

RASEDUSEGA SEOTUD VENOOSNE TROMBOOS

Katrin Nõukas

2016

- **VTE** = venoosne tromboembolism
- **SVT** = süvaveeni tromboos
- **KATE** = kopsuarteri tromboemboolia
- **MMH** = madalmolekulaarne hepariin
- **UFH** = fraktsioneerimata hepariin
- **VKA** = vitamiin K antagonistid
- **NOAC** = uued suukaudsed antikoagulandid
- **KHK** = kombineeritud horm.kontratseptsioon
- **APS** = antifosfolipiidanitkehade sündroom
- **HIT** = hepariininduts. trombotsütopeenია

Naise elus mitmeid perioode, mil VTE risk suhteliselt kõrgenenud:

- rasedus ja vahetu sünnitusjärgne periood
- östrogeenesisaldavate kontratseptiivide kasutamine
- hormoonasendusravi klimakteeriumiperioodil
- kehavälise viljastamise periood (s.h.munasarjade hüperstimulatsioonisündroom)

Rasedusega seotud VTE

- sagedus **1-2 : 1000**
(mitterasedatel noortel naistel u 3 : 10 000)
- rasedus suurendab võrreldes samaealiste mitterasedatega VTE riski seega u 5-10 korda
(*post partum* VTE risk kõrgeim - ↑ u 20 korda)
- raseduse ajal - rohkem SVT;
pärast sünnitust - rohkem KATE-t
- 6.-ks sünnitusjärgseks nädalaks väheneb risk järsult
- ~50% rasedusaegse VTE juhtudest on seotud trombofiiliaga
(kaasasündinud = geneetilised trombofiiliad
omandatud = APS)

Rasedusega seotud VTE riskifaktorid

- VARASEM SVT/KATE (eriti, kui KHK-st soodustatud)
- kaasuv trombofiilia
- **vanus sünnitusel > 35 a.**
- **ülekaalulisus** (KMI 25- 29 raseduse algul)
- diabeet; **suitsetamine**; must rass; kaasuv südamehaigus
- mitmikrasedus
- IVF
- *hyperemesis gravidarum*; pre-eklampsia
- pikk sünnitus
- erakorraline > plaaniline keisrilõige

RASEDUS = Virchow`i triaadi “täiskomplekt”:

- Virchowil “vere koostisosade ebanormaalsused”
(kaasajal: hüperkoagulatsiooniseisund)
- venoosne staas või verevoolu muutus
- veresoone seinahäire

Rasedusaegsed muutused hüübesüsteemis:

- fII, V, VII, VIII, IX, X, XII, vWf ↑↑
- fibrinogeen ↑ 2x
- **vaba proteiin S** (*füsiol. antikoagulant*):
 - I trimestril ↓; II trimestril ↓↓ ja siis konstantselt madal raseduse lõpuni
- üldine fibrinolüütiline aktiivsus on kogu raseduse kestel tugevalt pärssitud platsentaarse PAI (*plasminogeeni aktivaatori inhibiitor*) tõttu, mis esineb ainult raseda organismis

Rasedusaegsed muutused hüübesüsteemis:

- ATIII (*võimsaim füsiol. antikoagulant*) alaneb III trimestril + arvestada võimalikku kaotust proteinuuria puhul
- rasedusaegne **APCR-posit.** ilma FV Leideni mutatsioonita kujuneb ~**40%**-l rasedatest
- seega: iga rasedus on olemuselt **“protrombootiline fenotüüp”**
(seda kajastab D-dimeerid ↑ raseduse edenedes)

Ca **6. nädalaks pärast sünnitust** taanduvad muutused hüübesüsteemis raseduseelsele tasemele → kliiniliselt: VTE riski taandumine

Venoosne staas:

