

Kortikosteroider i behandlingen av HELLP-syndrom?

Sammendrag

Bakgrunn. HELLP-syndromet er en alvorlig form for preeklampsi. Syndromet defineres ut fra de biokjemiske funnene for hemolyse, forhøyede leverenzymnivåer og lavt blodplatetall. Klinisk foreligger det ofte blodtryksstigning, proteinuri og magesmerter. Denne formen for preeklampsi innebærer høy risiko for alvorlige maternelle komplikasjoner. I de fleste tilfeller er det spontan bedring av blodtrykk og laboratorieverdier innen 48 timer etter forløsningen. Hos et fåtall inntreffer ikke slik bedring, eller syndromet debuterer først 72 timer post partum. Det finnes flere studier der man har brukt kortikosteroider i behandlingen. Vi presenterer her en sykehistorie og gjennomgår litteraturgrunnlaget for slik behandling.

Materiale og metode. Vi søkte i PubMed/Medline for perioden 1990–2006 med søkeordene «HELLP and corticosteroids». De prospektive, randomiserte studiene der man har vurdert slik behandling er gjennomgått.

Resultater og fortolkning. Vi fant ingen holdepunkter for at kortikosteroidbehandling hos pasienter med HELLP-syndrom gir lavere morbiditet eller mortalitet. Behandlingen kan gi raskere bedring av blodplatetallet hos pasienter med blodplateverdier $< 50 \cdot 10^9/l$, men større studier er påkrevd.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Rune Svenningsen*

rsvennin@online.no

Nils-Halvdan Morken
Jarl A. Kahn

Kvinnekliviken
Sykehuset Telemark
3710 Skien

* Nåværende adresse:
Kvinneresenteret
Ullevål universitetssykehus
0407 Oslo

HELLP-syndromet (H = hemolyse, EL = elevated liver enzymes, LP = low platelets) – en alvorlig form for preeklampsi – ble første gang beskrevet av Weinstein i 1982 (1). Diagnosen stilles ut fra laboratoriekriterier. I litteraturen er det ingen enighet om hvor avvikende laboratorieverdiene bør være og hvilke leverenzymmer som skal inngå i beskrivelsen av syndromet. Den mest brukte definisjonen er utarbeidet av Sibai (2). Hemolyse defineres her ved bruk av blodstryk, bilirubin $\geq 1,2$ mg/100 ml og laktatdehydrogenase (LD) > 600 U/l. Forhøyet leverenzymnivå defineres som aspartataminotransferase (ASAT) ≥ 70 U/l og lavt blodplatetall, som verdier $< 100 \cdot 10^9/l$.

En mye brukt inndeling i undergrupper tar utgangspunkt i blodplatetallet (3) – klasse I: $< 50 \cdot 10^9/l$, klasse II: $50–100 \cdot 10^9/l$, klasse III: $100–150 \cdot 10^9/l$. Blodplatetall $< 150 \cdot 10^9/l$ regnes som trombocytopeni hos gravide (3).

De fleste pasienter med HELLP-syndrom har i tillegg blodtryksstigning og proteinuri (1, 4). Smerter i øvre del av abdomen forekommer hos 90 %, og halvparten er plaget med kvalme eller oppkast (3, 4).

Insidensen hos pasienter med alvorlig preeklampsi er 10–20 % (3–5). Disse har en høyere risiko for alvorlige maternelle komplikasjoner, som disseminert intravaskulær koagulasjon, nyresvikt, lungeødem, leverinfarkt, leverruptur, placentalløsning, eklampsi og hjerneskade (3–5).

Håndteringen av pasienter med HELLP-syndrom er vanskelig. Risikoen for multiorgansvikt og død hos kvinnen må vektlegges i forhold til barnets morbiditets- og mortalitetsrisiko ved prematur forløsning. HELLP-syndromet oppstår ante partum i 70 % av tilfellene (5), hos de fleste før 37. svangerskapsuke og hos 11 % av disse i 2. trimester (5). Den eneste kjente kurative behandling er forløsning med fjerning av alt placentarvev. I de

fleste tilfeller vil det være bedring av klinisk tilstand og laboratorieverdier innen de første 48 timer post partum. Hos 30 % av pasientene utvikles syndromet i løpet av de første 48 timene etter forløsningen (5). Der HELLP-syndromet debuterer post partum, var det hos 20 % ingen tegn på preeklampsi eller eklampsi før forløsningen (5).

