

AKUTT FIBRINOGEN-MANGEL I SVANGERSKAPET PÅVISNING OG BEHANDLING

Av PETER HJORT

(Fra Koagulasjonslaboratoriet, Med. avd. A, Rikshospitalet.
Sjef: Professor, dr. med. P. A. Owren.)

«Awareness of the possible diagnosis and prompt treatment can, it is clear, eliminate almost completely this cause of maternal mortality.»

(Edit. i Lancet 10/3 1956.)

Den akutte fibrinogen-mangel er en sjelden tilstand. Likevel er den viktig, fordi pasientens skjebne avhenger av korrekt og hurtig behandling. I de senere år har den vært gjenstand for stigende interesse, og er stadig diskutert i en rekke utenlandske tidsskrifter. Hensikten med denne artikkel er å meddele en del tekniske detaljer av betydning for diagnose og terapi.

Hyppigheten angis forskjellig. Scott (1955) fant 8 tilfelle av alvorlig blødningstendens, med 4 dødsfall, på 85 000 fødsler i England. Barry og medarbeidere (1955 a) fant én dødelig forløpende blødning på omtrent 5 000 fødsler i Dublin. Ifølge Statistisk Sentralbyrå døde det i 1954 to mødre i Norge av abruptio placentae. Den materielle mortalitet er nå så lav at disse sjeldne tilfelle

likevel bidrar vesentlig. Det er derfor ikke berettiget å se på dem som så sjeldne at de ikke har praktisk betydning.

Årsaker. Tilstanden utløses av forskjellige komplikasjoner i forbindelse med svangerskap og fødsel. De viktigste er samlet i tabell 1. Her er også patogenesen antydnet, selv om det ikke er full enighet på dette område. De tre første utgjør en gruppe som antagelig har felles patogenese, nemlig en akutt innsettende fibrinogenmangel, betinget i intravaskulær koagulasjon. Denne utløses ved at det kommer tromboplastin fra placenta over i morens blod. Det kommer da i løpet av få sekunder en koagulasjon av fibrinogenet. På grunn av blodets strømning dannes det ikke et stort, rødt koagel, men fibrinet piskes ut, og filtreres fra som hvite tromber i kapillærene, særlig i det lille kretsløp (Schneider 1952 a). Ut fra dyreforsøk har Schneider (1946) beregnet at ca. 4 g placenta ville drepe en kvinne ved intravenøs injeksjon. I tillegg til denne mekanisme har man diskutert en økt fibrinolyse, det vil si en opptreden i blodet av proteolytiske enzymer som angriper både fibrinogen og fibrin. De fleste mener at en slik mekanisme neppe spiller noen primær rolle (Schneider 1955, Ratnoff og medarbeidere 1955, Jackson og medarbeidere 1955, Page og medarbeidere 1951), men for behandlingen kan den likevel bli viktig, idet det kan kreves uventet mye fibrinogen for å heve fibrinogenkonsentrasjonen. — Ved amnionvæske-emboli er mekanismen mer omstridt. Blodet er inkoagulabelt, og noen

¹ Med teknisk assistanse av frk. Berit Gaarder.

hevder at det skyldes heparin (Schneider 1955), andre at det er fibrinogen-mangel som følge av intravaskulær koagulasjon (Reid og medarbeidere 1953). I et slikt tilfelle fra Danmark fant Albrechtsen og medarbeidere (1955) fibrinogen-mangel og økt fibrinolyse.

Ved alle fire tilstander finner man ofte en reduksjon i antall blodplater og også i konsentrasjonen av andre koagulasjons-faktorer (Ratnoff og medarbeidere 1955, Jackson og medarbeidere 1955). Disse reduksjoner er alene ikke tilstrekkelige til å utløse en hemoragisk diatese, og er antagelig sekundære i forhold til den intravaskulære koagulasjon.

