

Raseduseaegse venoosse tromboosi ennetamise juhend 2018

(kinnitatud Eesti Naistearstide Seltsi poolt 23.03.2018)

Koostajad: dr. Anne Kirss, dr. Kristiina Rull, dr. Kadi Ploom, dr. Mari Tiiman, dr. Katrin Nõukas

Lühendid:

ACA (ACLA) – antikardiolipiinantikehad
APC – aktiveeritud proteiin C resistentsus
AT – antitrombiin
β2 GP I – beeta 2 glükoproteiin I
LA - luupusantikoagulant
FII – verehüübimissüsteemi faktor II, protrombiin
FV – verehüübimissüsteemi faktor V
HIT - hepariinist indutseeritud trombotsütopeenia
KHK – kombineeritud hormonaalne kontratseptsioon
SLE – süsteemne erütematoosluupus
NYHA - New York Heart Association
VT – venoosne tromboos/venoosne trombemboolia
SVT - süvaveeni tromboos
KATE - kopsuarteri trombemboolia
KMI - kehamassi indeks
MMH – madalmolekulaarne hepariin
RR - relatiivne ehk suhteline risk

Sissejuhatus

Venoosne trombemboolia (VT) võib manifesteeruda kopsuarteri trombemboolia (KATE), süvaveeni tromboosi (SVT), harvem ka aju veenisiinuste tromboosina. Venoosse trombemboolia esinemissagedus populatsioonipõhiste uuringute põhjal on 0,5 – 2,2 juhtu 1000 sünnituse kohta, riskiteguriteta raseda tromboosirisk on 0,05 – 0,1% (1). Emade suremus kopsuarteri trombemboolia tagajärjel on 1,45 juhtu 100 000 raseduse kohta, olles emade suremuse oluliseks põhjuseks arenenud riikides (2). Lisaks võib trombemboolia põhjustada naisel pulmonaalpuudulikkust, posttrombootilist sündroomi, aga ka preeklampsiat ja enneaegsust ning loote üsasisest kasvupeetust (1).

Raseduse ajal toimub veresoonkonnas ja hüübimissüsteemis rida muutusi, mis soodustavad vere hüübimist. Muutused on eelkõige vajalikud sünnitusaegse ja -järgse verekaotuse vähendamiseks. Lisaks osaleb hüübimissüsteem platsenta struktuuri väljakujunemisel, et tagada efektiivne gaasi- ja ainevahetus ema ja loote vereringe vahel. Muutused on täheldatavad juba alates 8. rasedusnädalast, progresseeruvad raseduse kulgedes ja hakkavad järk-järgult taanduma. kestes kuni 12. sünnitusjärgse nädalani. Raseduse ajal tõuseb I, VII ja VIII hüübimisfaktori ning von Willebrandi faktori ja langeb füsioloogiliste antikoagulantide proteiin S ja proteiin C tase seerumis. Lisaks suureneb raseduse ajal trombotsüütide agregatsioon ja aeglustub fibrinolüüs. D-dimeeride sisaldus on raseduse ajal märkimisväärselt suurenenud, olles raseduse III trimestril tavapärasest 10 korda kõrgem. D-dimeeride tase raseduse ajal peegeldab pigem fibrinogeeni ja mitte niivõrd fibrinolüütilise aktiivsuse tõusu

(3). Hüperkoagulatsiooni tõttu on raseduse ajal venoosse tromboosi risk 5 – 10 korda kõrgem võrreldes sama vanade mitterasedate naistega. Kolme kuni kuue sünnitusjärgse nädala jooksul on tromboosirisk kõrgeim, ületades isegi 15-35 korda mitterasedate naise riski. Kõrgenenud tromboosirisk püsib, kuni taanduvad muutused hüübimissüsteemis, see on 12 nädala jooksul pärast sünnitust (3-5).

Venoosse tromboosi riskitegurid ja nende hindamine

VT riskitegureid on mitmeid. Vastavalt nende mõju tugevusele võib eristada olulisi riskitegureid, mis tõstavad tromboosi suhtelist riski (RR) enam kui viis korda ja mõõdukaid riskitegureid, mis tõstavad riski kolm kuni viis korda võrreldes rasedaga, kellel vastavat riskitegurit ei ole (1, 5-8).

Arvestades venoosse tromboosi baasriski taset 0,05 – 0,1%, siis juhul, kui tromboosi suhteline risk on 10 või enam, tõuseb absoluutne 0,5-1%-ni (1).

Kõige olulisemad raseduseaegse VT riskitegurid on: eelnev tromboos (RR 25) ning enam kui 7 päeva kestev voodirežiim ülekaalulisel (KMI >25kg/m²) rasedal (RR 40-60) (1, 5, 7).

