I GRAVIDITET EFTER BLØDNING</b> .....	<b>15</b>
EVIDENS .....	15
RISIKO FOR DVT VED AFLASTNING .....	15
PÅVIRKET KNOGLEMETABOLISME VED AFLASTNING .....	15
PSYKISKE FØLGER AF AFLASTNING .....	15
LITTERATURSØGNINGSMETODE .....	16
<b>REFERENCELISTE</b> .....	<b>17</b>
<b>APPENDIKS 1: CONFLICTS OF INTERESTS FOR FORFATTERE OG REVIEWERE</b> .....	<b>18</b>

## Resumé af kliniske rekommandationer

### Tranexamsyre

Det er god praksis ikke at anvende tranexamsyre rutinemæssigt ved mindre antepartal blødning.	Svag/betinget anbefaling imod ↓
---	------------------------------------

### Tokolyse

Tokolytisk behandling kan overvejes ved præterme veer ved GA 23+0 til 34+0, på trods af mindre antepartal blødning, hvis kvinden er hæmodynamisk stabil, og der er indikation for behandling med lungemodning. Dette skal ske under tæt monitorering af mor og barn. Beslutningen skal træffes af bagvagt.	God praksis ✓
Ved tokolytisk behandling skal patienterne overvåges tæt med kontinuerlig CTG, BT-måling og løbende klinisk vurdering.	God praksis ✓

### Aflastning

Det anbefales, at man kun indlægger gravide med blødning i 2. og 3. trimester til aflastning efter nøje overvejelser og i korte perioder.	Svag/betinget anbefaling imod ↓
---	------------------------------------

## Forkortelser

ABC, airways, breathing, circulation

APH, antepartum haemorrhage

BAC-test, blodtypekontrol antistofscreening computerkontrol

BMI, body mass index

BT, blodtryk

CIN, cervical intraepithelial neoplasia

CTG, cardio toco grafi

GA, gestationsalder

HPV, humant papillomavirus

IV., intravenøs

KBC, kolposkopi, biopsi, cervixskrab

MgSO<sub>4</sub>, magnesiumsulfat

P.O., per os

UL, ultralyd

## Evidensgradering

Den anvendte graduering af evidensens kvalitet og anbefalingsstyrke baserer sig på GRADE.  
[www.gradeworkinggroup.org](http://www.gradeworkinggroup.org)

Høj (⊕⊕⊕⊕) Vi er meget sikre på, at den sande effekt ligger tæt på den estimerede effekt.

Moderat (⊕⊕⊕⊖) Vi er moderat sikre på den estimerede effekt. Den sande effekt ligger sandsynligvis tæt på denne, men der er en mulighed for, at den er væsentligt anderledes.

Lav (⊕⊕⊖⊖) Vi har begrænset tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt kan være væsentligt anderledes end den estimerede effekt.

Meget lav (⊕⊖⊖⊖) Vi har meget ringe tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt vil sandsynligvis være væsentligt anderledes end den estimerede effekt.

## Anbefalingernes styrke

Stærk anbefaling for ↑↑

Arbejdsgruppen giver en stærk anbefaling for, når de samlede fordele ved interventionen vurderes at være klart større end ulemperne.

Svag/betinget anbefaling for ↑

Arbejdsgruppen giver en svag/betinget anbefaling for interventionen, når vi vurderer, at fordelene ved interventionen er marginalt større end ulemperne, eller den tilgængelige evidens ikke kan udelukke en væsentlig fordel ved en eksisterende praksis, samtidig med at det vurderes, at skadevirkningerne er få eller fraværende.

Svag/betinget anbefaling imod ↓

Arbejdsgruppen anvender en svag/betinget anbefaling imod interventionen, når vi vurderer, at ulemperne ved interventionen er større end fordelene, men hvor dette ikke er underbygget af stærk evidens. Vi anvender også denne anbefaling, hvor der er stærk evidens for både gavnlige og skadelige virkninger, men hvor balancen mellem dem er vanskelig at afgøre.

Stærk anbefaling imod ↓↓

Arbejdsgruppen giver en stærk anbefaling imod, når der er evidens af høj kvalitet, der viser, at de samlede ulemper ved interventionen er klart større end fordelene. Vi vil også anvende en stærk anbefaling imod, når gennemgangen af evidensen viser, at en intervention med stor sikkerhed er nyttesløs.

God praksis √

God praksis, som bygger på faglig konsensus blandt medlemmerne af arbejdsgruppen, der har udarbejdet den kliniske retningslinje. Anbefalingen kan være enten for eller imod interventionen. Anvendes, når der ikke foreligger relevant evidens.

## Indledning

### Baggrund

Antepartum blødning efter 1. trimester af ukendt årsag ses i ca. 6-10 % af alle graviditeter(1). Et kohortestudie fra Skotland finder, at lav social klasse, rygning, ægteskabelig status som ugift og højt BMI er risikofaktorer for antepartum blødning af ukendt årsag(2).

Formålet med denne guideline er at bidrage til differentialdiagnostiske overvejelser og understøtte beslutninger omkring behandlingen af mindre vaginalblødning hos gravide kvinder, som ses i obstetrisk regi. Tilstande som kræver akut behandling er ikke inkluderet i denne guideline.

Med kombineret abdominal og vaginal ultralyd kan beliggenheden af placenta og diagnosen placenta prævia, samt vasa prævia stilles med stor præcision (DSOG guidelines *Placenta praevia og abnorm invasiv placenta*, 2017 samt *Velamentøs navlesnorsinsertion og vasa prævia*, 2018). Sensitiviteten af ultralyd til detektion af retroplacentært hæmatom/abruptio placenta er til gengæld dårlig, Glantz et. al finder en sensitivitet på 24 %, specificitet på 96 %, en positiv prædiktiv værdi på 88 % og en negativ prædiktiv værdi på 53 %(3). Det vil sige, at de fleste cases med abruptio placenta ikke kan ses med ultralyd, men hvis diagnosen mistænkes ultrasonisk, er der med stor sandsynlighed tale om abruptio placenta.