Dødsårsaken er i de sværeste tilfelle akutt cor pulmonale på grunn av blokaden i det lille kretsløp (Schneider 1954). I mange tilfelle dør pasienten i sjokk på grunn av intraktable blødning. Av dem som overlever blødningen, dør mange av nyresvikt som følge av «lower nephron nephrosis» (Barry og medarbeidere 1955 a).

Påvisning av fibrinogen-mangelen. Enten foreligger det en manifest hemoragisk diatese, eller den kliniske tilstand reiser mistanke om en latent blødningstendens. I begge tilfelle trenger man en hurtig fibrinogen-bestemmelse, men kravet til nøyaktighet er ikke stort. Klinikeren vil være tilfreds med å få vite om fibrinogen-konsentrasjonen er normal, lett redusert eller sterkt redusert. I disse situasjoner er den vanlige laboratoriemessige måling av fibrinogen fullstendig inadekvat, fordi den tar altfor lang tid. Det er derfor foreslått en rekke hurtigmetoder til fibrinogen-bestemmelse, og i det følgende gis en kort oversikt over en del av disse metoder. — (Normalt er fibrinogen-konsentrasjonen 250—300 mg/100 ml, men i svangerskapet øker den opp mot 500 mg/100 ml. De fleste angir 100 mg/100 ml som den laveste grense for effektiv hemostase, men enkelte setter denne grensen helt oppe ved 200 mg/100 ml (Barry og medarbeidere 1955 a).)

1) *Observasjon av vaginalblodet* er en ubrukbar metode, fordi postpartumbloodet normalt er inkoagulabelt (Barnes 1947), og fordi man kan se små koagler i vaginalblodet, selv om fibrinogen-konsentrasjonen i veneblodet er betydelig nedsatt.

2) *Fullblod-koagulasjonstiden* angis ofte som en brukbar diagnostisk metode, idet den forlenges ved betydelig fibrinogen-reduksjon. Det er likevel den alminneligste mening at metoden er farlig, fordi fibrinogen-konsentrasjonen må senkes under den kritiske, kliniske grenseverdi før koagulasjonstiden forlenges (Schneider 1952 b, Ratnoff og medarbeidere 1955, Barry og medarbeidere 1955 b). — Weiner og medarbeidere (1953) anbefaler sin «clot observation test», som går ut på å tappe noen ml veneblod i et glass uten tilsetning. Deretter bedømmes størrelsen av koaglet og dets tilbøyelighet til å løse seg opp. Normalt skal det ikke skje noen oppløsning på en time ved 37°C. Den kvalitative og kvantitative bedømmelse av koaglet krever øvelse, og dessuten tar prøven like lang tid som de bedre metoder. Etter vår erfaring bør den ikke brukes.

3) *Trombin-koagulasjonstiden* bygger på det prinsipp at man tilsetter trombin til en liten mengde av pasientens

blod, og deretter måler koagulasjonstiden og vurderer koaglets størrelse og fasthet. Denne metoden er god, fordi den i løpet av et minutt kan gi en tydelig pekepinn. Koagulasjonstiden er her et sikrere mål på fibrinogen-konsentrasjonen enn i forrige prøve, men forutsetningen er at man har et konstant og passelig fortynt trombin for hånden, og at man setter opp en kontroll med normalt blod. Trombin kan oppbevares i fryseskuffen i et vanlig kjøleskap i flere måneder, slik at denne vanskelighet lar seg overvinne. Metoden er den hurtigste av alle dem som er angitt. Scotts (1955) modifikasjon er meget grei:

Tapp citrat-veneblood av pasienten, f. eks. en vanlig PP-prøve: 0,5 ml 3,13 % Na-citrat + 4,5 ml blod.

Ta 0,2 ml av blodet i et lite reagensglass, tilsett 0,2 ml trombin (50 NIH-enheter — se nedenfor), og mål tiden fra tilsetningen av trombin til koagulasjonen. Prøven gjøres ved værelsetemperatur.

