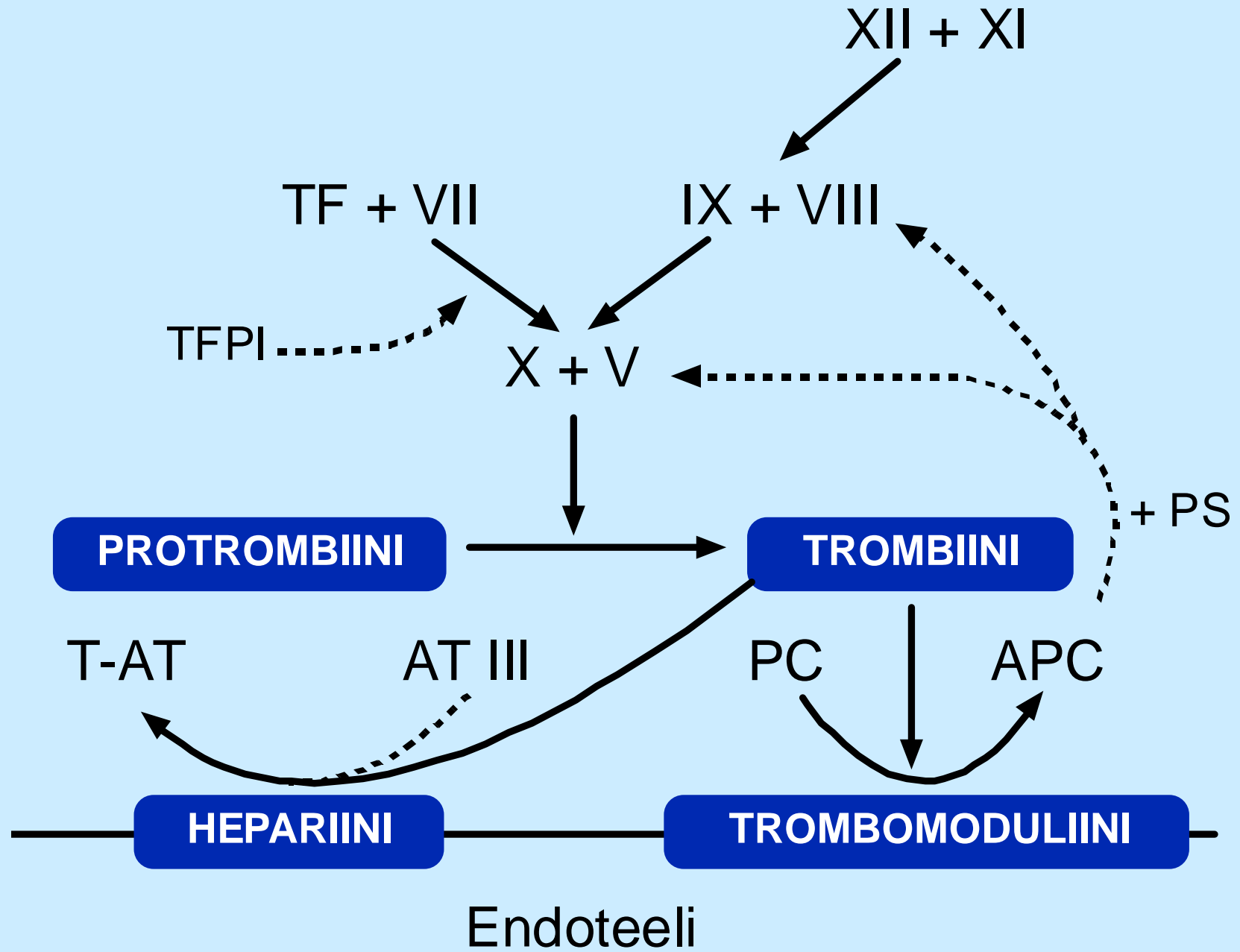




# TROMBOOSI JA RASKAUS

Äitiyshuollon alueellinen  
jatkokoulutuspäivä  
Turku 27.11.2008

Dos Päivi Polo  
TYKS  
Naistenklinikka



# FYSIOLOGISET MUUTOKSET KOAGULAATIOSSA RASKAUDEN AIKANA

*Tekijä:*

**Proteaasit:**

II, V, VII, VIII, X

Fibrinogeeni

**Proteaasin estäjät:**

Antitrombiini

Proteiini C

Proteiini S

*Muutos:*

Lisääntyy

Lisääntyy

Ei muutosta

Vähenee

Vähenee

# TROMBOFIILIT

## | synnynnäiset:

- Antitrombiini III:n vajaus
- Proteiini C:n vajaus
- Proteiini S:n vajaus
- FV geenimutaatio (APC-resistenssi)
- FII geenimutaatio
- Hyperprotrombinemia (protrombiinin geeninvirhe)
- Hyperhomokysteinemia

## | hankitut:

- Fosfolipidivasta-aine syndrooma

# ANTITROMBIININ (AT III) VAJAUS

- taustalla useita geenivirheitä
- 50%:lla tromboembolinen komplikaatio raskauden tai lapsivuoteen aikana
- 50v:n iässä jopa 85%:lla ollut tukos
- raskaana olevilta AT-vajaus potilailta tulisi määrittää AT-taso (huom tyyppi I ja II)
- ongelma: hepariiniresistenssi potilailla, joilla erittäin matala AT-taso -> antitrombiini-konsentraatin anto

# PROTEIINI C:n JA S:n VAJAUS

- proteiini C inaktivoi hyytymistekijöitä V ja VIII, tehostaen näin fibrinolyysiä
- proteiini S toimii proteiini C:n kofaktorina
- synteesi vaatii K-vitamiinia
- periytyvät autosomaalisesti dominantisti
- C:n vajaus: tyyppi I ja II
- S:n vajaus: syitä useita perinnöllisten tekijöiden lisäksi