Det finnes en undergruppe hvor syndromet debuterer mer enn 72 timer etter forløsningen eller hvor det ikke er tegn til bedring i sykdomsforløpet 72 timer post partum (5–8). Nøyaktig forekomst er vanskelig å anslå, da man i litteraturen opererer med ulike grenseverdier for de biokjemiske funnene ved HELLP-syndrom. I en av studiene som er referert i denne artikkelen fant man en forekomst av slikt atypisk forløp hos 6,5 % av pasientene (8). Kvinner med forsinket bedring representerer en betydelig behandlingsmessig utfordring. De siste årene er det publisert studier der man har vurdert effekten av kortikosteroider ved HELLP-syndrom.

Vi presenterer her en sykehistorie og gjennomgår litteraturen der bruken av kortikosteroider ved HELLP-syndrom omhandles.

Litteraturen er fremskaffet ved søk i PubMed/Medline med søkeordene «HELLP and corticosteroids» for perioden 1990–2006. Vi har videre gjennomgått litteraturhenvisningene i de mest relevante artiklene.

Sykehistorie

Pasienten. På aktuelt tidspunkt var hun en 26 år gammel, tidligere frisk annengangs-fødende. I sitt første svangerskap ble hun forløst med keisersnitt i svangerskapsuke 39 på grunn av preeklampsi med fallende blodplatetall. Kriteriene for HELLP-syndrom var den gang ikke oppfylt.

I aktuelle graviditet ble hun innlagt i fødeavdelingens observasjonsenhet i svangerskapsuke 38 med diagnosen preeklampsi. Ved innkomst hadde hun blodtrykk 150/100 mm Hg, proteinuri 1+ på urinstrimmel og



Hovedbudskap

- Kortikosteroidbehandling ved HELLP-syndrom bedrer ikke maternell morbiditet eller mortalitet
- Kortikosteroidbehandling kan gi raskere bedring av blodplatetallet ved HELLP-syndrom klasse I

Tabell 1 Laboratorieverdier

Postoperativ dag	Hb (g/100 ml)	Trombocytter (10 ⁹ /l)	ASAT (U/l)	ALAT (U/l)	LD (U/l)	Albumin (g/l)
- 2	10,4	114	17	24		30
- 1	10,5	94	13	21		27
Operasjonsdag	10,5	107	16	20		27
1	6,7	118				21
2	6,6	76	21	14	1 699	22
3	6,1	46	73	21		24
4	8,3	19	110	32	4 302	22
5	8,5	21	102	37	4 586	26
6	8,5	20	74	30	4 675	25
7	7,7	23	75	30	4 851	24
8	7,7	33	56	27	3 995	25
9	7,5	70	39	23	3 066	25
10	7,5	123	26	21	2 510	28
11	7,5	148	22	21	2 070	28
12	7,3	217	19	20	1 665	29
13	7,3	275	18	22	1 571	34
14	7,2	320	17	20	1 342	32
15	7,7	454	16	21	1 254	33
16	7,8	462	14	18	1 036	33

økende ødemer. Blodprøver viste normale verdier, med unntak av et blodplatetall på $114 \cdot 10^9/l$ (tab 1). Dagen etter ble det startet induksjon med prostaglandincervikalgelé. Blodplatenivået var denne dagen $94 \cdot 10^9/l$. Det var ingen stigning i hemolysevariabler eller leverenzymnivå på dette tidspunkt. Neste dag klaget hun over hodepine lokalisert til panne og tinning. Blodtrykket var da 155/105 mm Hg. Fortsatt var det umodne mormunnsforhold, og utsikten til spontan fødsel var liten. Forløsning med keisersnitt ble derfor valgt. Blodplatenivået var da steget noe, til $107 \cdot 10^9/l$.

En levende gutt på 3 960 g med apgarskår 9–9 etter henholdsvis ett og fem minutter ble født. Det peroperative og umiddelbare postoperative forløpet var ukomplisert.

Hemoglobinverdien falt så annen postoperative dag, fra preoperativt 10,5 g/100 ml til 6,6 g/100 ml. Pasienten ble transfundert med to enheter blod (SAG). Tredje postoperative dag falt hemoglobinverdien til 6,1 g/100 ml. Blodtrykket var tilfredsstillende.