### Definitioner

Antepartum blødning, i engelsksproget litteratur oftest *antepartum haemorrhage (APH)*, defineres som blødning under graviditet fra GA 20+0 – 23+6 og frem til fødslen. GA er angivet forskellig i litteraturen og skal ses som vejledende. Blødningsmængden kan opdeles i pletblødning/mindre blødning (< 50 ml), større blødning (50-1000 ml) og massiv blødning (>1000 ml og/eller tegn på hypovolæmisk shock)(4).

### Afgrænsning af emnet

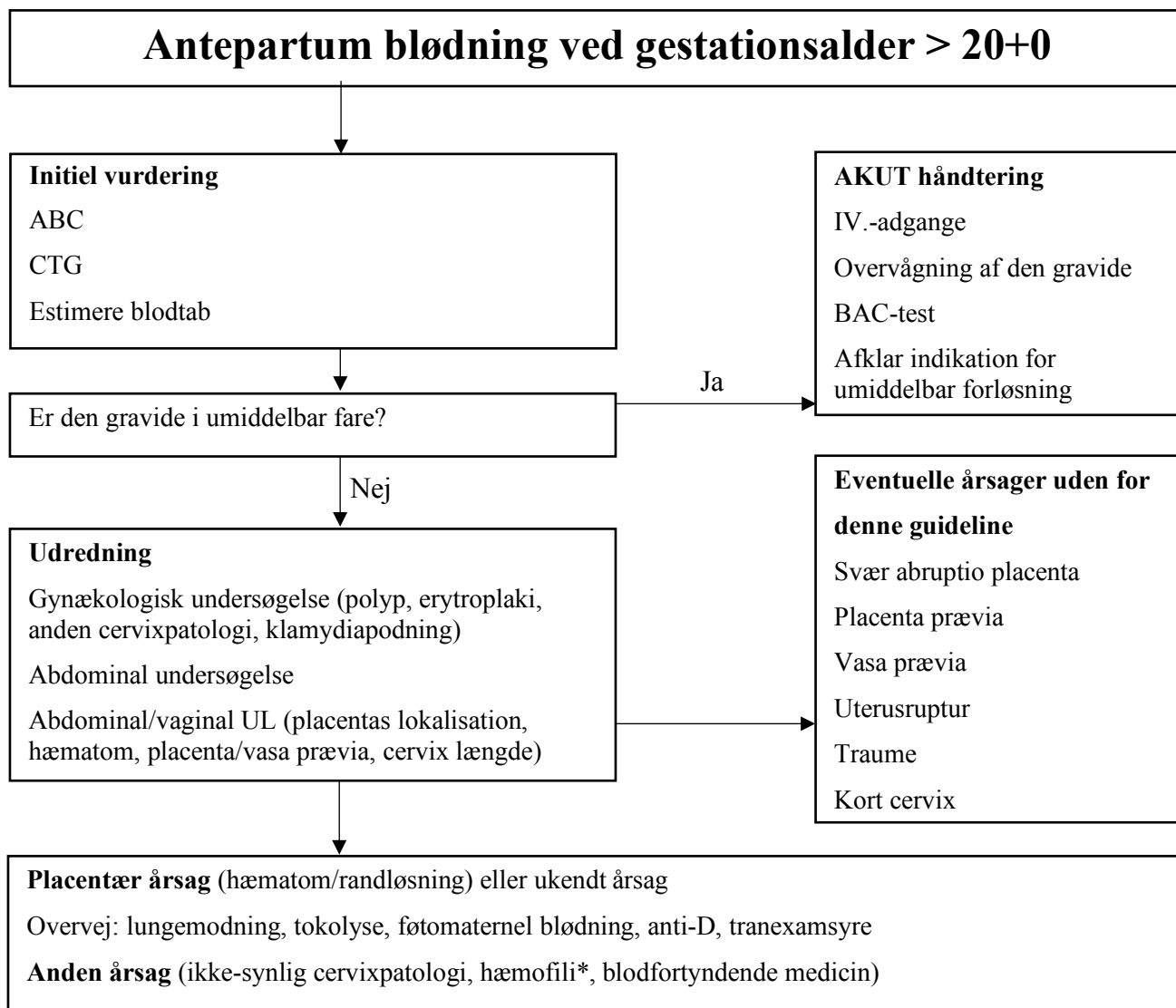
De vigtigste differentialdiagnostiske overvejelser ved antepartum blødning er uterusruptur, abruptio placenta, placenta prævia, abnorm invasiv placenta og vasa prævia, da de kan resultere i livstruende blodtab og er alle afdækket i andre DSOG-guidelines. Antepartum blødning kan være et symptom på truende præterm fødsel/afkortet cervix, som ligeledes er omtalt i andre guidelines.

Denne guideline afdækker andre årsager til antepartum blødning, herunder mistanke om placentapatologi (randløsning med ikke-betydende blødning) og blødning af ukendt årsag. **Blødning fra cervix er aktuelt ikke omfattet af denne guideline, der afventes endelig gynækologisk guideline i efteråret 2022.**

Kvinder med kendt cervixdysplasi/-cancer forud for graviditeten er ikke omfattet af denne guideline.

Guidelinen omhandler ikke blødning i tidlig graviditet (<20 uger), samt intra- og postpartum blødning. Der er dog et klinisk overlap mellem tilstandene.

## Flowchart



**Flowchartet er ikke udtømmende, men opridser forslag til udredning og behandling, udarbejdet af arbejdsgruppen, som et forslag til 'best practice'**

\*Basal Hæmofiliudredning (Hæmatologisk anbefalet)

Blødningsanamnese:

Kraftige menstruationer (varighed > 7 dage, skift af bind/tampon mere end hver 2. time, koagler, jernmangel)

Tendens til blå mærker

Blødning fra tandkød ved tandbørstning (inden graviditet)

Blødning ved tandekstraktion

Blødning i forbindelse med tidligere kirurgi og/eller tidligere fødsler

Tendens til epistaxis uden for graviditet

Familieanamnese: Familiemedlemmer med kendt blødersygdom

Ved bekræftende svar på ovenstående kan følgende initielle udredning overvejes: Plasmaprøver: CRP, Hæmoglobin, APTT, Koagulationsfaktor 2-7-10, INR, Leukocytter, Thrombocytter, Kreatinin.