Trombinet er innstilt slik at normalt blod koagulerer på 5—10 sekunder, og koaglet er fast og godt allerede etter 30—60 sekunder. Det løser seg ikke opp, men trekker seg sammen, og presser ut litt serum. Er koagulasjonstiden for pasientens blod over 15—20 sekunder, er fibrinogen-konsentrasjonen antagelig lav, og dette vil bekreftes av at koaglet er dårlig.

Etter vår erfaring blir prøven noe mer sensitiv med ca. 20 NIH-enheter, men dette bør helst prøves ut når man får en ny porsjon trombin, fordi handelstrombinet ikke er helt konstant fra porsjon til porsjon. Man bør da finne den trombin-konsentrasjon som gir 5—10 sekunder på normalt blod. Vurderingen av koaglet krever at man har en viss øvelse i dette, selv om sammenligningen med normalblod gjør det lettere. Prøvens store fordel er at den tar så kort tid.

4) *Varmekoagulasjon* av fibrinogenet er teoretisk sett en god prøve. Den bygger på det prinsipp at fibrinogenet koagulerer ved lavere temperatur (ca. 56°) enn de andre globulinene, som først koagulerer ved ca. 70°. Man varmer opp 1—2 ml av pasientens citratplasma (ved siden av et normalt kontrollplasma) i et vannbad ved 56° i 10 minutter og vurderer utfellingen i de to plasmaer. Vurderingen lettes hvis utfellingen sedimenteres ved en kort, kraftig sentrifugering (f. eks. 2 500 omdreininger pr. minutt i 10 minutter). Prøven har vært i bruk i mange år, og har nylig vært anbefalt av Schulz (1955). Vi mener at den ikke er så godt egnet, fordi

Tabell 1.
Hemoragiske diateser på grunn av svangerskap.

Obstetricisk årsak	Hematologisk årsak		Mekanisme for defibrineringen	
	Mangel på fibrinogen	Overskudd av heparin	Intravaskulær koagulasjon	Fibrinolyse
Abruptio placentae . .	++	÷	++	(+)
Retinert foster	++	÷	++	(+)
Abort (med sepsis)	++	÷	++	(+)
Amnionvæske-emboli	++(?)	+?	++(?)	(+)

Blodplatene er oftest betydelig redusert, de øvrige koagulasjonsfaktorer er ofte moderat redusert.

man må være relativt nøye med oppvarmingen, og helst må man også sentrifugere. Prøven tar da like lang tid som den metoden vi er blitt stående ved.

5) *Precipitasjon med salter* kan gi svar på 5—10 minutter (Robinson 1956). Fibrinogenet i pasientens og i et normalt citrat-plasma felles ved tilsetning av like deler av en spesiell fosfatbuffer, og man sammenligner den utfelte mengde i de to plasmaer. Metoden vil lett kunne tillempes ved ethvert sykehus.

6) *Kolorimetrisk bestemmelse* av fibrinogenet anbefales av Barry og medarbeidere (1955 a). Citratplasma koaguleres med trombin, koaglet vaskes, løses i kokende lut, og fibrinet måles kolorimetrisk etter tilsetning av biuret. Prøven tar ca. 45 minutter og inntar således en mellomstilling mellom de vanlige laboratoriemetoder og de andre hurtigmetoder.

7) *Fortynningsmetoden* er angitt av Wohlgemuth (1910), men forbedret av Schneider (1952 a). Vi er blitt stående ved denne metoden som den beste. Det er flere grunner til dette: metoden er enkel, og det er ingen muligheter for å feiltolke resultatet, idet den kvalitative vurdering av koaglet er sjaltet ut. Den er hurtig (ca. 15 minutter), men er likevel relativt nøyaktig, slik at den tillater en grov kvantitativ vurdering. Dette er en stor fordel, fordi det derved er mulig å følge pasientens tilstand, og kontrollere effekten av behandlingen. — Schneider bruker selv fullblod. Vi har foretrukket å bruke plasma, fordi vi mener at resultatet derved blir nøyaktigere, uten at tidsspillet er mer enn et par minutter. Vi har dessuten innført et par mindre modifikasjoner, og vår teknikk er følgende:

Utstyr: 9 reagensglass (hvorav glass nr. 2 og 3 bør være gradert). En 5 ml, en 1 ml og to 0,2 ml pipetter.

