

RASEDUSEGA SEOTUD VENOOSNE TROMBOOS

Katrin Nõukas
2020.a.

Naise elus mitmeid perioode, mil VTE risk suhteliselt kõrgem

Rasedus ja vahetu sünnitusjärgne periood

Östrogeenesisaldavate kontratseptiivide kasutamine

Hormoonasendusravi klimakteeriumiperioodil

Kehavälise viljastamise periood (s.h.munasarjade hüperstimulatsioonisündroom)

Rasedusega seotud VTE

Sagedus **0,5 – 2,2 : 1000**

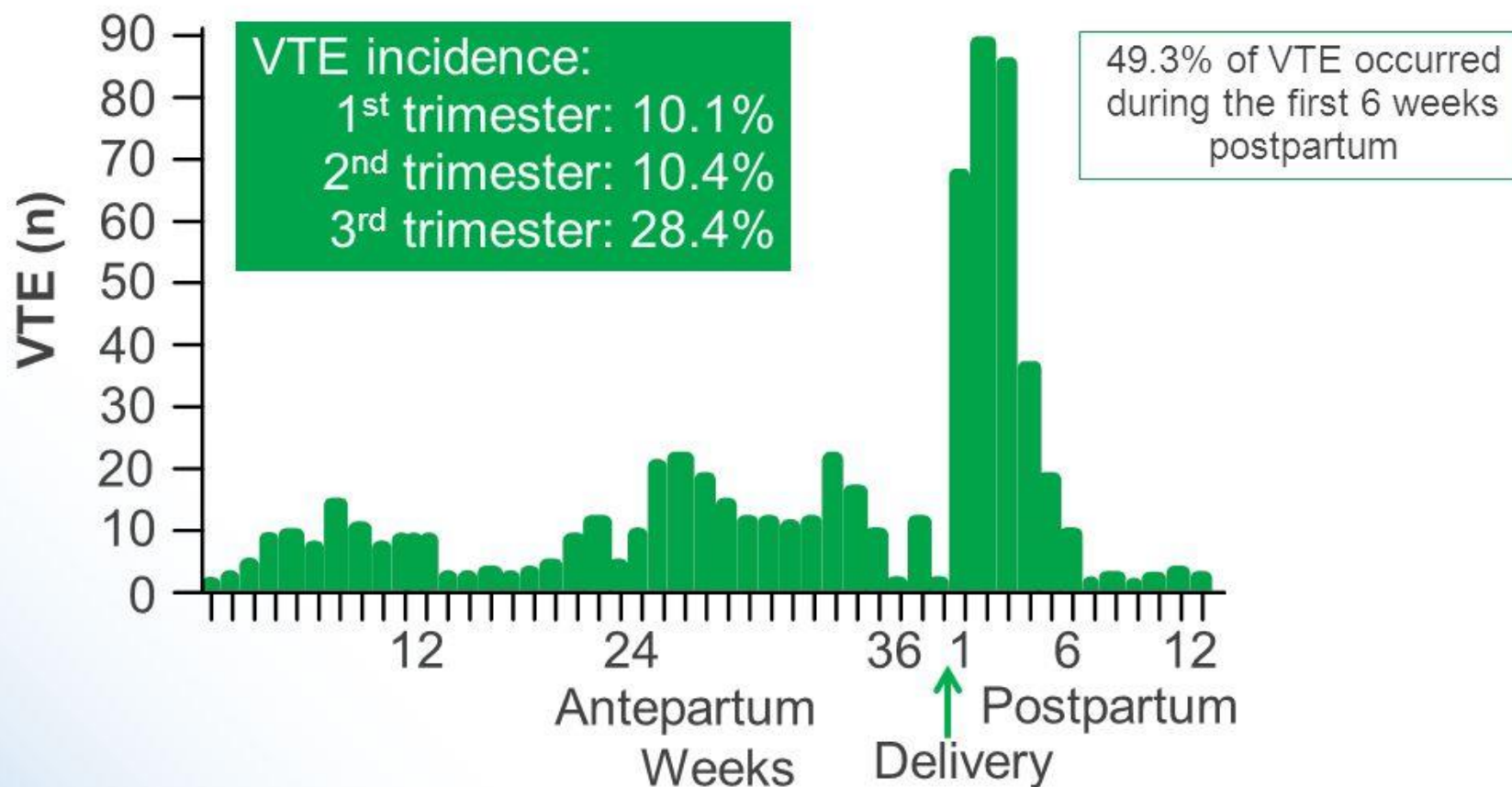
(mitterasedatel noortel naistel u 3 : 10 000)