Udredning af blødersygdom bør foretages efter henvisning til regionalt center. Tolkning af prøverne er en specialisopgave, og koagulationsfaktor VIII og Von Willebrands-prøver vil være påvirket af graviditet.

## PICO 1 Behandling med tranexamsyre ved antepartum blødning

### PICO 1

Reducerer behandling med tranexamsyre, ved antepartum blødning i 2. og 3. trimester, risikoen for gentagne blødninger, i forhold til ingen behandling, uden at øge risikoen for tromboemboliske komplikationer?

Population: Gravide med blødning antepartum (2. og 3. trimester)

Intervention: Administration af tranexamsyre (både iv. og p.o.) ved blødning

Comparison: Ingen behandling

Outcome: Reduktion af blødning, risiko for tromboemboliske komplikationer for den gravide og alvorlige bivirkninger hos fosteret

### Baggrund

Tranexamsyre er et antifibrinolytikum, der reducerer blødning ved at hæmme nedbrydningen af fibrin. Dette sker ved kompetitiv kompleksdannelse med plasminogen, således dette ikke aktiveres. Tranexamsyre anvendes ofte til behandling af blødning i flere forskellige kliniske situationer, herunder profylaktisk ved benign hysterectomi, hvor der er vist god effekt på blødningsreduktion(5). Tranexamsyre anvendes inden for obstetrik blandt andet til behandling af blødning i 2. og 3. trimester. Der findes dog kun sparsom litteratur, som belyser effekten og eventuelle bivirkninger til behandlingen i graviditet. Tranexamsyre passerer placenta, hvorfor det er relevant at kende til eventuelle påvirkninger af fosteret.

### Gennemgang af evidensen

I et systematisk review fra 2011 gennemgås litteraturen for anvendelse af tranexamsyre til antepartum blødning og mulige bivirkninger hertil, desuden gennemgås evidensen for brug ved postpartum blødning(6). Der er kun inkluderet ét randomiseret studie, omhandlende anvendelse af tranexamsyre antepartum(7). Dette ser dog kun på anvendelse i 1. og 2. trimester, op til GA 22, og primært på effekten ved truende abort. Studiet giver derfor ikke grundlag for anbefalinger i forhold til denne guideline. Der er dog ikke rapporteret kritiske events i studiet, hverken maternelle eller føtale. Den inkluderede litteratur er fire observationelle studier, som omhandler behandling af antepartum blødning fra GA 24 til 40(8–11).

I 1980 publicerede Svanberg et al. et prospektivt studie af 73 kvinder, som blev behandlet med tranexamsyre ved antepartum blødning på grund af abruptio placenta(8). Patienterne var i GA 26 til 40, de blev alle behandlet initielt med 1g tranexamsyre iv. 67 af patienterne blev forløst umiddelbart efter, mens de resterende 6 patienter på grund af tidlig GA fik peroral behandling i 1 til 12 uger indtil forløsning. Der blev ikke fundet skadelige effekter, hverken maternelle eller neonatale.

I 1982 publicerede Walzman et al. et studie med 12 patienter, der fik 3 g tranexamsyre dagligt i 7 dage på grund af vaginal blødning i 2. halvdel af graviditeten(9). Der blev målt på effekten af tranexamsyre på koagulationen, ved serielle målinger af blandt andet plasminogen, trombocyt og antitrombin-niveauer. To kvinder fødte under den givne behandling, hos disse blev der målt plasmakoncentration af tranexamsyre på navlesnorsblod. Den maternelle koncentration var 5 mg/l til 17 mg/l, mens koncentrationen i navlesnoren var 9 mg/l til 12 mg/l. Der blev ikke fundet skadelige effekter, hverken maternelle eller neonatale.

I 1993 publicerede Lindoff et al. et større studie med 256 kvinder der modtog behandling med tranexamsyre i graviditeten enten pga. abruptio placenta eller placenta prævia(10). Kontrolgruppen bestod af 1846 patienter. Der blev i interventionsgruppen behandlet med 3 g tranexamsyre peroralt dagligt, opdelt i to grupper (> 3 dage og > 7 dage). Der er i dette studie rapporteret skadelige effekter i både interventionsgruppen og kontrolgruppen. I interventionsgruppen fik 2 patienter lungeemboli, efter henholdsvis 61 og 15 dages behandling, en af disse blev forløst ved sectio. I kontrolgruppen fandtes 4 tilfælde af embolier, tre med dyb vene trombose og en patient med lungeemboli. Alle disse blev forløst ved sectio. Der var to neonatale dødsfald i interventionsgruppen, disse blev vurderet at være komplikationer til stor blødning og ikke til behandling med tranexamsyre.

Det sidste studie fra 2003 af Singh et al. er en case serie, med tre patienter hvoraf to af dem har antepartum blødning, som stopper efter behandling med tranexamsyre i henholdsvis GA 30 og 34(11).

Der foreligger en række case reports, hvoraf syv omhandler antepartum blødning. Flere af disse cases rapporterer om patienter med underliggende koagulopati eller anden hæmatologisk sygdom og studierne repræsenterer en meget inhomogen patientgruppe. Der blev ikke rapporteret teratogen eller anden skadelig effekt på fostre eller nyfødte.

Ingen studier kvantificerer mængden af blødning eller reduktion af blødningsmængde efter administration af tranexamsyre. Ligeledes er der ingen studier, som undersøger gentagne blødninger i graviditeten eller tid til forløsning efter blødningsepisode og behandling med tranexamsyre.

### Effektstudie af den føtale koncentration af tranexamsyre

I et ældre studie fra 1970 med 12 inkluderede kvinder blev der administreret tranexamsyre 10 mg/kg umiddelbart før sectio, der blev efterfølgende målt på serumkoncentrationen i navlesnoen lige efter forløsning, her blev fundet en koncentration af tranexamsyre, som var 70 % af den materielle(12).