# APC-RESISTENSSI

- | Yleisin tromboosin aiheuttaja
- | Etiologia:
  - pistemutaatio tekijä V:n geenissa (yleensä Leiden-tekijä)
  - fosfolipidivasta-aine syndrooma
  - raskaudenaikainen muutos (hormonien indusoima)
- | Autosomaalisesti periytyvä, esiintyy erityisesti valkoisilla (3-15%). Aasiassa ja Afrikassa < 1%
- | Heterotsygooteilla 5-10 x trombiriski, homotsygooteilla 50-100 x trombiriski *(Dahlback et al 1995)*
- | APCR lähes 60%:lla raskauden aikana tromboosin sairastaneista ja lähes 30%:lla ehkäisypillereiden aikana tromboosin sairastaneista *(Hellgren et al. 1995)*

# FOSFOLIPIDIVASTA-AINE SYNDROOMA

- | syndrooma, joka heterogeeninen sekä kliinisten löydösten että laboratoriolöydösten suhteen
- | todettavissa vasta-aineita fosfolipideille:
  - lupus antikoagulantti positiivinen
  - kardiolipiinivasta-aine (IgG)
  - beeta2-glykoproteiini-I-IgG-vasta-aine
- | liittyy valtimo- ja laskimotromboosiin, toistuviin keskenmenoihin ja trombosytopeniaan
- | tromboosiriski 10 x
- | voi olla ohimenevä: kontr 6kk

# TROMBOOSITAIPUMUS JA RASKAUS

- keskenmeno
- IUGR
- ablaatio
- pre-eklampsia
- laskimo- ja keuhkoveritulppa

# LASKIMOTROMBOOSIEN SYYT RASKAUDEN AIKANA

- Hyytymistekijöiden lisääntyminen
- Luonnollisten antikoagulanttien aktiviteetin väheneminen
- Hypofibrinolyysi
- Muutokset laskimoveren virtauksessa ja verisuonten seinämissä (erityisesti endoteelivauriot synnytyksen aikana)
- Loppuraskaudessa kohtu heikentää alaraajojen laskimopaluuta