Rasedus suurendab võrreldes samaealiste
mitterasedatega VTE riski seega u **5-10 korda**

(post partum VTE risk kõrgeim - ↑ 15-35 korda)

6.-ks (12.-ks) sünnitusjärgseks nädalaks väheneb
risk oluliselt

Distribution of VTE in pregnancy and puerperium



Jacobsen *et al.* *Am J Obstet Gynecol* 2008;198(2):233.e1-7

Raseda VTE riskifaktorid – varasemad

VARASEM SVT/KATE (eriti, kui KHK-st soodustatud)

Kaasuv (kõrge riski) trombofiilia (50%-l rasedusaegsetest VTE-dest trombofiilia) NB! Trombofiiliate kliiniline tähendus erinev!

Idiopaatiline või östrogeen-induts.VTE I a.sugulasel

Vanus > 35 a.

Ülekaalulisus (KMI \geq 30 kg/m²)

Suitsetamine

Kaasuvad haigused – kasvaja; südamepuudulikkus; SLE/põletikuline liigshaigus/soolehaigus; nefrootiline sündroom, 1.tüüpi diabeet nefropaatiaga

> 3.rasedus

Väljendunud varikoos (sümptomaatiline või ülevalpool põlve; kaasuva flebiidiga)

Raseda VTE riskifaktorid – rasedusega seotud

Mitmikrasedus

Preeklampsia

Pikk sünnitus (> 24 t.)

Enneaegne sünnitus/surnultsünd

Erakorraline > plaaniline **keisrilõige**

Äge verekaotus (> 1 l)

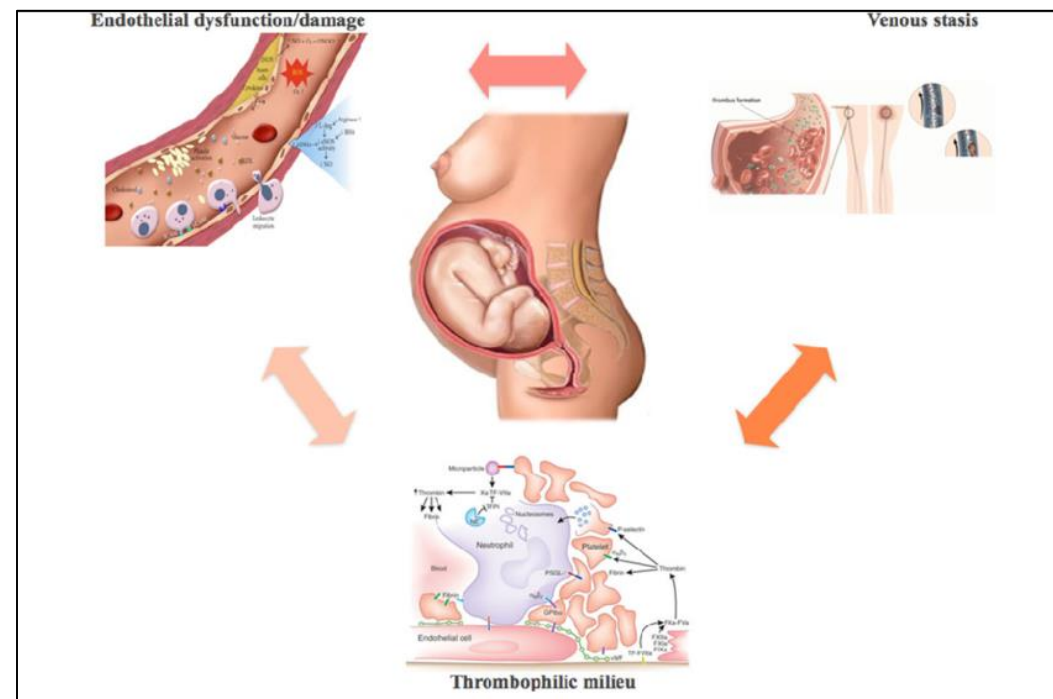
- ***hyperemesis gravidarum*** -> dehüdratatsioon
- **OHSS** (= munasarjade hüperstimulatsiooni sündroom; IVF, ART)
- äge infektsioon; **mistahes erakorraline operatsioon**; immobilisatsioon (≥ 3 päeva voodirežiimi)
- lennureis > 4 tundi