Der er ikke identificeret nyere studier, som beskriver effekten af tranexamsyre på fosteret. Ældre dyreforsøg har dog ikke vist skadelige effekter på organogenesen(13).

### Behandlingsvarighed

Der er ingen studier, som undersøger behandlingsvarighed, men det skal altid overvejes at gravide er i hyperkoagulabel tilstand, og kan være immobile, hvorfor risiko for tromboemboli er væsentlig. Ifølge promedicin.dk anbefaler man i flere andre kliniske sammenhænge maximalt behandling i 72 timer.

Tranexamsyre bør ikke anvendes profylaktisk antepartum, men kun ved betydende frisk blødning.

### Resume af evidens

### Evidensgrad

Tranexamsyre mindsker ikke risikoen for gentagne blødninger i graviditeten.	Lav (⊕⊕⊖⊖)
Tranexamsyre ved antepartum blødning forlænger ikke tiden til forløsning.	Lav (⊕⊕⊖⊖)



*Kliniske rekommandationer*

*Styrke*

Det er god praksis ikke at anvende tranexamsyre rutinemæssigt ved mindre antepartal blødning.	Svag/betinget anbefaling imod ↓
---	------------------------------------

**Litteratursøgningsmetode**

Databaser der er søgt i: Der blev udført systematisk litteratursøgning i MEDLINE via PubMed, The Cochrane Library og Embase

**Søgestreng 1 – 269 hits - Tranexamsyre**

("Pregnancy"[Mesh] OR antepartum OR antenatal OR prenatal OR pregnancy)

AND

("Hemorrhage"[Mesh] OR "Uterine Hemorrhage"[Mesh] OR bleeding OR uterine bleeding OR hemorrhage OR uterine hemorrhage OR vaginal bleeding OR vaginal hemorrhage OR fetal hemorrhage OR obstetric hemorrhage OR obstetric bleeding OR fetal bleeding)

AND

("Tranexamic Acid"[Mesh] OR tranexamic acid OR cyclocaprone)

**Søgestreng 2 – 123 hits - Tranexamsyre**

("Pregnancy"[Mesh] OR antepartum OR antenatal OR prenatal OR pregnancy)

AND

("Hemorrhage"[Mesh] OR "Uterine Hemorrhage"[Mesh] OR bleeding OR uterine bleeding OR hemorrhage OR uterine hemorrhage OR vaginal bleeding OR vaginal hemorrhage OR fetal hemorrhage OR obstetric hemorrhage OR obstetric bleeding OR fetal bleeding)

AND

("Tranexamic Acid"[Mesh] OR tranexamic acid OR cyclocaprone)

NOT

("Postpartum Hemorrhage"[Mesh])

## PICO 2 Tokolytisk behandling ved antepartum blødning

Øger brug af tokolyse hos gravide i GA 23-34 risikoen for neonatale komplikationer og/eller maternel morbiditet eller mortalitet, ved antepartum blødning uden maternel eller føtal indikation for akut forløsning?

Population: Gravide med blødning fra GA 23-34

Intervention: Behandling med tokolyse

Comparison: Ingen behandling

Outcome: Neonatale komplikationer og/eller maternel morbiditet eller mortalitet

### Baggrund

Som beskrevet i flowchartet, er tokolyse ikke indiceret ved kraftig antepartum blødning, mistanke om abruptio placenta med risiko for føtal mortalitet/morbiditet eller uterusruptur(14). Kliniske symptomer som toniseret uterus, hæmodynamisk ustabil mor og/eller patologisk/præterminal CTG, kræver umiddelbar forløsning.

Tokolytisk behandling **kan overvejes** ved mistanke om partiel abruptio samt én af følgende omstændigheder:

- 1) Ekstrem præterme, GA < 28 (ved 23+0 til 23+5 helst i samråd med neonatologer)
- 2) Behov for overflytning til tertiært hospital med neonatale behandlingsmuligheder
- 3) Præterme GA <34+0, som ikke er behandlet med lungemodning i 48 timer

### Evidens

Litteratur omhandlende brugen af tokolyse ved antepartum blødning er sparsom, og det skal understreges, at ingen af de nedenfor nævnte studier har brugt Tractocile som tokolytika. Desuden er der risiko for ”confounding by indication”, da de gravide som har modtaget behandling, kun har haft sparsom blødning og ikke krævet umiddelbar forløsning. Det er ikke undersøgt, hvordan tokolyse påvirker en større abruptio/kraftig blødning.

Tidligere var der tradition for at behandle kvinder med præterme kontraktioner i lange perioder, og med andre ve-hæmmende medikamenter end der bruges i dag. Der er ingen randomiserede kliniske forsøg omhandlende brug af tokolyse ved antepartum blødning, og anbefalinger i andre guidelines, som Royal College of Obstetricians and Gynaecologists’ *Antepartum bleeding* (15) er derfor baseret på ældre litteratur, som der her forsøges at give et overblik over.

I 1987 publicerede Sholl et retrospektivt studie af 130 kvinder med abruptio placenta, bl.a. med det formål at undersøge sikkerheden ved brug af tokolyse ved risiko for præterm fødsel i ikke akutte blødningstilfælde(16). Der var 72 patienter i den præterme gruppe, GA fra 25+6 til 36+6. Af disse fik 39 tokolytisk behandling (MgSO<sub>4</sub> eller Ritodrine (β<sub>2</sub> adrenerg agonist)), og det lykkedes i 66,7% af tilfældene at udskyde forløsning > 3 dage, i sammenligning med den gruppe, hvor der ikke blev givet tokolytisk behandling, hvor kun 30,3% af patienterne fortsat var gravide > 3 dage efter indlæggelse. Studiet konkluderede, at tokolyse forlængede GA ved forløsning, og samtidig ikke øgede forekomsten af kejsersnit, forløsningskrævende blødning eller føtal stress(16).