Tabell 2 Studier hvor man har gitt kortikosteroider til pasienter med HELLP-syndrom

Studie	Design	Intervensjon	Resultat
Vigil-De Gracia & Garcia-Cáceres 1997 (15) Post partum	Prospektiv, randomisert	34 kvinner med HELLP-syndrom ble randomisert til behandling med deksametason eller konvensjonell støttende behandling	Steroidgruppen oppnådde: – Signifikant raskere bedring av blodplatetallet – Ingen signifikant forskjell mht. arterielt middelblodtrykk, diurese, LD-, ASAT- eller ALAT-verdier
Yalcin og medarbeidere 1998 (13) Post partum	Prospektiv, randomisert	30 kvinner med HELLP-syndrom ble randomisert til behandling med deksametason eller konvensjonell støttende behandling	Steroidgruppen oppnådde: – Signifikant raskere bedring av arterielt middelblodtrykk – Signifikant raskere bedring av diurese – Signifikant raskere bedring av blodplatetall og ASAT-verdier – Signifikant kortere sykehusopphold
Magann og medarbeidere 1994 (12) Post partum	Prospektiv, randomisert	40 kvinner med HELLP-syndrom ble randomisert til behandling med deksametason eller konvensjonell støttende behandling	Steroidgruppen oppnådde: – Signifikant raskere bedring av arterielt middelblodtrykk – Signifikant raskere bedring av diurese – Signifikant raskere bedring av blodplatetall, LD- og ASAT-verdier
Magann og medarbeidere 1994 (16) Ante partum	Prospektiv, randomisert	25 kvinner med HELLP-syndrom ble randomisert til behandling med deksametason eller konvensjonell støttende behandling	Steroidgruppen oppnådde: – Signifikant raskere bedring av blodplatetall – Signifikant raskere bedring av LD- og ALAT-verdier – Signifikant raskere bedring av diurese – Signifikant lengre tid fra innleggelse til forløsning
Isler og medarbeidere 2001 (17) Ante partum	Prospektiv, randomisert	40 kvinner med HELLP-syndrom ble randomisert til behandling med deksametason eller betametason	Deksametasongruppen oppnådde: – Signifikant raskere bedring av arterielt middelblodtrykk – Signifikant raskere bedring av diurese – Signifikant raskere bedring av ASAT-verdier – Ikke signifikant raskere bedring av blodplatetall
Isler og medarbeidere 2003 (18) Post partum	Prospektiv, blandet randomisert/ikke-randomisert	36 kvinner med HELLP-syndrom ble randomisert til behandling med deksametason eller betametason. De som ante partum hadde fått et kortikosteroid for lungemodning, ble inkludert i studiearmen med samme steroid	Deksametasongruppen oppnådde: – Signifikant raskere bedring av arterielt middelblodtrykk – Signifikant mindre behov for antihypertensiver – Signifikant færre reinnleggelser i intensivavdeling etter overflytting til sengepost
Fonseca og medarbeidere 2005 (14) Ante partum og post partum	Prospektiv, dobbelt-blindet, randomisert	132 kvinner med HELLP-syndrom ble randomisert til behandling med deksametason eller konvensjonell støttende behandling	Deksametasongruppen oppnådde: – Ikke signifikant kortere sykehusopphold – Ingen signifikante forskjeller i bedring av blodplatetall, LD- og ASAT-verdier

Det ble ikke funnet tegn til blødning, og pasienten var klinisk i fin form. Fallet i hemoglobinnivå ble tolket som uttrykk for hemolyse, og pasienten ble gitt fire enheter SAG og tre enheter ferskfrostat plasma (Octaplas).

Annen postoperative dag begynte blodplatenivået å falle, og det nådde sitt laveste nivå fjerde postoperative dag, med $19 \cdot 10^9/l$.

Tredje postoperative dag var det en markert nivåstigning av enzymene aspartataminotransferase (ASAT) og laktatdehydrogenase (LD). Det var også en mindre stigning av alaninaminotransferasenivået (ALAT).

På grunn av manglende spontanbedring etter fødselen og de svært lave blodplattetallene ble tertiærsykehuset for vår helseregion kontaktet fjerde postoperative dag. Etter råd derfra ble det startet behandling med deksametason (Decadron) 10 mg intravenøst hver 12. time, totalt tre ganger. Pasienten fikk ikke blodplater. Blodplattetall og LD-verdier holdt seg uforandret i flere dager. Først åttende postoperative dag var det en tydelig stigning i blodplatenivå og fall i LD-nivå.

11. postoperative dag fikk pasienten akutt blodtrykkstigning, noe som førte til 12 timer intravenøs antihypertensivbehandling med dihydalazininfusjon (Nepresol). Det ble deretter startet tablettbehandling med labetalol (Trandate) 300 mg tre ganger daglig. Kvinnen ble utskrevet 16. postoperative dag med uforandret dose.