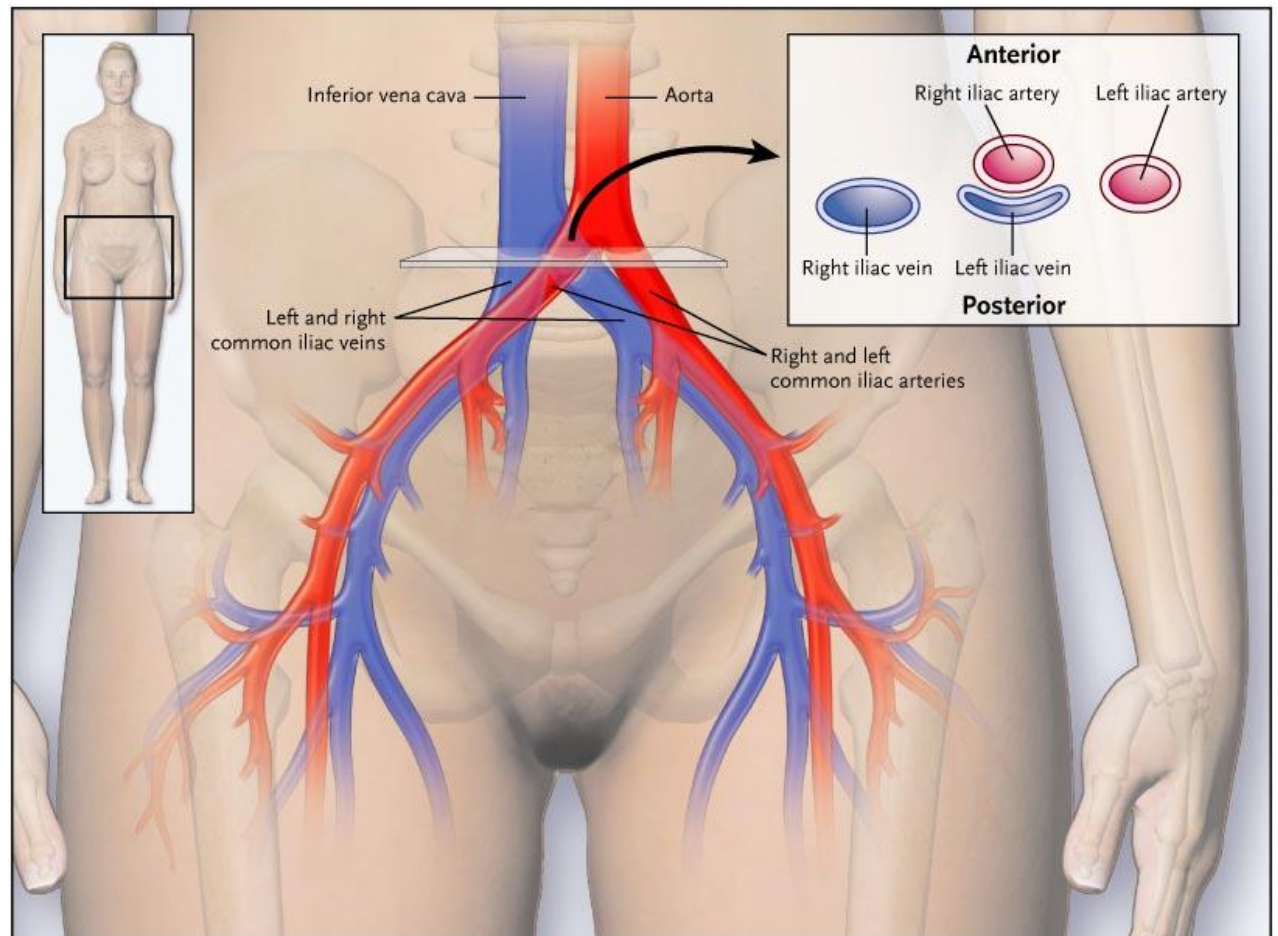
- juba raseduse algul hormonaalselt indutseeritud veenide dilatatsioon → relatiivne veeniklapipuudulikkus
 - raseda emaka otsene surve alumisele õõnesveenile
 - III trimestriks on verevoolu kiirus veenides aeglustunud $\approx 50\%$
- + liigne kehakaal/kaalutõus, vähene liikumine jne.