RASEDUS = Virchow`i triaadi “täiskomplekt”

Virchowil “vere koostisosade ebanormaalsused”
(kaasajal: hüperkoagulatsiooniseisund)

Venoosne staas või verevoolu muutus

Veresoone seinaga kahjustus



Iga rasedus on oma olemuselt „protrombootiline“ fenotüüp

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 pärsitud platsentaarse PAI (*plasminogeeni aktivaatori inhibiitor*) tõttu, mis esineb ainult raseda organismis

Iga rasedus on oma olemuselt „protrombootiline“ fenotüüp

- ATIII (*võimsaim füsiol. antikoagulant*) alaneb III trimestril
+ arvestada võimalikku kaotust proteinuuria puhul
- Rasedusaegne **APCR-posit.** ilma FV Leideni mutatsioonita kujuneb **~40%-l** rasedatest

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

Venoosne staas

Juba raseduse algul hormonaalselt indutseeritud veenide dilatatsioon → relatiivne veeniklapipuudulikkus

Raseda emaka otsene surve alumisele õõnesveenile

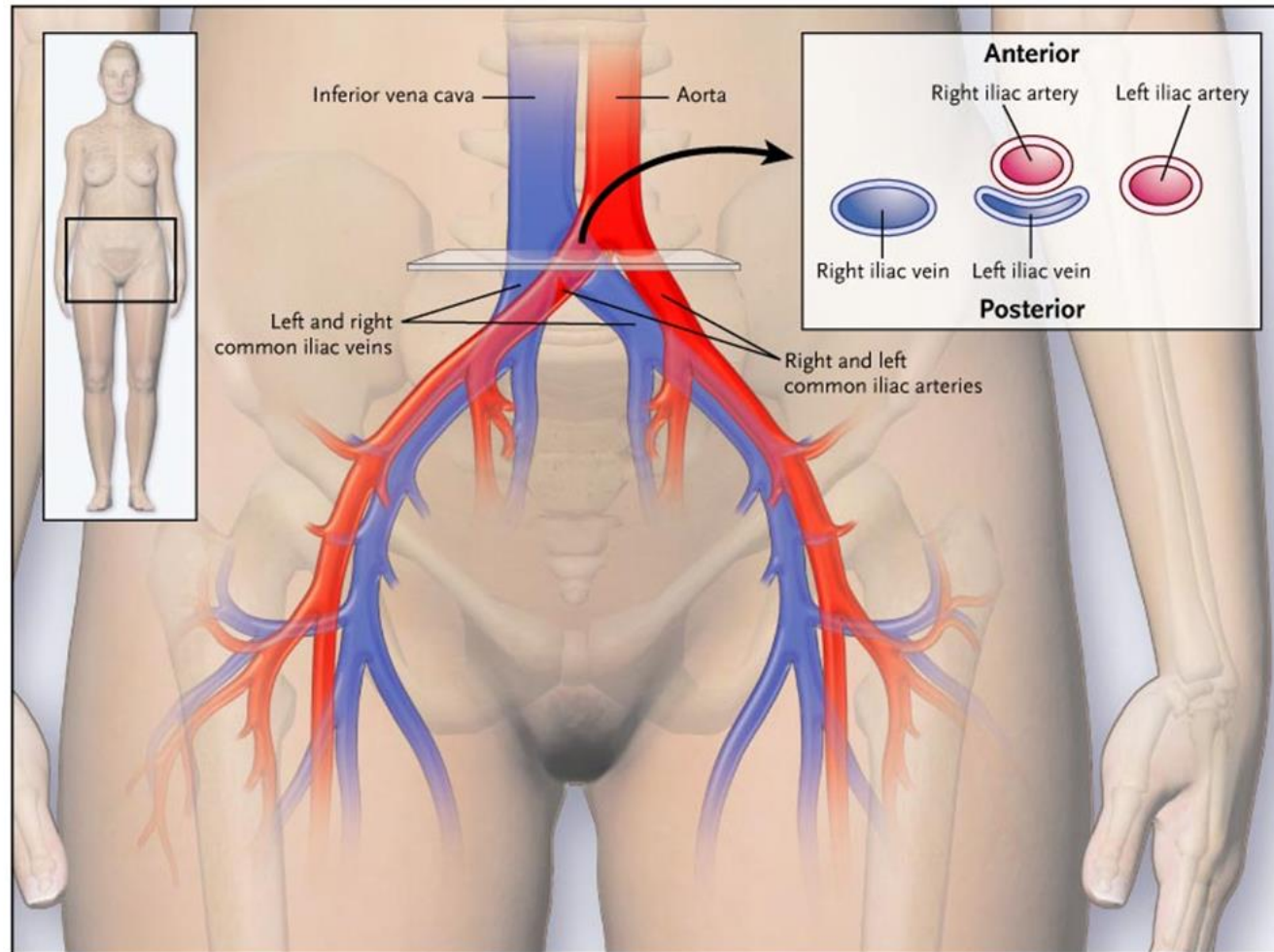
III trimestriks on verevoolu kiirus veenides aeglustunud $\approx 50\%$
+ liigne kehakaal/kaalutõus, vähene liikumine jne.