Tromboosiriski individuaalseks hindamiseks kasutada kontroll-lehte Lisa 1.

Venoosse tromboosi riski tuleb hinnata igal patsiendil raseduse I trimestril, 28.-30. rasedusnädalal ning igal hospitaliseerimisel (6). Riski hindamise viib läbi rasedust jälgiv ämmaemand või arst. Riski hindamise tabel peab jääma rasedakaardi vahele.

Kui riski hindamise järgselt on riskiskoor ≥ 3 raseduse ajal või ≥ 2 sünnitusjärgsel perioodil, tuleb tromboosiprofülaktika vajaduse, annuse ja kestuse määramisel lähtuda Lisas 2 (Tromboosi profülaktika aja ja annuse planeerimine raseduse ajal ning sünnitusjärgselt) sisalduvast informatsioonist. Kui riski hindas ämmaemand, tuleb ravi määramiseks konsulteerida arstiga.

Trombofiilia ja rasedus

Trombofiilia all mõistetakse pärilikku või omandatud hüperkoagulatiivset seisundit.

Trombofiilia peamisteks kliinilisteks ilminguteks on jalgade süvaveenitromboos, kopsuarteri tromboos või mõlemad üheskoos. Oluliselt harvem esineb tromboosi pindmistes, tserebraalsetes või vistseraalsetes veenides. Enam kui pooltel juhtudest on tromboosi vallandanud teguriks operatsioon, kõrge iga, rasedus, KHK või hormoonasendusravi preparaatide tarvitamine. Trombofiilia korral on raseduse ajal või puerpeeriumis tromboosirisk kaheksa korda suurem kui naistel, kellel trombofiiliat ei ole (1, 6, 8).

Pärilike kaasasündinud hüübimissüsteemi defektide (APC resistentsuse, antitrombiini, proteiin S ja proteiin C defitsiidi) korral esineb lisaks tromboosile sagedamini ka rasedustüsistusi: väga varase algusega rasket preeklampsiat ning loote üsasisest kasvupeetust, mis ilmnevad tihti juba enne trombofiilia diagnoosimist (1, 6, 8)..

Päriliku trombofiilia sagedasemaks põhjuseks on faktorV Leideni geenimutatsioon c.1691G>A ja FII ehk protrombiini geenimutatsioon c.20210G>A. Eelnimetatud geenimutatsioonid on Eestis võimalik määrata kliinilises praktikas. FV Leideni mutatsiooni korral on tõusnud APC resistentsus, kuid viimane ei võimalda eristada hetero- või homosügootset mutatsiooni. Samuti võib APC resistentsus olla positiivne mitmete muude seisundite, sh raseduse korral (1, 6, 8).

Antifosfolipiidsündroom on omandatud autoimmuunhaigus, millele on iseloomulik vaskulaarne (arteriaalne või venoosne) tromboos, tüsistunud sünnitusabi anamnees ning vähemalt ühe grupi spetsiifiliste autoantikehade (antikardioliipinantikehade (ACLA), beeta-2-

glükoproteiin I (β 2GPI) ja/või luupusantikoagulantide (LA) korduv esinemine patsiendi vereseerumis (1, 9).

Mitmed trombofiilia diagnostilised markerid on mõjutatud raseduspuhustest füsioloogilistest muutustest (Tabel 1), mistõttu raseduse ajal nende määramine otstarbekas ei ole. Parim aeg trombofiilia analüüside tegemiseks on 2-6 kuud pärast tromboosi, sünnitust või raseduse katkemist. Kuna varfariinravi mõjutab proteiin C ja proteiin S taset vereseerumis, siis trombofiilia analüüside eelselt tuleb suukaudne antikoagulantravi vähemalt kahe kuu jooksul ära jätta. Kui see ei ole kõrge tromboosiriski tõttu võimalik, siis tuleb patsient uuesti üle viia ravile madalmolekulaarse hepariiniga (1, 6, 8, 9).

Trombofiilia sõeluuringu näidustused ja testid

Tabel 1.