Reagenser: Owrens buffer (pH 7,35). Trombin (Topostasine «Roche»).

Teknikk: Tapp citrat-veneblood av pasienten, f. eks. en vanlig PP-prøve: 0,5 ml 3,13 % Na-citrat + 4,5 ml blod. Sentrifuger i en vanlig sentrifuge i et par minutter, slik at det går an å avpipettere de 1,4 ml plasma som går med til prøven.

Sett opp fortynningsrekken som angitt i tabell 2. Fra og med glass nr. 3 er det en vanlig, geometrisk fortynningsrekke. Volumet i hvert glass skal være 1 ml. Det overskytende fjernes (denne operasjon lettes, hvis glass nr. 2 og 3 er gradert).

Løs opp en flaske Topostasine i 10 ml buffer. Oppløsningen inneholder da 300 National Institute of Health (NIH) trombinenheter pr. ml. Tilsett 0,2 ml av oppløsningen til hvert glass, ryst glassene godt, la rekken stå på benken i 10 minutter og les av den siste fortynning hvor det ennå er et tydelig koagel. Denne

fortynning angir fibrinogen-titeret. Avlesningen lettes hvis glassene rystes noen sekunder.

Vi har brukt buffer (pH 7,35), fordi det vanlige saltvann som regel er surt, og derved hemmer koagulasjonen. Hvis reaksjonen likevel settes opp med saltvann, må man sette opp et normalt plasma samtidig til sammenligning. Som trombin bruker vi Topostasine «Roche», som selges i tørret form på flasker inneholdende 3 000 NIH-enheter. Trombinet holder seg iallfall et par år, når det oppbevares tørret og i kjøleskap. Vi løser det opp i 10 ml buffer, slik at oppløsningen inneholder 300 NIH-enheter pr. ml. Etter oppløsningen holder det seg i kjøleskap i et par dager, slik at man kan følge en pasient med den samme trombinflasken. Hvis man har anledning til å dypfryse den ferdige trombinoppløsningen ($\div 20^{\circ}$), holder den seg i minst et år, og i fryseskuffen i et vanlig kjøleskap vil den holde seg i flere måneder. Man kan derfor fordele de 10 ml i f. eks. 3 porsjoner og oppbevare dem frosset på små korkede glass. Man kan neppe regne med at forskjellige porsjoner fra fabrikken inneholder like mye trombin, men for denne prøven spiller det liten rolle, idet vi har fastsatt konsentrasjonen slik at det er et betydelig overskudd. Resultatet forstyrres ikke før trombin-konsentrasjonen synker til under 20 % av den fastsatte.

Som nevnt kan en del av disse tilfelle være komplisert med en abnorm mengde heparin i blodet. Dette vil heller ikke influere på prøven, idet vi har fastsatt trombin-konsentrasjonen så høyt at heparin ikke vil påvirke resultatet.

For å få et inntrykk av metodens brukbarhet har vi blandet plasma og serum i forskjellige forhold. Deretter har vi bestemt fibrinogentiteret i disse blandingene, samtidig som fibrinogenet ble bestemt ved mikro-Kjeldahl (dr. Sydnæs ved Rikshospitalets Sentrallaboratorium). Resultatet fremgår av fig. 1. Som man måtte vente med en så grov metode, er det stor spredning, men det er en tydelig korrelasjon mellom de to metoder. Man kan derfor sette opp følgende meget grove korrelasjonstabell:

Fibrinogen-titer	> 1/400	svarer til	> 400 mg/100 ml
—	1/400	»	300—400 —
—	1/200	»	200—300 —
—	1/100	»	75—175 —
—	1/50	»	35— 80 —
—	1/25	»	25— 40 —
—	1/10	»	15— 25 —
—	1/1	»	< 15 —

Tabell 2.