Veresoone/endoteeli kahjustus:

- ka normaalselt kulgev vaginaalne sünnitus on seotud veresoonte vigastusega
- tangsünnitus, vaakumekstraktsioon, keisrilõige

SVT kliiniline pilt

- rasedusega seotud SVT ülekaalukalt VASEMPOOLNE (85% rasedatel vs 55% mitterasedatel)



- SVT ilio-femoraalne (sageli isoleeritult)
(72% rasedatel vs. 9% mitterasedatel)
- vaagnaveenide tromboos u 10%-l
- proksimaalse lok.tõttu tihti ebatüüpiline:
puusavalu, tuharavalu, alakõhuvalu,
leukotsütoos, väike palavik
- seoses OHSS-ga:
 - v.jugularis int. tromboos → kaelavalu
 - käeveenide tromboos
- aju ven.siinuste tromboos - 1,2 : 10 000; äge
peavalu ja muu neurol.sümptomatika

- KATE – õhupuudus, südamekloppimine, koormustaluvuse alanemine → mittespetsiifilised, eriti raseduse kontekstis
- uuringutes: ainult ~10%-l VTE kahtlusel erakorraliselt uuritud rasedatest kinnitub SVT diagnoos ja ainult 5%-l kinnitub KATE

Diagnostika

- ANAMNEES, riskifaktorite hinnang, kliiniline pilt
- veenide duplex-sonograafia (Doppler + hallskaala):
 - raseduse puhul sensitiivsus/spetsiifilisus madalam
 - puudub tüüpiline progressioon distaalselt proksimaalsele (isoleeritud iliofem.SVT)
 - vaagnaveene väga raske hinnata (alternatiiv: vaagnaveenide MRT, mis aga ei ole EMO uuring)

KATE

- ka KATE kahtlusel alustada raseda mõlema jala veenide UH-uuringust → võimalus tuvastada subkliiniline SVT, mis säästab raseda edasistest, kiirguskoormusega uuringutest –
ka raseda SVTja KATE ravi on ühesugused
- kopsude ventil./perf. uuring
versus
angioCT

Kopsude ventilatsiooni/perfusiooniuringu koht KATE diagnostikas:

Eelised

- normleid välistab KATE
- madal kiirguskoormus
- saab kasutada joodi-allergiaga patsientidel

Puudused

- suur osa uuringuid on mittediagnostilised (kui pt.-l kaasuv kardiopulm. patoloogia; rasedate eagrupid vast probleemiks ei ole)
- ei püstita alternatiivset diagnoosi juhul kui tegemist ei ole KATE-ga
- ei ole igas haiglas kättesaadav, **ei ole erakorraline uuring**

Kiirguskoormused?

- **Rö-th:** lootele 0,01mGy,
naise rindadele praktil.olematu
- **ventil/perf.uuring:** lootele 0,1-0,8mGy
naise rindadele 0,11 – 0,28mGy
- **angioCT:** lootele 0,01 – 0,6 mGy
naise rindadele **10 -70 mGy**

- **D-dimeerid** → rasedal üldjuhul mittediagnostilised (väga suur tõus dünaamikas siiski abistab)
- **NB!** Kui süvaveenitromboosi diagnoos on UH-uuringul kinnitunud, ei ole mingit näidustust teha angio-CT-d/perfusiooni-uuringut KATE kontrollimiseks
 - kiirguskoormus lootele + ema rinnanäärmetele + kontrastaine(läbib platsentaarbarjääri)
 - **RAVIOTSUSEID EI MÕJUTA, KAS RASEDAL ON KOOS SVT-GA KA KATE**