Veresoone/endoteeli kahjustus

Ka normaalselt kulgev vaginaalne sünnitus on seotud veresoonte vigastusega

Tangsünnitus, vaakumekstraktsioon, keisrilõige

Rasedusega seotud SVT ülekaalukalt **VASEMPOOLNE**
(85% rasedatel vs 55% mitterasedatel); nn.May-Thurneri
anatoomia



Raseda SVT ilio-femoraalne (sageli isoleeritult)

(72% rasedatel vs. 9% mitterasedatel)

Vaagnaveenide tromboos u 10%-l

Proksimaalse lokalisatsiooni tõttu tihti ebatüüpiline kliinik:
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.sümptomaatika

KATE rasedal – õhupuudus, südamekloppimine, koormustaluvuse alanemine

→ kõik mittespetsiifilised vaevused, eriti raseduse kontekstis

Uuringutes:

ainult ~10%-l VTE kahtlusel erakorraliselt uuritud rasedatest kinnitub SVT diagnoos ja ainult 5%-l kinnitub KATE

Rasedusaegse VTE diagnostika – SVT:

ANAMNEES, kaasuvate riskifaktorite hinnang, kliiniline pilt

D-dimeerid ? - rasedal üldjuhul alati ↑ - seega mittediagnostilised ja spetsiifilisus veelgi madalam kui mitterasedatel

Veenide duplex-sonograafia (Doppler + hallskaala):

- raseduse puhul sensitiivsus/spetsiifilisus madalam
 - sageli puudub tüüpiline progressioon distaalselt proksimaalsele (isoleeritud iliofem.SVT)
 - vaagnaveene UH-ga sageli raske hinnata
- (alternatiiv: vaagnaveenide MRT, mis aga ei ole EMO uuring)

Rasedusaegse VTE diagnostika – KATE:

Erinevate ekspertide tungiv soovitus:

ka KATE kahtlusel alustada raseda mõlema jala veenide UH-uuringust

→ võimalus tuvastada subkliiniline SVT, mis säästab raseda edasistest, kiirguskoormusega uuringutest –

ka raseda SVT ja KATE ravi on ühesugused

Kopsude ventil./perf. uuring

versus

angioCT

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 mGy

Rasedusaegse VTE ravi:

- Vitam.K antagonistid (Marevan) **EI KASUTATA**
Teratogeensed, eriti 6.-12.ndl-l:
“warfariinembrüopaatia”,
KNS arenguhäired,
loote verejooksud
- Uusi suukaudseid antikoagulante (*dabigatraan, apiksabaan, rivaroksabaan, edoksabaan*) raseduse/rinnaga toitmise ajal **EI KASUTATA**
(*Marevan* rinnaga toitjale sobib)

Rasedusaegse VTE ravi

VALIKRAVIM - madalmolekulaarne hepariin (MMH) s/c ravidosis
raseduse lõpuni

+ vähemalt 6 nädalat *post partum*
(summaarselt → **vähemalt** 3 kuud,
ulatusliku iliofem.tromboosi puhul ka kauem)

?? kogu raseduse ajal sama annus

?? kohaldada annust kehakaalu järgi

?? 1x? 2x?