# TROMBOOSIEN ERITYISPIIRTEITÄ

- laaja syvä laskimotukos paranee harvoin spontaanisti ja hepariinihoidon jälkeenkin vain 10% sulaa täydellisesti *(Hirsh ja Hoak 1996)*
- jopa 50%:ssa syvistä laskimotukoksista voidaan keuhkokarttatutkimuksella todeta keuhkoveritulppa ja 70%:ssa keuhkoveritulppapotilaista todetaan syvä laskimotukos *(Hirsh ja Hoak 1996)*
- aikaisemmin esiintynyt laskimotukos (useimmiten e-pillereiden yhteydessä) uusiutuu noin 12%.lla raskauden aikana *(De Swiet 1999)*

# RASKAUDENAJAN TROMBOOSI

- laskimotukos ja keuhkoveritulppa komplisoivat 1-2/1000 raskautta

*(McColl ym. 1997 )*

- 1/100 000 raskaana olevista kuolee keuhkoveritulppaan
- viikkoa kohti laskettu kuolleisuusriski on suurimmillaan kuutena raskauden jälkeisinä viikkoina

*(De Swiet 1999)*

# RASKAUDENAJAN TROMBOOSI

- alaraajatukos on vasemmassa alaraajassa yleisempi kuin oikeassa (90% vs. 55% ei-raskaana olevista)
- suurin osa raskaudenaikaisista laskimotukoksista ei rajoitu vain säären alueelle, vaan ovat ileofemoraalisia (72% vs. 9% ei-raskaana olevilla) -> keuhkoveritulpan mahdollisuus lisääntyy
- lähes 40% postpartaalisista alaraajalaskimotukoksista manifestoituu vasta kotiuttamisen jälkeen

# RASKAUDENAJAN TROMBOOSI

- raskaudenaikainen tromboembolinen sairaus lisää myöhäisemmän tromboembolisen sairauden riskiä
- 2/3 raskaudenajan laskimotukospotilaista kehittää syvien alaraajalaskimoiden vajaatoiminnan. Luku on merkittävästi suurempi, verrattuna ei-raskaana oleviin laskimotukospotilaisiin