I 1989 publicerede Bond et al. et studie med 43 patienter med en gennemsnitlig GA på 29,4 (range 23-34) og abruptio placenta, som blev håndteret med afventende behandling og tokolyse ved

kontraktioner, sammenlignet med standardbehandling, som var akut forløsning(17). Af de 43 kvinder, blev 31 behandlet med tokolyse, 45% med MgSO<sub>4</sub>, 52% med ritodrine (beta-2 adrenerg agonist) iv. og 3 % med ritodrine p.o. Der var ingen tilfælde af intrauterin fosterdød. Behandlingen forsinkede forløsningstidspunktet med 12,4 dage. Der var dog ingen kontrolgruppe.

Saller et al. lavede i 1990 en retrospektiv analyse af 29 indlæggelser med enten placenta prævia eller abruptio placenta(18). 15 fik tokolytisk behandling med MgSO<sub>4</sub> initielt, efterfulgt af oral terbutaline/ritodrine, og 14 fik ingen tokolyse. Der var ingen neonatale tilfælde af død i tokolysegruppen, og syv ud af 15 fik deres graviditet forlænget med en uge, og otte ud af 15 fik den forlænget med mere end to uger. Forfatterne fandt ikke, at tokolyse, givet under de rigtige kriterier, øgede maternel eller føtal morbiditet eller mortalitet.

Towers analyserede data fra 236 kvinder med GA 23 til 36 med antepartum blødning med fokus på negative effekter af behandlingen(19). 105 kvinder havde placenta prævia og årsagen til blødning hos de resterende 131 kvinder blev tolket som abruptio placenta. Diagnosen blev bekræftet efter fødslen, ved fund af retroplacentært hæmatom. Ud af de 131 kvinder med abruptio placenta, fik 95 (73%) tokolytisk behandling med magnesiumsulfat iv., terbutalin iv. eller p.o., eller en kombination af disse. Da studiet ikke var designet til at evaluere effekten af den tokolytiske behandling er der ikke lavet statistiske beregninger på effekten af tokolyse, men antallet af kvinder der fødte <48 timer fra første blødningsepisode i gruppen, som fik tokolytisk behandling var 25 (26%) i forhold til 18 (50%) i gruppen uden tokolytisk behandling. Tiden fra første blødning, til fødsel, var i tokolysegruppen i gennemsnit 18,9 dage (+/- SD 20.1, median 7) og i gruppen uden tokolyse i gennemsnit 15,4 dage (+/- SD 21.6, median 2.5). Der var ikke statistisk forskel i de neonatale outcomes, neonatal død, svær morbiditet blandt de overlevende børn, 5-min Apgar-score <7 eller navlesnors-pH < 7,20.

Et ældre studie af Hastwell og Lambert fra 1979 har sammenlignet behandling med henholdsvis salbutamol og ritodrine i forhold til at forhindre præterm fødsel kompliceret af antepartum blødning(20). I alt var 26 kvinder inkluderet i studiet med GA fra 25 til 37, og ni blev diagnosticeret med enten placenta prævia, vasa prævia eller abruptio placenta. Af de 26 kvinder, modtog fire behandling med ritodrine, 17 med salbutamol og fem kvinder fik ingen medicinsk behandling (kontrolgruppe). Studiet fandt en gennemsnitlig Apgar-score efter 1 minut på 5,25 hos kvinder behandlet med ritodrine og 4,4 hos kvinder behandlet med salbutamol, sammenlignet med 2,6 i kontrolgruppen. Det er ikke oplyst i hvilken GA de fødte, eller om der var givet lungemodning. Ligeledes forlængedes graviditeten med 26,75 dage hos kvinder behandlet med ritodrine og 24,5 dage hos kvinder behandlet med salbutamol, sammenlignet med 1,2 dage hos kontrolgruppen. Blødningsmængden var samtidig kun 75 ml og 70 ml hos kvinder behandlet med ritodrine eller salbutamol, hvor den var 420 ml hos kontrolgruppen.

### **Behandlingsvarighed**

Indikationen for, og behandlingsvarigheden af, tokolyse har ændret sig i takt med flere neonatale behandlingsmuligheder. I 1979 undersøgte man effekten af beta2-adrenerge agonister, og behandlede kvinderne med daglige doser indtil termin(20). Denne behandlingsform er ikke længere aktuell, og i dag er vores retningslinjer, at der er indikation for tokolyse i op til 48 timer ved regelmæssige smertefulde kontraktioner/veer og påvirkning af de cervikale forhold konstateret ved vaginal UL (singleton < 15mm, flerfold < 25 mm) (DSOG guideline, Præterm Fødsel – tokolyse, 2011). Denne behandlingsvarighed er fastlagt for at give barnet de optimale forhold ved præterm fødsel, da lungemodning givet til moderen 48 timer inden præterm forløsning, reducerer den

nyfødtes risiko for respiratory distress syndrome og transitorisk takypnø neonatalt(21). I denne periode er det ligeledes muligt at give MgSO<sub>4</sub> som neuroprotektion, se DSOG's guideline (2020).

### Kontraindikationer

Absolutte kontraindikationer ved GA  $\geq$  28+0 (ved GA < 28+0 er disse relative): Mistanke om chorioamnionitis, abruptio placenta og/eller intrauterin acidose (DSOG; Præterm Fødsel – tokolyse, 2011).

Der er mange teorier om hvorfor tokolyse ikke må benyttes ved antepartum blødning/abruptio placenta, men vi har ikke fundet litteratur, som har undersøgt de egentlige patofysiologiske forhold. En af teorierne imod brugen af tokolyse, bygger på den antagelse, at tokolyse giver vasodilatation, som derfor medfører øget blødning/abruptio(22). Et andet argument for at undgå tokolyse ved blødning, er at  $\beta$ -sympathomimetika giver takykardi og derfor potentielt kan maskere kliniske tegn på massivt blodtab (hypotension)(14). Andre teorier har været, at afslapningen af glatmuskulaturen i uterus mindsker kompressionen på en eventuel pågående blødning, og derfor kan medføre større blødningsvolumen, men denne teori er ligeledes ikke baseret på evidens.