Fibrinogen-bestemmelse etter fortynningsmetoden.

1. Sett opp følgende fortynningsrekke (glass 2 og 3 bør være gradert):

Glass nr	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Plasma-konsentrasjon	1/1	1/10	1/25	1/50	1/100	1/200	1/400	1/800	1/1600
ml av plasma . .	1	0,2	0,2	1	1	1	1	1	1
ml av buffer . . .	—	1,8	4,8	1	1	1	1	1	1

Sluttvolum i hvert glass = 1 ml.

2. Tilsett til hvert glass 0,2 ml trombin (300 NIH-enheter/ml).
3. La rekken stå på benken i 10 minutter.
4. Les av den høyeste fortynning med synlig koagel.

Som en praktisk klinisk regel kan man fastsette følgende: hvis fibrinogentiteret = $1/100$, er fibrinogenet nedsatt. Hos en svanger er denne nedsettelse betydelig, fordi fibrinogen-konsentrasjonen er høyere hos svangre enn hos ikke-svangre. Er også $1/100$ negativ, foreligger det en livsfarlig fibrinogen-mangel. Dette fremgår også av fig. 2, som viser fibrinogen-titeret hos en del normale og hos en del fødende. Det ses at ingen fødende hadde et titer lavere enn $1/200$, og ingen av de normale hadde et titer lavere enn $1/100$.

Prøven kan også gi et inntrykk av om det er fibrinolyse, hvis man lar den stå på benken natten over. Normalt er da koaglene uforandret neste morgen, i høyden kan det være borte i den siste fortynningen (fordi trombinet har en svak fibrinolytisk aktivitet i den høye konsentrasjon som er brukt her). Hvis koaglene er borte i flere glass, er det et tegn på abnorm fibrinolyse. I sterkt patologiske tilfelle kan man se at koaglene løses opp på meget kort tid.

Terapi: 1) Vanlig behandling av sjokk med blod og plasma. Jeg tror det er riktig å unngå å bruke Macrodex (Dextran), dels fordi det ytterligere fortynner fibrinogenet, og dels fordi mange har sett økt blødningstendens etter Dextran, noe som tilskrives at det feller små mengder fibrinogen (S c o t t 1955). Dette spiller antagelig ingen rolle ved vanlig blødningssjokk, men i disse tilfelle hvor fibrinogen-konsentrasjonen på forhånd er for lav, kan det bli avgjørende. I praksis bør man derfor tappe veneblod til fibrinogen-bestemmelse, og straks gi gruppe-lik (eller O Rh÷) blod, mens man venter på resultatet av fibrinogen-bestemmelsen.

2) Fibrinogen. Det er enighet om at man i svære tilfelle ikke kan få fibrinogen-konsentrasjonen tilstrekkelig opp med bare blod eller plasma. Det kan dessuten være farlig å overbelaste kretsløpet hos disse pasienter, som ofte har et akutt cor pulmonale (S c h n e i d e r & E n g s t r o m 1954). Det er derfor nødvendig å bruke fibrinogen i alle alvorligere tilfelle. Dette fremstilles av Seruminstutet i København ved felling av humanplasma med alkohol ved lav temperatur. Hver porsjon er på 6 g, det vil si litt mindre enn den totale sirkulerende mengde fibrinogen. Man vil ikke gjøre noen skade ved å sette fibrinogenet bare på mistanke om fibrinogen-mangel, selv om