# RASKAUDENAJAN TROMBOOSIEN RISKITEKIJÖITÄ

***Tekijä:***

***Vaaran lisääntyminen:***

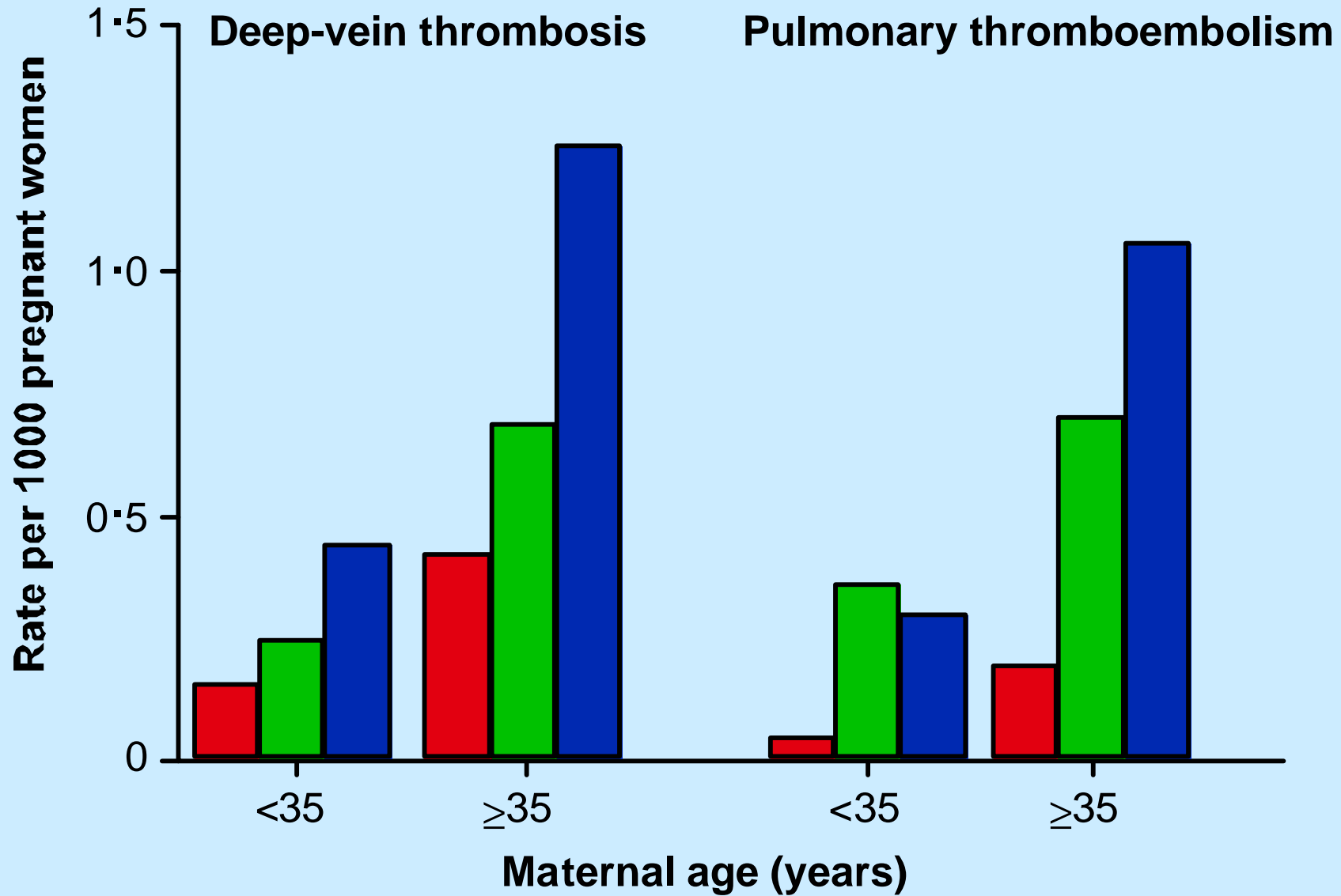
ikä (yli 35v)	2 x
pariteetti (yli 3 raskautta)	2 x
ylipaino (> 80 kg)	2 x
keisarileikkaus (yleisanestesia lisää, epiduraali vähentää)	2-8 x
lapsivuodeaika vs raskausaika	3 x
aikaisempi tromboembolinen komplikaatio	40 x
perinnöllinen tai hankittu tukostaipumus	2-10 x

# RASKAUDENAJAN TROMBOOSIEN RISKITEKIJÖITÄ

## | Ikä riskitekijänä:

- > 35v:lla 2 x tukosvaara
- > 40 v:lla 100 x riski kuolla keuhkoemboliaan verrattuna 20-25 v:een

*(Macklon et al 1996, De Swiet 1999)*



■ Vaginal delivery   
 ■ Elective caesarean   
 ■ Emergency caesarean

# KOAGULAATIOPOIKKEAVUUKSIEN ESIINTYVYYS RASKAUDENAJAN TROMBOOSEISSA

## *Poikkeavuus:*

APC-resistenssi

Proteiini C:n vajaus

Proteiini S:n vajaus

Antitrombiinin vajaus

Fosfolipidivasta-aine syndrooma

## *Esiintyvyys:*

40-60%

2-10%

2-10%

2-4%

2-3%

*(Brown ja Bobrowski 1998)*

# OIREET (1)

voivat olla hankalasti tunnistettavissa, sillä alaraajaturvotus ja hyperventilaatio raskauden aikana yleisiä