### Valg af tokolytika

For fuld oversigt over tokolytiske medikamenter, se DSOG's guideline "Præterm fødsel – tokolyse" (2011/2018), hvor der også er en beskrivelse af bivirkninger ved behandling af de enkelte præparater.

### Bivirkninger

Man skal normalt ikke acceptere betydende bivirkninger ved tokolyse. Ved GA < 28+0 kan man dog acceptere flere bivirkninger (DSOG Præterm Fødsel – tokolyse, 2011). Tokolytika bør vælges med hensyn til færrest bivirkninger for mor, hvorfor calciumantagonist (nifedipine) skal bruges med forsigtighed og med maximal døgndosis på 60 mg pga. risiko for maternel hypotension(23).

#### Resume af evidens

#### Evidensgrad

Tokolytisk behandling, ved ikke hæmodynamisk påvirkede patienter, øger ikke mængden af blødning, eller medfører maternelle/føtale komplikationer.	Lav (⊕⊕⊖⊖)
---	---------------

#### Kliniske rekommandationer

#### Styrke

Tokolytisk behandling kan overvejes ved præterme veer ved GA 23+0 til 34+0, på trods af mindre antepartal blødning, hvis kvinden er hæmodynamisk stabil, og der er indikation for behandling med lungemodning. Dette skal ske under tæt monitorering af mor og barn. Beslutningen skal træffes af bagvagt.	God praksis ✓
--	---------------

Ved tokolytisk behandling skal patienterne overvåges tæt med kontinuerlig CTG, BT-måling og løbende klinisk vurdering.	God praksis ✓
--	---------------

## Litteratursøgningsmetode

Litteratursøgning afsluttet dato: oktober 2020, opdateret oktober 2021

Databaser der er søgt i: Der blev udført systematisk litteratursøgning i MEDLINE via PubMed, The Cochrane Library og Embase

Søgetermer:

("Pregnancy"[Mesh] OR antepartum OR antenatal OR prenatal OR pregnancy)

AND

("Hemorrhage"[Mesh] OR "Uterine Hemorrhage"[Mesh] OR bleeding OR uterine bleeding OR hemorrhage OR uterine hemorrhage OR vaginal bleeding OR vaginal hemorrhage OR fetal hemorrhage OR obstetric hemorrhage OR obstetric bleeding OR fetal bleeding)

AND

("Uterine Contraction"[Mesh] OR "uterine contraction" OR "Uterine Contractions" OR "Contractions, Uterine" OR "Contraction, Uterine" OR "Myometrial Contraction" OR "Myometrical Contractions" OR "Contraction, Myometrical" OR "Contractions Myometrical" OR "Obstetric Labor, Premature"[Mesh] OR "Obstetric labor, premature" OR "Premature Labor" OR "Preterm Labor" OR "Labor, Preterm" OR "Labor Premature" OR "Premature Obstetric Labor")

AND

("Tocolytic Agents"[Mesh] OR "Agents, Tocolytic" OR "Tocolytics" OR "Tocolytic effect" OR "Effect, Tocolytic" OR "Tocolytic Effects" OR "Effects, Tocolytic" OR "Tocolyses" OR "Tocolytic Therapy" OR "Tocolytic Treatments" OR "Treatment, Tocolytic" OR "Treatments, Tocolytic" OR "Therapy, Tocolytic" OR "Therapies, Tocolytic" OR "Tocolytic Therapies" OR "atosiban" [Supplementary Concept] OR "Tocolysis"[Mesh] OR "Tocolysis" OR "Nifedipine"[Mesh] OR "Indomethacin"[Mesh])

Tidsperiode: På grund af sparsom litteratur indenfor emnet er søgningen udvidet til ikke at have en nedre grænse for hvornår studiet er udgivet

Sprogområde: Litteratur på engelsk, dansk, norsk og svensk.

Antal artikler fundet: 969 hits

Antal artikler fremskaffet og læst: ca. 20

Efter hvilke principper er artikler udelukket: ved gennemlæsning af abstracts.

## Evidenstabel

	<b>Sholl</b>	<b>Bond</b>	<b>Saller</b>	<b>Towers</b>	<b>Hastwell</b>
<b>År</b>	1987	1989	1990	1999	1979
<b>Land</b>	USA	USA	USA	USA	England
<b>N</b>	76	43	29	236	26
<b>GA (uger + dage)</b>	25+6-36+6	23-34	24-35	23-36	25-37
<b>Inklusionskriterier</b>	Abruptio placenta	GA $\leq$ 35, blødning i 2./3. trimester, placenta prævia eller subchorisk hæmatom udelukket, cervikal årsag udelukket, ekspekterende behandling v. fravær af kontraktioner, bekræftet abruptio placenta efter forløsning.	Blødning grundet placenta prævia eller abruptio placenta.	Blødning grundet placenta prævia eller abruptio placenta.	Smertefulde kontraktioner (minimum 1 pr 10 min).
<b>Tokolyse</b>	MgSO <sub>4</sub> iv., ritodrine iv./p.o. eller en kombination.	MgSO <sub>4</sub> iv., ritodrine iv./p.o.	MgSO <sub>4</sub> iv. initielt efterfulgt af terbutaline/ritodrine p.o.	MgSO <sub>4</sub> iv., terbutalin iv./p.o. eller en kombination.	Salbutamol, ritodrine
<b>Primær outcome: Udskydelse af forløsning (dage)</b>	> 3 (67%)	12	7 (47%) 14 (53%)	Ikke beregnet.	26,8 (ritodrine) 24,5 (salbutamol)
<b>Risiko for neonatale komplikationer, maternel morbiditet eller mortalitet</b>	Ingen øget risiko for kejsersnit, blødning eller føtal stress.	Ingen øget risiko for intrauterin død.	Ingen øget risiko for neonatal og maternel mortalitet eller morbiditet.	Ingen øget risiko for neonatale outcomes, død, svær morbiditet, 5-min Apgar-score <7 eller navlesnors-pH < 7,20.	Højere Apgar (1 min) ved behandling med ritodrine (5,25) eller salbutamol (4,4). Kontrolgruppe (2,6). Mindre blødning ved behandling med ritodrine (75 ml) eller salbutamol (70 ml) Kontrolgruppen (420 ml).
<b>GRADE</b>	Meget lav	Meget lav	Meget lav	Meget lav	Meget lav

Dosis er ikke nævnt i alle studier, og derfor ikke medtaget

## **PICO 4 Aflastning i graviditet efter blødning**

Skal gravide i GA 23-34 med antepartum blødning tilrådes aflastning?