Trombofiilia sõeluuringu näidustused	Esmased testid
SVT või KATE raseduse, kombineeritud hormonaalse kontratseptsiooni või hormoonasendusravi ajal. Ebaselge põhjusega tromboos	Vaba proteiin S, proteiin C, APCR, AT, Luupusantikoagulandid * (luupustundlik APTT) ACA, β 2 GP I antikehad * Kui APCR on positiivne, siis teha lisaks geeniuuring (FV Leideni mutatsioon ja FII ehk protrombiini geeni mutatsioon)
Korduv (kolm või enam) raseduse katkemine I trimestril Ebaselge põhjusega loote hukkumine II - III trimestril	Luupusantikoagulandid *(luupustundlik APTT) ACA, β 2 GP I antikehad *
Korduvalt (≥ 2) preeklampsia või loote üsisisene kasvupeetus	Luupusantikoagulandid *(luupustundlik APTT) ACA, β 2 GP I antikehad * Päriliku trombofiilia uuringud ei ole vajalikud

*Positiivse tulemuse korral tuleb analüüs korrata 12 nädala pärast; antifosfolipiidsündroomi diagnoos põhjendatud vaid korduva positiivse tulemuse korral (9).

Venoosse tromboosi profülaktika raseduse ajal ja sünnitusjärgsel perioodil

VT profülaktikaks ja raviks kasutatakse raseduse ajal madalmolekulaarset (MM) hepariini, mis on ohutuim preparaat nii emale kui lootele.

Tabel 2. Antikoagulantide ohutus raseduse ja imetamise ajal

	Raseduse ajal	Imetamise ajal
Madalmolekulaarne hepariin	Ei läbi platsentat, ohutu lootele, ohutuim emale, valikravim	Ei jõua rinnapiima, ohutuim, valikravim
Fondaparinux (Arixtra®)	Vaid hepariini allergia või trombotsütopeenia korral	Vaid hepariini allergia või trombotsütopeenia korral
Varfariin (Marevan®)	Teratogeenne, patsient viia üle	Ei jõua rinnapiima, imikule

	MM hepariinile positiivse rasedustesti korral (enne 6. rasedusnädalat)	ohutu, emal suurenenud veritsusrisk
Uued suukaudsed antikoagulandid: rivaroksabaan (Xarelto®), apiksabaan (Eliquis®) dabigatraan (Pradaxa®)	Teratogeensed ei ole, veritsushäired emal, platsenta irdumise ja raseduse katkemise risk, mistõttu vastunäidustatud	Jõuavad rinnapiima, imetamise ajal ei lubata. Kui valitakse ravi, tuleb laktatsioon pärssida

Kõige olulisem riskitegur rasedusaegse venoosse tromboosi tekkeks on varasem tromboos. Tõenäosus, et VT kordub raseduse ajal, on kuni 8% (1 rasedal 12-st). Enim on ohustatud rasedad, kelle venoosne tromboos oli seotud hormonaalse kontratseptsiooni või varasema rasedusega (1, 6, 7, 8, 10).

Neil juhtudel tuleb tromboosi profülaktikaga alustada juba raseduse diagnoosimisel ja see peab kestma kuni 6 nädalat pärast sünnitust.

Kui varasem tromboos oli seotud mööduva riskiteguriga, mida raseduse ajal enam ei ole, siis raseduse ajal piisab vaid jälgimisest, küll aga on antikoagulantprofülaktika vajalik 6 nädala jooksul pärast sünnitust (1)

Kui raseduse ajal ilmneb riskitegur, mis möödub (näiteks hüperstimulatsioonisündroom), siis on vajalik tromboosi profülaktika riskiteguri toimimise ajal. Edasise profülaktika, sh sünnitusjärgsel perioodil, vajadus sõltub muude riskitegurite olemasolust (12, 6).

Enamikel juhtudel ei ole rutiinne MM hepariini kontsentratsiooni määramine vajalik. See võib vajalikuks osutuda AT defitsiidiga või püsival antikoagulantravil oleval patsiendil ning sel juhul kasutada antikoagulantravi annuseid, mis on kohandatud madalmolekulaarse hepariini seerumikontsentratsioonile anti-Xa 0,2 - 0,6 IU/ml (1). Ravimi kontsentratsiooni määramiseks tuleb seerum võtta 4 tundi pärast ravimi manustamist.

Sünnitusaegne tromboosi profülaktika

Veritsusriski tõttu katkestatakse sünnituse ajaks VT profülaktika, mida jätkatakse sünnitusjärgselt tingimusel, et hemostaas on saavutatud (1, 10)..

MM hepariin profülaktilises annuses jätta ära 12 tundi enne epiduraalanalgeesia kateetri paigaldamist või sünnitust (1, 6, 8).

MM hepariini võib profülaktilises annuses jätkata või alustada 6-12 tundi pärast sünnitust (mitte varem kui 4 tundi pärast epiduraalkateetri eemaldamisest) (1, 6, 8).