?? jälgida MMH **antiXa** → rutiinselt mitte;
võib olla vajalik suure ülekaalu või neerupuudulikkuse puhul

Rasedusaegse VTE ravi

Kas alandada annust mõne kuu pärast 75%-ni(50%-ni) raviannusest?

- üksikud väiksemahulised uuringud; neis KATE osakaal marginaalne
- kaaluda, kui isoleeritud sääreveenide tromboos
- kui veritsusrisk
- otsustada individuaalselt, hinnates ravivastust ja lisariskifaktorite olemasolu

Kirjanduses ekspertarvamusi nii poolt kui vastu

Rasedusaegse VTE ravi

Fraktsioneerimata hepariini (UFH) koht raseda VTE ravis?

- kui vajalik kiire antikoagulatsiooni peatamine (erakorraline kirurgia, sünnitus);
- võimalik järgnev trombolüüs mass.KATE puhul (-> ainult elulistel näidustustel);
- eGFR < 30 mL/min
- annus APTT alusel (rasedatel vähem usaldusväärne)

VTE profülaktika raseduse ajal

KINDLATEKS soovitusteks (millisele rasedale?) tõendus põhjus tegelikult tagasihoidlik

Eesti Naistearstide Seltsi juhatus 2018a. kinnitanud

„Rasedusaegse venoosse tromboosi ennetamise juhendi“

Printsiip: esmane hinnang ämmaemandalt -> kõrgete VTE riskipunktide olemasolul hindab günekoloog ja teeb (koos pt.-ga) otsuse

ÜLDISELT - 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**

Trombofiiliate olulisus raseduse ajal:

KÕRGE VTE RISKIGA – profülaktikaks sageli vajalik kõrgem MMH annus

- ATIII defitsiit; (prot.S-i, prot.C hereditaarne defitsiit)
- fV Leideni homosügootsus, protrombiini G20210A homosügootsus
- kombineeritud fV Leideni heterosügoot+G20210A heterosügoot
- antifosfolipiidAK-de sündroom

MADALA VTE RISKIGA:

- fV Leideni heterosügootsus, G20210A heterosügootsus

NB!!! ANALÜÜSID ÕIGEL AJAL, mitte liiga vara!

HÜÜBIMISANALÜÜSID muutuvad täiesti usaldusväärseks

- ca 2 kuud pärast sünnitust (raseduse katkemist)
- 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)

Iga rasedat nõustada SVT/KATE kliiniliste tunnuste osas
Profülaktika s/c MMH-ga profül.annuses;
eriolukordades suurem annus (50-75% raviannusest)

Aspiriini venoosse tromboosi profülaktikaks EI
KASUTATA

Kui otsus kasutada VTE medik.profülaktikat, siis alustada
I trimestril (hüperkoagulatsiooniseisund kujunenud juba
8.-ks nädalaks) ja jätkata 6 nädalat pärast sünnitust

Kõiki sünnitanuid hinnata **postnataalse** VTE riski osas ja
vajadusel alustada MMH profülaktikaga (6 nädalaks)

Antikoagulantide ohutus raseduse ja imetamise ajal:

	Raseduse ajal	Imetamise ajal
MMH	Ei läbi platsentat; ohutuim, VALIKRAVIM	Ei jõua rinnapiima, ohutu; valikravim
Fondaparinux	Vaid hepariini allergia või trombotsütopeenia korral (küülikutel läbib platsentat)	Vaid hepariini allergia või trombotsütopeenia korral
Marevan	Teratogeenne, posit. rasedustesti korral viia enne 6. rasedusnädalat üle MMH-le	Ei jõua rinnapiima, imikule ohutu , emal suurenenud veritsusrisk
Uued suukaudsed antikoagulandid (NOAC)	Veritsushäired, platsenta irdumise ja raseduse katkemise risk; <u>vastunäidustatud</u>	Jõuavad rinnapiima, imetamise ajal ei lubata. Ravi valimisel tuleb laktatsioon pärssida