Population: Gravide med blødning i GA 23-34

Intervention: Sengeliggende aflastning i hospitalsafdeling/hjemme

Comparison: Ingen aflastning

Outcome: Spontan abort, præterm fødsel, dyb venetrombose, knogledegeneration, neonatal morbiditet og mortalitet, maternel depression og angst

### **Evidens**

Efter en grundig gennemgang af litteraturen, er der ikke fundet nogen randomiserede studier, der undersøger effekten af aflastning ved blødning i 2. og 3. trimester af graviditeten. Der er derimod flere studier, som viser negative følger til aflastning.

### **Risiko for DVT ved aflastning**

Risikoen for en venøs trombose øges signifikant under graviditeten og op til 6 uger post partum, og der ses generelt en 5-12 folds øget risiko for udvikling af venøs trombose(24).

Et retrospektivt studie af Kovacevich et al undersøger risikoen for trombose ved aflastning under graviditet. Her sammenlignes 192 gravide, der aflaster, med 6164 gravide med normalt aktivitetsniveau. Her ses en prævalens af DVT på 15,6 tilfælde pr. 1000 gravide der aflaster vs. 0,8 tilfælde pr. 1000 gravide kontroller(25).

### **Påvirket knoglemetabolisme ved aflastning**

I et studie af Kaji et al. fra 2006, blev aflastningens påvirkning af knoglemetabolismen hos gravide undersøgt(26). Her blev der inkluderet 15 gravide, hvor der blev ordineret aflastning før GA 30 grundet truende præterm fødsel, og disse blev sammenlignet med en kontrolgruppe bestående af 22 kvinder. Studiet viser at streng aflastning hos gravide er associeret med en stigning i markører for knogledegeneration under graviditeten og postpartum. Koncentrationen af markører for knogleresorption stiger hurtigt i begyndelsen af perioden med aflastning, mens koncentrationen af markører for knogledannelsen stiger langsomt i puerperiet(26). Dette fund blev støttet af et studie af Von Mandach et al. fra 2003, hvor 10 gravide fik ordineret aflastning og behandlet med profylaktisk ufraktioneret heparin(27). Disse blev sammenlignet med 6 gravide og 10 kvinder, som ikke var gravide. Studiet konkluderer at en kortvarig periode med ufraktioneret heparin og aflastning, resulterer i påvirket knoglemetabolisme.

### **Psykiske følger af aflastning**

I et studie af Sundaram et al. fra 2014 findes der signifikant øget risiko for symptomer på og diagnose af postpartum depression ved vaginal blødning og aflastning under graviditeten(28). Sharpe og Conron beskriver i 2014 at aflastende, indlagte kvinder oplever angst, ensomhed, kedsomhed, magtesløshed, dysfori og stress som følger af isolation fra familie og dagligdags rutine(29). Et kvalitativt studie understøtter at aflastende, gravide kan have behov for omfattende psykosocial støtte og omsorg(30).

På baggrund af den manglende litteratur, der findes omkring aflastning i graviditeten ved antepartum blødning uden kendt årsag, findes der ingen evidens for at risikoen for præterm fødsel bliver reduceret ved aflastning, men der findes derimod evidens for bivirkninger i form af knogledegeneration samt øget risiko for trombose og postpartum depression. Det er uvist om den øgede risiko for postpartum depression også ses ved aflastning hjemme, men risikoen for knogledegeneration og DVT forventes at være tilsvarende.

Endvidere er der i guidelinen ”aflastning i graviditeten” også beskrevet evidens for vægttab, muskelatrofi samt GDM ved streng aflastning under graviditeten.

Vi anbefaler fortsat, at der indlægges under vanlige retningslinjer ved blødning i 2. + 3. trimester til observation, f.eks. ved obs. randløsning, men der anbefales ikke rutinemæssigt aflastning ifm. indlæggelse.

#### *Resume af evidens*

#### *Evidensgrad*

Aflastning ved blødning i 2. og 3. trimester har ikke dokumenteret effekt på risikoen for præterm fødsel.	Lav (⊕⊕⊖⊖)
Aflastning øger risikoen for knogledegeneration og trombose.	Høj (⊕⊕⊕⊕)
Aflastningen under indlæggelse øger risikoen for postpartum depression.	Høj (⊕⊕⊕⊕)

#### *Kliniske rekommandationer*

#### *Styrke*

Det anbefales, at man kun indlægger gravide med blødning i 2. og 3. trimester til aflastning efter nøje overvejelser og i korte perioder.	Svag/betinget anbefaling imod ↓
---	---------------------------------

### **Litteratursøgningsmetode**

Søgeprofil som blev brugt ved PubMed søgning:

("Pregnancy"[Mesh] OR antepartum OR antenatal OR prenatal OR pregnancy)

AND

("Rest"[Mesh] OR "Bed Rest"[Mesh] OR "Relaxation"[Mesh] OR "Bed Rest" OR "Bed Rests" OR "Rest, Bed" OR "Rests, Bed" OR "Bedrest" OR "Bedrests")

AND

("Hemorrhage"[Mesh] OR "Uterine Hemorrhage"[Mesh] OR bleeding OR uterine bleeding OR hemorrhage OR uterine hemorrhage OR vaginal bleeding OR vaginal hemorrhage OR fetal hemorrhage OR obstetric hemorrhage OR obstetric bleeding OR fetal bleeding)