Keisrilõikejärgne tromboosi profülaktika

Keisrilõige tõstab süvaveenitromboosi riski 6,7 korda võrreldes vaginaalse sünnitusega, samas on keisrilõike järgse tromboosi absoluutne risk siiski väike (1). Keisrilõike järgse tromboosi esinemissagedus on 0,4/1000 versus 0,17/1000 tüsistusteta vaginaalse sünnituse puhul. Erakorraline keisrilõige tõstab VT riski 2 korda võrreldes plaanilise keisrilõikega (1, 6).

Kui rase on saanud tromboosi profülaktikat raseduse ajal ja ta sünnitas keisrilõike teel, siis profülaktiline ravi jätkub vastavalt lisa 2 toodud informatsioonile.

Sünnitanud naistele, kes raseduse ajal tromboosi profülaktikat ei saanud, **on soovitav teha tromboosi profülaktikat 10 päeva jooksul pärast** keisrilõiget juhtudel, kui riskitegurite skoor on 3 või enam palli.

MM hepariini esimene profülaktiline annus teha 6-12 tundi pärast keisrilõiget, suurenenud veritsusriski korral 24 tunni pärast. Annustamisel kasutada mõõduka riski profülaktika annuseid

Raseduse katkestamise järgselt naisel, kes on saanud raseduseaegselt tromboosi profülaktikat või tekivad riskitegurid, jätkata ravimi manustamist 10 päeva jooksul.

Kirjanduse loetelu:

1. Bates SM, Middeldorp S, Rodger M, James AH, Greer I. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2016;41:92-128. doi:10.1007/s11239-015-1309-0.
2. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunclap O, Miller A-B, Daniels J, Gülmezoglu A, Temmerman M, Alkema L. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis *The Lancet Global Health* Volume 2, Issue 6, Pages e323-e333 (June 2014) DOI: 10.1016/S2214-109X(14)70227-X
3. Ramsay M. Normal Hematological Changes during Pregnancy and the Puerperium. In: Pavord S, Hunt B, editors. *The Obstetric Hematology Manual*, Cambridge University Press, 2010, p 3–12. New York
4. Kamel H, Navi BB, Sriram N, Hovsepian DA, Devereux RB, Elkind MS. Risk of a thrombotic event after the 6-week postpartum period. *N Engl J Med*. 2014 Apr 3;370(14):1307-15. doi: 10.1056/NEJMoa1311485.
5. Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM: Incidence and risk patterns of venous thromboembolism in pregnancy and puerperium—a register-based case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 2008 February
6. RCOG. NICE Green-top Guideline No. 37a. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. April 2015 doi:www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-37a.pdf
7. Abdul Sultan A, Grainge MJ, West J, Fleming KM, Nelson-Piercy C, Tata LJ. Impact of risk factors on the timing of first postpartum venous thromboembolism: a population-based cohort study from England. *Blood*. 2014;124(18):2872-2880. doi:10.1182/blood-2014-05-572834.
8. Ijäs H, Laatio L, Mäkikallio-Anttila K, Raudaskoski T. Vääräsmäki M. Tromboosiprofylaksia raskauden aikana in OYS:n Äitiyspoliklinikan opas 2016
9. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295e 306.
10. Martinelli I, Lensing AWA, Middeldorp S, et al: Recurrent venous thromboembolism and abnormal uterine bleeding with anticoagulant and hormone therapy use. *Blood* 2016;127:1417-1425

Lisa 1. Kontroll-leht venoosse tromboosi riskitegurite hindamiseks

Rasedusaegsed riskitegurid	I trim	II ja III trim	S.järgne
Varasem SVT või KATE (v.a. traumaga/operatsiooniga seostatav)	4	4	4
Varasem traumaga/riskiteguriga seostatav tromboos	3	3	3
Kõrge tromboosiriskiga trombofilia: AT defitsiit, homosügootne FV mutatsioon, homosügootne FII mutatsioon, FV ja F II liitheterosügootne mutatsioon)	3	3	3
Madala tromboosiriskiga trombofilia: (proteiin C defitsiit, proteiin S defitsiit, heterosügootne FV või FII mutatsioon)	1	1	1
Antifosfolipiidsündroom	3	3	3
Kaasuvad haigused (pahaloomuline kasvaja; müeloproliferatiivne haigus, südamepuudulikkus; aktiivne SLE, põletikuline soolehaigus, nefrootiline sündroom)	2	2	2
Raseduseelne KMI ≥ 30 -1 pall; $\geq 40\text{kg/m}^2$ -2 palli	1-2	1-2	1-2
Munasarjade hüperstimulatsioonisündroom	3	-	-
Rasedusaegne immobilisatsioon (voodirežiim > 7 päeva, näiteks kipslahas, halvatus)	3	3	3
Operatsioon raseduse ajal või vahetult sünnituse järel (appendektoomia, munasarja detorsioon, hüsterektoomia)	2	2	2
Venoosne tromboos lähisugulasel (ema, isa, õde, vend)	2	2	2
Mitmikrasedus	1	1	1
Suitsetamine	1	1	1
Infektsioon (sepsis, mädane haavainfektsioon)	1	1	1
Preeklampsia	-	1	1
Loote üsasisene kasvupeetus	-	1	1
Loote hukk alates II trimestrist	-	1	1
Sünnitusaegsed ja -järgsed riskitegurid			
Sünnitusjärgne verejooks $\geq 1000\text{ml}$ või vereülekanne	-	-	1
Erakorraline keisrilõige (sünnitustegevuse foonil)	-	-	2
Skoor:			
Otsus			