Med unntak av forløsningsdagen hadde hun ingen subjektive plager på noe tidspunkt. Det var ingen unormale koagulasjonsprøver i sykdomsforløpet, med unntak av lett forhøyede verdier av D-dimer og fibrinogen. Dette ble tolket som akutfasereaksjon.

Alle hennes laboratorieverdier var normalisert ved utskrivning, med unntak av en reaktiv trombocytose.

Tilstanden ble tolket som HELLP-syndrom post partum med langtrukket trombocytopeni.

Diskusjon

Forlenget forløp av HELLP-syndrom – der ingen forventet bedring oppstår innen 72 timer etter forløsningen – er assosiert med signifikant risiko for morbiditet og mortalitet (5–8). De patofysiologiske mekanismene bak et slikt forsinket klinisk og laboratoriemessig forløp av syndromet er ukjent. Ulike behandlingsmetoder, som plasmaferese, heparin- og prostasyklinbehandling er forsøkt, men er av usikker verdi (8–11).

De siste ti årene har flere mindre studier vist gode resultater ved bruk av kortikosteroidene betametason og deksametason. Dette er glukokortikoider uten vesentlig mineralokortikoid effekt. De har ingen natriumsparende virkning og vil derfor ikke forverre hypertensjon og ødemer. Kortikosteroider kan ved HELLP-syndrom virke gjennom direkte effekt på blodkarenes endotelceller, via nedsatt blodplateaggregering, økt blodplateaktivisering eller redusert eliminering av blodplater i milten (12). Det er spekulert i

om kortikosteroidene også fremmer frigjøring av blodplater fra normalt fungerende beinmarg og eventuelt har en direkte effekt på nyrene, med økt renal blodgjennomstrømning og økt filtrasjonsrate (13).

Vi har kun vurdert de studiene som er prospektive og randomiserte (tab 2). I noen studier er steroidbehandlingen gitt før fødselen, i andre etter.

Vi fant sju prospektive studier (12–18). I fem av disse var pasientene randomisert til behandling med enten deksametason eller placebo (12–16), i de to siste til enten deksametason eller betametason (17, 18). I den ene av disse to var det både randomiserte og ikke-randomiserte pasienter (18). Her ble effekten av kortikosteroidene betametason og deksametason sammenliknet hos HELLP-pasienter.

De viktigste funnene i studiene presenteres i tabell 2 (12–18). De fleste studiene viser til raskere økning av blodplattetallet og et kortere sykdomsforløp ved bruk av kortikosteroider. I noen studier var det også hurtigere fall i leverenzymnivå. I studiene der man sammenliknet de to glukokortikoidene, kom deksametason best ut.

En Cochrane-gjennomgang om emnet ble publisert i 2004 (19). Her var det tatt med studier der kortikosteroider ble administrert før forløsningen så vel som studier der dette ble gjort etterpå. Konklusjonen var at det ikke var noen signifikante forskjeller i maternell morbiditet og mortalitet. Det var derimot raskere stigning av blodplattetallet og færre dager i sykehus hos pasientene som fikk kortikosteroidbehandling. Det ble påpekt at det var få pasienter med i de prospektive studiene, og at man derfor ikke kunne trekke sikre konklusjoner. Videre kan ikke studier hvor steroider gis før og studier der steroider gis etter forløsningen sammenliknes direkte, da HELLP-syndromet ofte bedres spontant når alt trofoblastvev er fjernet.

I 2005 kom den til nå største randomiserte studien. Denne er den hittil eneste som er dobbeltblindet og hvor det samtidig er gjort styrkeberegning i forhold til antall pasienter inkludert (14). Her ble det funnet kortere sykehusopphold for deksametasongruppen, men dette var ikke statistisk signifikant. Viktigere var det at man i studien ikke kunne påvise noen signifikant forskjell i bedring av blodplattetall, LD- eller ASAT-nivå. Det ble sett raskere normalisering av blodplattetallet ved subgruppeanalyse av pasienter med HELLP-syndrom klasse I. Dette var ikke en del av den opprinnelige studiedesignen, og funnet må derfor tolkes med varsomhet.

Sykehistorien

Vår pasient fikk deksametason fire dager etter forløsningen. Det stoppet tilsynelatende fallet i blodplattetallet. Likevel gikk det over tre døgn før en bedring av denne verdien kunne registreres.