## **Alaraajatromboosi:**

- turvotus (toispuoleinen)
- kuumotus
- kipu (pohje ja nivustaive; alavatsa periovariaalisen kollateraalikierren tai abdomenin tromboosin yhteydessä)
- laskimokuvioituksen korostuminen
- lämmön nousu

# OIREET (2)

## Keuhkoembolia:

- hengityksen tihtyminen
- rintakipu
- hartiapistos
- yskä
- syanoosi
- takykardia
- kaulalaskimoiden täytön korostuminen
- verenpaineen lasku ja verenkierron kollapsi

# OIREET (3)

## Septinen tromboflebiitti:

- ilmenee lantionpohjan alueella
- synnytyksen jälkeinen kipu ja kuumeilu (noin 1%:lla keisarileikkauksen jälkeen)
- kuumeilu ei reagoi antibioottille

# DIAGNOOSI (1)

- D-dimeeri –pitoisuus: rask aik fibrinimuodostus lis
- perustuttava aina radiologiseen varmistukseen

## Laskimotukos:

- | UÄ-doppler-tutkimus (erit proksimaalisissa)

## Keuhkoembolia:

- | ventilaatioperfuusiokartta (alle 5000Gy)
- | spiraali –TT
- | pulmonaaliangio (harvoin)

## Septinen tromboflebiitti:

- | TT- tai MRI-tutkimus

# DIAGNOOSI (2)

jos tromboembolia todettu:

- EKG, APTT, TT, veriryhmä, PVK+T
- keuhkoemboliassa thx-kuva ja valtimoveren happiosapainenäyte (huom. kylkiasento), tarv UKG
- septisessä tromboflebitissä CRP päivittäin
- sikiön tila: KTG, UÄ
- tukostaipumustestit raskauden jälkeen, kun tromboosiprofylaksia on purettu (> 10 vrk)

# TROMBOOSIEN HOITO (1)

- fraktioimaton hepariini
- fraktioitu hepariini (minihepariini)
- trombolyyttiset aineet (streptokinaasi, alteplaasi= plasminogeenin kudosaaktivaattori)
- alaonttolaskimon suodatin (vain jos keuhkoemboliat toistuvat hoidosta huolimatta tai antikoagulanttihoidon vasta-aihe)
- varfariini
- asetyyლისისყილიჰაპო
- antitromboosisukat

# TROMBOOSIEN HOITO (2)

## pienimolykyläärinen hepariini:

- daltepariini (Fragmin®) tai enoksapariini (Klexane®)
- ei läpäise istukkaa eikä erity äidinmaitoon
- edut fraktioimattomaan hepariiniin nähden:  
yhtenäisempi antikoagulanttinen teho, annoksen vaste paremmin ennustettavissa, annoksesta riippumaton puhdistuma, pidempi puoliintumisaika (max aika 2-3h, vaik puol 12h)
- vaikutus trombiiniin huonompi, kuin fraktioimattomien hepariinien, mutta vaikutus tekijä Xa:n hyvä -> vaikutus APTT selvästi alentunut, mutta anti-Xa aktiviteettiin korkea

# TROMBOOSIEN HOITO (3)

## pienimolekyläärinen hepariini:

- verrattuna iv-hepariiniin yhtä tehokas ja turvallinen  
(*Lensing et al. 1995; Pettilä 1999*)
- komplikaatoriski vähäinen (vuodot, allergia, trombositopenia, osteoporoosi)
- hoito käytännöllisempi ja yksinkertaisempi
- hoidon aikana laboratorioseuranta kevyempi, anti-FXa-tavoitetaso 0.5-1.2 U/ml