Rasedusaegse VTE ravi

- vitam.K antagonistid (Marevan) → **ei kasutata!**
teratogeensed, eriti 6.-12.ndl-l:
 - “warfariinembrüopaatia”, KNS arenguhäired, loote verejooksud
- (fraktsioneerimata hepariin /UFH/ →
“ajalooline”, efektiivne, palju puudusi, kuid mõnes kliinilises olukorras parim valik)
- **madalmolekulaarsed hepariinid (MMH)**
on VALIKRAVIMID
- trombolüüs? → mõned juhud kirjanduses
(näit. eluohtlik massiivne KATE juba puuduliku kard.reservi puhul)

Rasedusaegse VTE ravi

- MMH ravidoosis raseduse lõpuni
+ vähemalt 6 nädalat *post partum*
 - kogu raseduse ajal sama annus (?)
 - kohaldada annust kehakaalu järgi (?)
 - jälgida MMH **antiXa** (?) → ravijuhistes kõik variandid võrdse tõendus põhiseusega
- Kas alandada annust mõne kuu pärast 75%-ni raviannusest?
 - otsustada individuaalselt, hinnates ravivastust ja lisariskifaktorite olemasolu; kirjanduses ekspertarvamusi nii poolt kui vastu

Tugisukad + võimalikult kiire mobiliseerimine!

Rasedusaegse VTE ravi:

- antikoagulantravi kestvus minimaalselt 3 kuud; kuna ravi kindlasti raseduse lõpuni, siis summarne aeg sageli pikem (ulatusliku iliofemorralse tromboosi ravi võiks olla igal juhul 6 kuud)
- + lisaks sünnitusjärgne antikoagulantravi 6 nädalat (hüperkoagulatsiooniseisundi taandumiseni)
- *post partum* võib **Marevan**-raviga alustada 1.-2. sünnitusjärgsel päeval (jätkata paralleelselt MMH-ga, kuni INR 2-3) – Marevan ei eritu rinnapiima; naised eelistavad üldjuhul jätkata MMH-ga

Kas on alternatiive?

- **danaparoid** – madalmolekulaarne heparinoid
- **fondaparinux** (*Arixtra*) – s/c sünteetiline pentasahhariid, fXa inhibiitor
 - mõlemad kasutatavad rasedal, kellel HIT, allergilised nahareaktsioonid
- **NB!!!! uusi suukaudseid direktseid antikoagulante** (*Pradaxa, Xarelto, Eliquis*) raseduse/rinnaga toitmise ajal **EI KASUTATA**

- kuna 50% rasedusaegsetest tromboosidest on seotud trombofiiliaga, tuleks iga naist, kellel 1. VTE episood raseduse ajal, kontrollida mõne aja möödudes trombofiilia suhtes
- samuti tuleks kontrollida naist, kellel VTE kombineeritud hormonaalse kontratseptsiooni ajal
- kontroll otstarbekas tromboosikabinetis, kus kogemus tulemuste interpreteerimiseks ja pt.-i nõustamiseks

VTE geneetilised riskifaktorid /hereditaarne trombofiilia/

- AT III defitsiit (1960-ndad)
- prot.C ja prot.S defitsiit (1980-ndad)
- V faktori Leideni mutatsioon (1994.a.)
- protrombiini G20210A mutatsioon
- (hüperhomotsüsteineemia, VIII f. liig, defektne plasminogeen jne.)

Hinnanguline levimus

	üldpopulatsioon 10(-20) %	VTE-ga patsiendid	tromboosiga perekonnad
Prot.C def.	< 0,5 %	3-5 %	5 %
Prot.S def.	0,01-0,1 %	1-3 %	5 %
AT III def.	0,02-0,2%	1-3 %	3 %
FV Leiden	3–8(-15)%	20 %	50 %
prot.G20210A mutatsioon	1-3 %	4-7 %	20 %