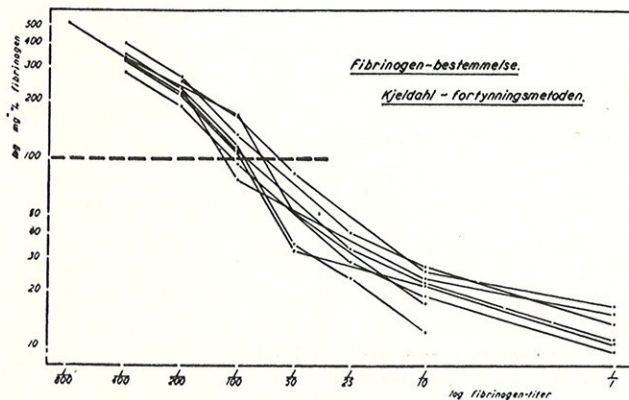


Fig. 1.

konsentrasjonen skulle være normal; men prinsipielt bør man følge fibrinogen-konsentrasjonen, f. eks. hver eller hver annen time med den angitte metode. Fibrinogenet leveres i fullt ferdig infusjonssett, og kan derfor settes på et øyeblikks varsel. Dessverre garanteres holdbarheten bare for ett år, selv om den antagelig er større. Hver porsjon koster 75 kr. I betraktning av at denne behandlingen kan bety forskjellen mellom liv og død, synes 75 kr. å være en rimelig års-assuransse.

3) Hvis det foreligger en økt fibrinolyse, bør den behandles etter de prinsipper som er gjennomgått av S t o r m o r k e n (1956).

4) Hvis det er påvist abnorme mengder heparin (f. eks. ved at blodet ikke koagulerer i et glass uten tilsetning, mens det derimot koagulerer hurtig etter tilsetning av trombin), bør man gi protamin. Dette fåes på ampuller («Vitrum», Stockholm) på 50 mg. Man gir 50—100 mg i ca. $1/4$ l saltvann langsomt intravenøst i løpet av en halv time. Denne behandlingen er neppe farlig, selv om det ikke skulle finnes heparin. Protaminet virker som bekjent ved at det nøytraliserer heparin ved dannelse av et heparin-protamin salt.

5) Den obstetriciske behandling går jeg ikke inn på, men viser til oversikter av W e i n e r og medarbeidere (1953) og B a r r y og medarbeidere (1955 a).

6) På grunn av faren for nyreskader bør diuresen følges. Ved tegn på anuri bør den behandles etter vanlige prinsipper (B a r r y og medarbeidere 1955 a).

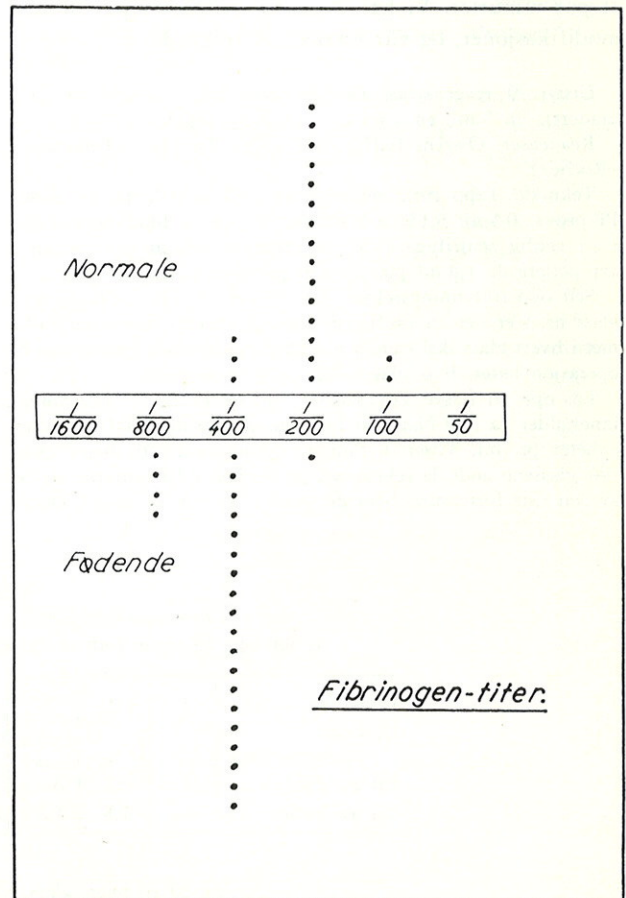


Fig. 2.