Ikke i noen av studiene har det vært inkludert pasienter hvor kortikosteroidbehandling

ble startet så sent som fire dager etter forløsning. I en retrospektiv studie inkluderte man pasienter hvor slik behandling ble startet inntil tre døgn post partum (20). Denne studien viste at pasienter i deksametasongruppen med behov for annen intervensjon hadde dette behovet rundt fødselstidspunktet eller de første 12–24 timene post partum, dvs. før deksametason ble gitt. Det er derfor mulig det foreligger et kritisk intervall i sykdomsprosessen hvor deksametason kan bremse eller stanse sykdomsutviklingen, spesielt ved HELLP-syndrom klasse I. Gis deksametason senere enn dette, som hos vår pasient, er kanskje ikke behandlingen like effektiv. De publiserte studiene har for få pasienter inkludert sent i forløpet etter forløsningen til at man kan si noe sikkert om dette.

Konklusjon

En raskere stigning av blodplattetallet vil alene gi betydelig gevinst hos denne pasientgruppen grunnet økt mortalitet og morbiditet ved lavt blodplattetall. Et kortere sykdomsforløp vil også være en stor fordel. Det til nå publiserte materialet gir derimot ingen støtte for å starte slik behandling. Behandlingen kan overveies hos pasienter med lave blodplattetall, dvs. $< 50 \cdot 10^9/l$, men bør da settes inn så raskt som mulig etter forløsningen.

For å påvise signifikante forskjeller i maternell morbiditet og mortalitet kreves det betydelig større studier enn dem som til nå foreligger.

Manuskriptet ble godkjent 7.6. 2006. Medisinsk redaktør Jens Bjørheim.

Litteratur

- Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 159–67.
- Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing? *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 311–6.
- Geary M. The HELLP syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 887–91.
- Haram K, Bjørge L, Guttu K. HELLP-syndromet. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 1433–6.
- Sibai BM, Ramadan MK, Usta I et al. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1000–6.
- Martin JN, Blake PG, Perry KG et al. The natural history of HELLP syndrome: patterns of disease progression and regression. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 1500–13.
- Magann EF, Martin JN Jr. Complicated postpartum preeclampsia-eclampsia. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1995; 22: 337–56.
- Martin JN Jr., Files JC, Blake PG et al. Plasma exchange for preeclampsia. I. Postpartum use for persistently severe preeclampsia-eclampsia with HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 126–37.
- Foerster JG, Peltonen S, Kaaja R et al. Plasma exchange in severe postpartum HELLP syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46: 955–58.
- Brain MC, Kuah KB, Dixon HG. Heparin treatment of haemolysis and thrombocytopenia in pre-eclampsia. Report of a case and review of the literature. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1967; 74: 702–11.

>>>

11. Fox JG, Sutcliffe NP, Walker JJ et al. Postpartum eclampsia and acute renal failure: treatment with prostacyclin. Case report. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98: 400–2.
12. Magann EF, Perry KGJ, Meydrech EF et al. Postpartum corticosteroids: accelerated recovery from the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP). *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1154–8.
13. Yalcin OT, Sener T, Hassa H et al. Effects of postpartum corticosteroids in patients with HELLP syndrome. *Int J Gynecol Obstet* 1998; 61: 141–8.
14. Fonseca JE, Méndez F, Cataño C et al. Dexamethasone treatment does not improve the outcome of women with HELLP syndrome: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 1591–8.
15. Vigil-De Gracia P, García-Cáceres E. Dexamethasone in the post-partum treatment of HELLP syndrome. *Int J Gynecol Obstet* 1997; 59: 217–21.
16. Magann EF, Bass D, Chauhan SP et al. Antepartum corticosteroids: disease stabilization in patients with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP). *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1148–53.
17. Isler CM, Barrilleaux PS, Magann EF et al. A prospective, randomized trial comparing the efficacy of dexamethasone and betamethasone for the treatment of antepartum HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets count) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 1332–9.
18. Isler CM, Magann EF, Rinehart BK et al. Dexamethasone compared with betamethasone for glucocorticoid treatment of postpartum HELLP syndrome. *Int J Gynecol Obstet* 2003; 80: 291–7.
19. Matchaba P, Moodley J. Corticosteroids for HELLP syndrome in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (1)CD002076.
20. Martin JNJ, Perry KGJ, Blake PG et al. Better maternal outcomes are achieved with dexamethasone therapy for postpartum HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and thrombocytopenia) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 1011–7.