# TROMBOOSIEN HOITO (4)

## varfariini (Marevan®):

- ei suositella raskauden aikana sikiökomplikaatioiden takia (embryopatia 1. trimesterin aikana, aivoverenvuodot -> keskushermostopoikkeavuudet)
- jos käytetään raskauden aikana, rajoituttava 2. trimesterin jälkeen - h 36
- ei erity äidinmaitoon -> voidaan käyttää imetyksen aikana
- lab: INR-seuranta (tavoitetaso 2-3)
- synnytyksen jälkeen hepariini varfariinin ohessa, kunnes INR 2 vrk hoitotasolla

# TROMBOOSIPROFYLAKSIA (1)

## Ryhmä 1:

- pysyvä antikoagulanttihoito (läppäproteesi, aikaisemmin useita trombeja):

- hoito:

- yksilöllinen räätälöinti (hematologi+obstetriikko), yleensä minihepariini x 2/vrk
- anti- FXa 0.5-1 U/ml 3h pistoksesta

# TROMBOOSIPROFYLAKSIA (2)

## Ryhmä 2:

- AT III-puutos
- useiden trombofilioiden yhdistelmä ja aiempi trombi

### hoito:

- Klexane 1mg/kg x 1 tai Fragmin 100 ky/kg raskauden alusta
- ad 6vk synnytyksen jälkeen

# TROMBOOSIPROFYLAKSIA (3)

## Ryhmä 3:

- FV tai FII -homotsygootti
- fosfolipidivasta-ainesyndrooma
- muu yksittäinen trombofilia ja aiempi trombi
- useiden trombofilioiden yhdistelmä ilman trombia
- aiempi trombi raskauden tai e-pillereiden aikana

## I hoito:

- klexane 40 mg x1 tai Fragmin 5000 ky x 1 raskauden alusta
- ad 6 vk synnytyksen jälkeen
- fosfolipidivasta-ainesyndromassa lisäksi ASA 100mg/vrk

# TROMBOOSIPROFYLAKSIA (4)

## Ryhmä 4:

- aiempi trombi ilman altistavaa tekijää
- yksittäinen muu trombofilia ilman aiempaa tukosta (prot S- tai C-puutos, FV tai FII -heterotsygootti, protrombiinin mutaatio, fosfolipidivasta-aineita)

## I hoito:

- Klexane 40mg x 1 tai Fragmin 5000 ky x 1 alkaen h 24-36
- ad 6vk synnytyksen jälkeen

# TROMBOOSIPROFYLAKSIA (5)

## Ryhmä 5:

- yksi trombi poistuneeseen riskiin liittyen

### hoito:

- Marevan ad 6 vk synnytyksen jälkeen

# TROMBOOSIPROFYLAKSIA (6)

Operaatio:

- ikä > 40v
- BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>
- tupakointi
- suonikohjut
- massiivi vuoto
- vaikea infektio

# TROMBOOSIPROFYLAKSIA (7)

- | **Klexane 40mg tai Fragmin 5000ky x 1**
  - h 30 anti-FXa mittaus ja tarv annoksen nosto
  - jos sektion aik profylaksia, kesto 7 vrk synnytyksen jälkeen
  - tukisukat
  - pitkäaikaisen hoidon aikana CaD-substituutio
- | **Marevan synnytyksen jälkeen 6 vk**  
(voidaan myös käyttää minihepariinia)

# TROMBOFILOIDEN SCREENAUS

- | ei perustetta kaikkien raskaana olevien rutiiniscreenaukselle
- | ei perustetta screenaukselle:
  - ensimmäisen trimesterin toistuvat keskenmenot (poik fosfolipidiva)
- | perusteet screenaukselle:
  - aikaisemmin sairastettu tromboembolinen sairaus tai selvä tromboembolisen sairauden perheanamneesi
    - > noin 50%:lla löytyy defekti
  - toistuvat keskenmenot, joista osa myös toisen trimesterin keskenmenoja
  - vaikea tai toistuva SGA
  - vaikea tai toistuva pre-eklampsia