Fertiilses eas naine ja NOAC-ravi

RECOMMENDATIONS AND GUIDELINES

Management of direct oral anticoagulants in women of childbearing potential: guidance from the SSC of the ISTH

Rectangular Snip

H. COHEN,^{*†} D. R. ARACHCHILLAGE,^{*} S. MIDDELDORP,[‡] J. BEYER-WESTENDORF[§] and R. ABDUL-KADIR^{¶**††}

**Department of Haematology, University College London Hospitals NHS Foundation Trust; †Haemostasis Research Unit, Department of Haematology, University College London, London, UK; ‡Department of Vascular Medicine, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands; §Center for Vascular Medicine and Department of Medicine III, University Hospital "Carl Gustav Carus", Technische Universität Dresden, Dresden, Germany; ¶Department of Obstetrics and Gynaecology, University College London; **Katharine Dormandy Haemophilia Center and Thrombosis Unit, The Royal Free Hospital NHS Foundation Trust; and ††Department of Obstetrics and Gynaecology, The Royal Free Hospital NHS Foundation Trust, London, UK*

NOAC ravi ajal mitte rasestuda ja **kasutada asjakohast kontratseptsiooni**

UUS SEISUKOHT → adekvaatse antikoagulantravi ajal on ka KHK lubatud

Kui siiski soov rasestuda, vahetada ravim MMH vastu juba enne rasestumist

Kui planeerimata rasestumine ja soov rasedus säilitada -> ravimivahetus (MMH)

Tahtmatu/juhuslik NOAC ravi ei ole raseduse katkestamise absoluutseks näidustuseks

NOAC ravi saanud rase(loode) vajab väga hoolikat jälgimist

Rinnaga toitjale NOAC ei sobi

Andmete kogumiseks avatud rahvusvaheline ISTH register



blood®

Recurrent venous thromboembolism and abnormal uterine bleeding with anticoagulant and hormone therapy use

Ida Martinelli, Anthonie W. A. Lensing, Saskia Middeldorp, Marcel Levi, Jan Beyer-Westendorf, Bonno van Bellen, Henri Bounameaux, Timothy A. Brighton, Alexander T. Cohen, Mila Trajanovic, Martin Gebel, Phuong Lam, Philip S. Wells, and Martin H. Prins

Blood 2016 127:1417-1425; doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2015-08-665927>

UURING KINNITAB SEISUKOHTA → adekvaatse antikoagulantravi ajal on KHK lubatud, kuna antikoagulantravi toime ületab hormooni (östrogeeni) protrombootilise toime

Menorraagia antikoagulantravi ajal

Harva näidustus antikoagulantravi peatamiseks, kuid naise elukvaliteeti mõjutab oluliselt

Kohortuuringutes „mulje“, et fX inhibiitoritega menorraagiat võrreldes VKA-ga mõnevõrra sagedamini

Pt.-i informeerida; hinnata rauadefitsiiti ja vajadusel rauadef.ravida

Alustada/jätkata hormoonravi? -> nõustab günekoloog

Täisannuses AK-raviga samaaegselt traneksaamhape 1g...1,5g 3x päevas 4-5 päeva mensesse algusest

Pärast 3 kuud täisannuses korrektset AK-ravi võimalus mensesse ajal NOACi annust mõneks päevaks redutseerida (rivaroksabaan 10 mg x 1 või apiksabaan 2,5 mg x 2)

Naistearstide Seltsi uus kliiniline juhis parandab eeldatavasti veelgi rasedusaegse VTE riski hindamist

Raseda(ja rinnaga toitja) antikoagulant VTE raviks/profülaktikaks on madalmolekulaarne hepariin

Adekvaatse antikoagulantravi AJAL (VKA puhul INR 2-3 ja NOACi puhul õige annus ja korrektne manustamine) võib naine kasutada ka **kombineeritud hormonaalset kontratseptsiooni** (mistahes ravimvormina):

- tagab vajaliku kaitse antikoagulantravi aegse rasedumise eest
- võib ravivalt mõjuda menorraagiale

KHK tuleb lõpetada ja alternatiivne kontratseptsioon valida ENNE antikoagulantravi lõppu