4 ja enam – vajab antikoagulantravi raseduse ajal ja sünnitusjärgselt

3 – kaaluda antikoagulantravi raseduse ajal ja sünnitusjärgselt

2 – kaaluda antikoagulantravi sünnitusjärgselt

Kui riskiskoor ≥ 3 raseduse ajal või ≥ 2 sünnitusjärgsel perioodil, tuleb ravi määramiseks konsulteerida arstiga. Antikoagulantravi kaalumiseks kasutada tabelit 2

Lisa 2. Tromboosi profülaktika aja ja annuse planeerimine raseduse ajal ning sünnitusjärgselt

Seisund	MMH annus*	Raseduse ajal	Pärast sünnitust
Varasem tromboos			
Korduvad tromboosid, pidev antikoagulantravi	Kõrge	Jah	6 nädalat
KHK või raseduse ajal või põhjus teadmata, Põhjus teada, möödunud, kaasneb trombofília	Mõõdukas	Jah	6 nädalat
Põhjus teada, möödunud, trombofiliat ei ole	Mõõdukas	Ei	6 nädalat
Trombofília, tromboosi ei ole olnud			
AT defitsiit	Kõrge	Jah	6 nädalat
Homosügootne FV või FII mutatsioon, Liitheterosügootne mutatsioon (F V + F II)	Mõõdukas	Jah	6 nädalat
Heterosügootne FV või FII mutatsioon, Proteiin C, proteiin S defitsiit, AFS ja lisaks suguvõsas tromboos või riskitegurid	Mõõdukas	Jah	6 nädalat
Heterosügootne FV või FII mutatsioon, Proteiin C, proteiin S defitsiit, AFS ning suguvõsas tromboosi ei ole ja lisariskitegurid puuduvad	Mõõdukas	Ei	10 päeva
Trombofiliat ei ole, tromboosi ei ole olnud			
Munasarjade hüperstimulatsioonisündroom	Mõõdukas	I trimester, 12 nädalani	Ei
Voodirežiim raseduse ajal või sünnitusjärgselt ≥ 7 päeva, kaasuvana ≥ 2 riskitegurit (Tabel 1)	Mõõdukas	Haiglas viibimise ajal	Haiglas viibimise ajal
Sünnitusega seonduv verekaotus ≥ 1000 ml või vereülekanne	Mõõdukas		Haiglas viibimise ajal
Operatsioon raseduse ajal või vahetult sünnituse järel	Mõõdukas	Haiglas viibimise ajal	Haiglas viibimise ajal
Kaasuvad haigused (pahaloomuline kasvaja; müeloproliferatiivne haigus, nefrootiline sündroom, raske südamepuudulikkus (NYHA III-IV); aktiivne SLE, aktiivne põletikuline soolehaigus) + lisariskitegurid	Mõõdukas	Jah	6 nädalat
Kaasuvad haigused (vt. eelnev rida) , lisariskitegurid puuduvad	Mõõdukas	Ei	10 päeva
Lisariskitegurid, tromboosi ei ole olnud			
Riskitegurite skoor 3 palli		Ei	10 päeva
Riskitegurite skoor ≥ 4 palli		Jah	6 nädalat

***MM hepariini profülaktika annused**

Risk ja kehakaal	Enoxaparine	Dalteparine	Nadroparine
Mõõdukas risk, kehakaal 50-100kg	40mg x 1	5 000 TÛ x 1	3800TÛ/0,4ml x1
Mõõdukas risk, kehakaal >100kg	60mg x 1	7 500 TÛ x 1	5700 TÛ/0,6 ml x1
Kõrge risk, kehakaal 50-100kg	40mg x 2	5 000 TÛ x 2	3800/ 0,4 ml x 2
Kõrge risk, kehakaal >100kg	60mg x 2	7500 TÛ x 2	5700TÛ/ 0,6ml x 2