- **NB!!! ANALÜÜSID ÕIGEL AJAL, mitte liiga vara!**
HÜÜBIMISANALÜÜSID muutuvad usaldusväärseks
 - ca 2 kuud pärast sünnitust;
 - ca 2 kuud pärast antikogulantravi lõppu;
 - ca 2 kuud pärast hormon.kontratseptsiooni lõppu
- kindlaks diagnoosiks vajalikud kinnitavad kordusanalüüsid
(v.a. muidugi geenianalüüsid, mis usaldusväärsed igal ajal võetuna)

VTE profülaktika raseduse ajal:

- naine, kellel olnud varasem VTE, eriti kui VTE KHK või eelmise raseduse ajal, **peaks kindlasti saama uue raseduse ajal medikamentooset tromboprofülaktikat** – rasedusaegse retsidiivi risk **VÄGA KÕRGE**
- kui VTE-d pole olnud, kuid naisel teada **trombofiilia**, hinnata trombofiilia “raskust” + muude riskifaktorite olemasolu (vanus, kaal jne.) ja kaaluda ka siin medik.tromboprofülaktikat

- profülaktika ikka s/c MMH-ga
profül.annuses ; aspiriini venoosse
tromboosi profülaktikaks EI KASUTATA
- profülaktikaga alustada
 - I trimestril (hüperkoagulatsiooniseisund
kujunenud juba 8.-ks nädalaks)
 - jätkata 6 nädalat pärast sünnitust
- tugisukki /-põlvikuid peaksid kandma kõik
rasedad olenemata rakendatavast MMH-
profülaktikast; kindlasti varem tromboosi
põdenud

OLULINE:

→ diagnoosikoodiga **099.8** kehtib rasedale *Fragmini, Clexane, Fraxiparini, Zibori* väljakirjutamisel (nii raviks kui profülaktikaks)

100% -line soodustus

(retsepti kirjutamise õigus kõigil arstidel)

Hormonaalne kontratseptsioon ja VTE

- üldine VTE sagedus noortel naistel
u 3 : 10 000
- Kombineeritud hormonaalsete kontratseptiivide kasutajatel
RR↑ 2-3 x (- 6 x)

Hormonaalsed kontratseptiivid tänapäeval

ÖSTROGEEN + PROGESTAGEEN

- MANUSTAMINE
 - suu kaudu (“pillid”)
 - naha kaudu (plaastrid)
 - tupe kaudu (tuperõngad)
- monofaasilised/multifaasilised

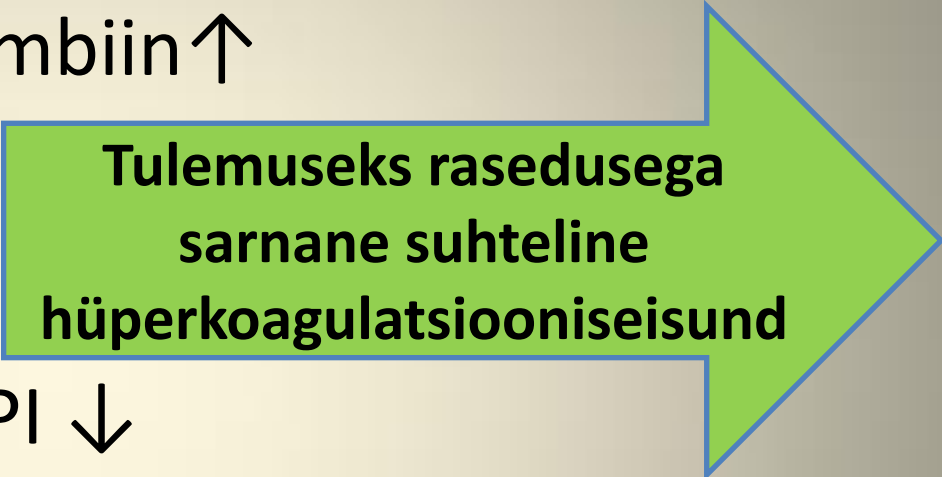
ainult PROGESTAGEEN

- MANUSTAMINE
 - suu kaudu (“minipillid”)
 - depoosüstidena
 - emakasisese süsteemina
 - naha alt(implantaat)
- I, II, III, IV jne.generatsioon