## Referenceliste

1. Van Altvorst MEWA, Chan EHY, Taylor RS, Kenny LC, Myers JE, Dekker GA, et al. Antepartum haemorrhage of unknown origin and maternal cigarette smoking beyond the first trimester. Vol. 52, Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2012. p. 161–6.
2. Bhandari S, Raja EA, Shetty A, Bhattacharya S. Maternal and perinatal consequences of antepartum haemorrhage of unknown origin. Vol. 121, BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2014. p. 44–52.
3. Glantz C, Purnell L. Clinical Utility of Sonography in the Diagnosis and Treatment of Placental Abruption. *J Ultrasound Med.* 2002;21:837–40.
4. Government of Western Australia North Metropolitan Health Service, Women and Newborn Health Service, Antepartum haemorrhage [Internet]. 2021. Available from: <https://www.kemh.health.wa.gov.au/~media/HSPs/NMHS/Hospitals/WNHS/Documents/Clinical-guidelines/Obs-Gyn-Guidelines/Antepartum-Haemorrhage.pdf?thn=0>
5. Topsoe MF, Bergholt T, Ravn P, Schouenborg L, Moeller C, Settnes A. Anti-hemorrhagic effect of prophylactic tranexamic acid in benign hysterectomy—a double-blinded randomized placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(1):1–8.
6. Peitsidis P, Kadir RA. Antifibrinolytic therapy with tranexamic acid in pregnancy and postpartum. *Expert Opin Pharmacother.* 2011;12(4):503–16.
7. Tetrushvili N. Hemostatic therapy for hemorrhages during first and second trimesters. *Anesteziol Reanimatol.* 2007;6:46–8.
8. Nilsson IM, Åstedt B, Svanberg L. Abruptio Placentae—Treatment with the Fibrinolytic Inhibitor Tranexamic Acid. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1980;59(2):127–30.
9. Walzman M, Bonnar J. Effects of tranexamic acid on the coagulation and fibrinolytic systems in pregnancy complicated by placental bleeding. *New Toxicol Old.* 1982;5:214–20.
10. Lindoff C, Rybo G, Åstedt B. Treatment with tranexamic acid during pregnancy, and the risk of thrombo-embolic complications. *Thromb Haemost.* 1993;70(2):238–40.
11. Singh J, Kalogirou I, Derias E, Asaad KAB. A conservative approach to the management of postpartum haemorrhage due to low placental implantation. *J Obstet Gynaecol (Lahore).* 2003;23(4):438–9.
12. Kullander S, Nilsson IM. Human placental transfer of an antifibrinolytic agent (AMCA). *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1970;49(3):241–2.
13. Briggs GG. *Drugs in Pregnancy and Lactation*, 11th Edition.
14. Oyelese Y, Ananth C V. Placental abruption. *Obstet Gynecol.* 2006;108(4):1005–16.
15. Morgan K, Arulkumaran S. Antepartum haemorrhage. *Curr Obstet Gynaecol.* 2003;13(2):81–7.
16. Sholl JS. Abruptio Placentae: clinical management in nonacute cases. *Am J Obstet Gynecol.* 1987;156(1):40–51.
17. Bond AL, Edersheim TG, Curry L, Druzin ML, Hutson JM. Expectant management of abruptio placentae before 35 weeks gestation. *Am J Perinatol.* 1989;6(2):121–3.
18. Saller DN, Nagey DA, Pupkin MJ, Crenshaw MC. Tocolysis in the Management of Third Trimester Bleeding. *J Perinatol.* 1990;10(2):125–8.

19. Towers C V., Pircon RA, Heppard M, Parer JT, Laros J, Foley M. Is tocolysis safe in the management of third-trimester bleeding? *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180(6 I):1572–8.
20. Hastwell G, Lambert BE. A comparison of salbutamol and ritodrine when used to inhibit premature labour complicated by ante-partum haemorrhage. Vol. 5, *Current Medical Research and Opinion.* 1979. p. 785–9.
21. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics.* 1972;50(4):515–25.
22. Hastwell GB, Halloway CP, Taylor LO. A study of 208 patients in premature labour treated with orally administered salbutamol. *Med J Aust.* 1978;1(9):465–9.
23. Khan K, Zamora J, Lamont RF, Van Geijn Hp H, Svare J, Santos-Jorge C, et al. Safety concerns for the use of calcium channel blockers in pregnancy for the treatment of spontaneous preterm labour and hypertension: A systematic review and meta-regression analysis. *J Matern Neonatal Med.* 2010;23(9):1030–8.
24. Dado CD, Levinson AT, Bourjeily G. Pregnancy and Pulmonary Embolism. *Clin chest med.* 2018;39(3):525–37.
25. Kovacevich GJ, Gaich SA, Lavin JP, Steward J, Nelson D, Lavin LM. The prevalence of thromboembolic events among women with extended bed rest prescribed as part of the treatment for premature labor or preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(5):1089–92.
26. Kaji T, Yasui T, Suto M, Mitani R, Morine M, Uemura H, et al. Effect of bed rest during pregnancy on bone turnover markers in pregnant and postpartum women. *Bone.* 2007;40(4):1088–94.
27. Von Mandach U, Aebersold F, Huch R, Huch A. Short-term low-dose heparin plus bedrest impairs bone metabolism in pregnant women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003;106(1):25–30.
28. Sundaram S, Harman JS, Cook RL. Maternal morbidities and postpartum depression: An analysis using the 2007 and 2008 pregnancy risk assessment monitoring system. *Women's Heal Issues.* 2014;24(4).
29. Sharpe L, Conron MK. Making the Most of Bed Rest: Weekly Support Group and Education for Hospitalized Antepartum Patients. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2014;43.
30. Janighorban M, Heidari Z, Dadkhah A, Mohammadi F. Women's Needs on Bed Rest during High-risk pregnancy and Postpartum Period: A Qualitative Study. *J Midwifery Reprod Heal.* 2018;6(3):1327–35.

## **Appendiks 1: Conflicts of interests for forfattere og reviewere**

Forfatterne angiver ingen conflicts of interests