Konklusjoner.

1) Den akutte fibrinogen-mangel i svangerskapet er en sjelden, men livsfarlig komplikasjon. Utgangen bestemmes av om det stilles en tidlig diagnose og institueres en hurtig terapi.

2) Fibrinogen-mangelen kan påvises i løpet av ett minutt ved en trombin-koagulasjonstid. I løpet av 15 minutter kan graden av fibrinogen-mangel måles ved en fortynningsmetode. Teknikken for disse prøver angis. Det anbefales at utstyr, reagenser og bruksanvisning oppbevares på et bestemt sted til dette ene formål.¹

3) Behandlingen av de alvorlige tilfelle krever tilførsel av fibrinogen. Det anbefales at de store sykehus har 1—2 fibrinogen-porsjoner på lager. Det må påses at lageret fornyes i rett tid.

Summary.

Peter Hjort: *Acute Fibrinogenopenia in Pregnancy.*

The diagnosis of acquired fibrinogenopenia in pregnancy is discussed, and the value of the Schneider test is emphasized. Technical details of a modification of this test are given.

Severe cases should be treated with fibrinogen, which therefore should be available in all major hospitals.

¹ De nødvendige reagenser (buffer og trombin) og fibrinogen kan foreløpig skaffes gjennom Koagulasjonslaboratoriet.

Litteratur.

- Albrechtsen, O. K., Storm, O. & Trolle, D.*: Acta Haemat. 14: 309—313, 1955.
Barnes, A. C.: Am. J. Med. Sci. 213: 463—469, 1947.
Barry, A. P., Feeney, J. K. & Geoghegan, F. J.: Brit. Med. J. II: 12—15, 1955 a.
Barry, A. P., Geoghegan, F. & Shea, S.: Brit. Med. J. II: 287—290, 1955 b.
Jackson, D. P., Hartmann, R. C. & Busby, T.: Obst. & Gyn. 5: 223—247, 1955.
Page, E. W., Fulton, L. D. & Glendenning, M. B.: Am. J. Obst. & Gyn. 61: 1116—1122, 1951.
Ratnoff, O. D., Pritchard, J. A. & Colopy, J. E.: New Engl. J. Med. 253: 63—69, 97—102, 1955.
Reid, D. E., Weiner, A. E. & Roby, C. C.: Am. J. Obst. & Gyn. 66: 465—474, 1953.
Robinson, G. L.: Brit. Med. J. I: 626, 1956.
Schneider, C. L.: Am. J. Physiol. 147: 255—259, 1946.
Schneider, C. L.: Am. J. Obst. & Gyn. 63: 1078—1090, 1952 a.
Schneider, C. L.: Am. J. Obst. & Gyn. 64: 141—147, 1952 b.
Schneider, C. L. & Engstrom, R. M.: Am. J. Obst. & Gyn. 68: 691—705, 1954.
Schneider, C. L.: J. Obst. & Gyn. 69: 758—775, 1955.
Schulz, F.-H.: Acta Haepat. 3: 306—311, 1955.
Scott, J. A.: Brit. Med. J. II: 290—293, 1955.
Stormorken, H.: Tidsskr. for Den norske lægefor. 76: 754, 1956.
Weiner, A. E., Reid, D. E. & Roby, C. C.: Am. J. Obst. & Gyn. 66: 475—499, 1953.
Woblgemuth, J.: Biochem. Ztschr. 25: 79—83, 1910.