- **NB!** Kardiovaskulaarsed kõrvaltoimed (arteriaalsed ja venoosed tromboosid) on seotud **ÖSTROGEENSE** komponentidga

KHK/(HARi) toime hüübesüsteemile

- fibrinogeen ↑, protrombiin ↑
fVII, fVIII, fX ↑
- AT III ↓, prot S ↓, TFPI ↓
- + sekundaarne APCR+



Tulemuseks rasedusega
sarnane suhteline
hüperkoagulatsiooniseisund

III/IV gen.progestageenid > II gen.progestageenid?

VTE ja hormonaalsed kontratseptiivid

AOGS

ACTA Obstetrica et Gynecologica



Scandinavica

REVIEW ARTICLE; 2012

Hormonal contraception and venous thromboembolism

ØJVIND LIDEGAARD, IAN MILSOM, REYNIR TOMAS GEIRSSON, FINN EGIL SKJELDESTAD



Hormonal contraceptives and venous thromboembolism: An epidemiological update
Genevieve Plu-Bureau, MD, PhD, Professor of Gynecology et al.

Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 27 (2013) 25–34

- **19** KHK ja VTE-d puudutava uuringu analüüs:
EE/LNG versus EE/III gen.progestageen
(EURAS; MEGA; German case-control study;
Danish study; PharMetrics case-control study
jt.)
- II gen. – VTE RR↑ umbes 3 korda
- III-IV gen. – VTE RR↑ veel umbes 2 korda
(mittekasutajatega võrreldes seega 6 korda)
- **VTE absol.risk** III-IV gen. KHK puhul
20/ 10 000 nais-aasta kohta
- **AINULT progestageeni sisaldavad**
kontratseptiivid VTE riski ei suurenda

Hormonaalne kontratseptsioon ja VTE

- olulised VTE lisariskifaktorid:
 - **varempõetud tromboos** → östrogeen **vastunäidustatud!**
 - kehakaal (BMI > 25, >30)
 - teadaolev trombofiilia või venotromboosid lähisugulastel (võib viidata trombofiiliale)
 - **suitsetamine**
(vanus > 35 a.+ suitsetamine = KHK abs.vastunäidustus)
 - operatsioon - katkestada kontratseptsioon

Hormonaalne kontratseptsioon ja trombofiilia

- FV Leideni heterosügoot + KHK →
VTE risk ↑ ~20-35x
(kuni 50x III gen.OK puhul)
- FV Leideni homosügoot + KHK →
VTE risk ↑ kuni 100x!
- G20210A heterosügoot + KHK →
VTE risk ↑ ~16x

Miks ei võiks naise gen.trombofiilia suhtes skriinida? → Pole kulutõhus.

Kui östrogeen on vastunäidustatud

- “minipillid” – toimeaine progestageen
desogestrel:

Cerazette, Desirett

- nahaalune implantaat – toimeaine
etonogestrel:

Nexplanon (3 a.)



Kui östrogeen on vastunäidustatud

- emakasisesed vahendid
 - 1) vaske sisaldav – CuESV

2) *levonorgestrel*i vabastav emakasisene süsteem:

Mirena, Fleree



(*Mirena* on m.h. menorraagia valikravim, s.h. sobiv anitkoagulantidest tingitud menorr. puhul)

Kokkuvõtteks:

- rasedus ei ole haigus, kuid KATE on rasedate/sünnitanute surmapõhjustes jätkuvalt juhtival kohal
- hereditaarne trombofiilia ei tähenda pidevat “trombiohtu”, kuid trombofiiliaga naine peab olema informeeritud riskiolukordadest
- vaatamata KHK prokoagulantsele toimele on trombooside ABSOLUUTNE RISK KHK ajal väga madal
- RASEDUSE VTE risk oluliselt kõrgem kui KHK-l

TÄNAN!