

# Tromboositaipumus ja raskaus

Raskauteen liittyvien fysiologisten muutosten vuoksi tukosvaara on raskauden aikana ja pian synnytyksen jälkeen huomattavasti suurentunut. Periytyvä tai hankinnainen tromboositaipumus eli alttius verisuonitukoksille lisää edelleen raskauteen liittyvää tukosvaaraa. Raskauteen liittyvien laskimotukosten ehkäisyn suositukset eivät ole yhteneviä – tukosvaara pitääkin arvioida yksilöllisesti. Tromboositaipumus on kirjallisuudessa liitetty myös istukkaperäisiin raskauskomplikaatioihin, kuten toistuviin keskenmenoihin, sikiökuolemaan ja pre-eklampsiaan. Tämänhetkisen epidemiologisen tiedon perusteella periytyvän tromboositaipumuksen yhteys niihin on kuitenkin selvästi heikompi kuin yhteys laskimotukoksiin, eikä taustalla mahdollisesti olevia patofysiologisia mekanismeja ole voitu osoittaa. Tutkittaessa periytyvää tromboositaipumusta kannattaakin raskauskomplikaatioiden yhteydessä käyttää kriittistä kliinistä harkintaa. Fosfolipidivasta-aineiden tutkimista suositellaan tiettyjen raskauskomplikaatioiden yhteydessä.

**Tromboositaipumus eli trombofilia** tarkoittaa tukostaipumusta eli alttiutta saada laskimo- tai valtimotukoksia. Taipumus voi olla perinnöllinen tai hankinnainen. Tärkeimpiä tunnettuja perinnöllistä tukostaipumusta aiheuttavia hyytymishäiriöitä ovat fysiologisten antikoagulanttien antitrombiinin, proteiini C:n ja proteiini S:n vajaukset, hyytymistekijä V:n geenivirhe FV Leiden (FV G1691A, FV R506Q) ja protrombiinin geenivirhe FII G20210A. Kyseiset poikkeavuudet häiritsevät hyytymiskaskadin tasapainoa ja altistavat erityisesti laskimotukoksille.

Hankinnaiset fosfolipidivasta-aineet ovat autovasta-aineita, jotka kohdistuvat fosfolipidi-proteiini-komplekseihin. Laboratoriossa

kardioliipiinivasta-aineita ja beeta<sub>2</sub>-glykoproteiini I (β<sub>2</sub>GPI) -vasta-aineita. Fosfolipidivasta-aineita voi esiintyä ohimenevästi esimerkiksi infektioiden yhteydessä. Pysyvät fosfolipidivasta-aineet altistavat sekä laskimo- ja valtimotukoksille että raskauskomplikaatioille.

Normaalin raskauden aikana hemostaattinen järjestelmä kohtaa useita haasteita. Implantatioon ja istukan kehittymiseen liittyy vuotovaaraa, ja myöhemmin äidin veren pitäisi pysyä juoksevana huuhtoessaan sikiöperäistä istukkaa matalapaineisissa olosuhteissa. Lopulta istukan irrotessa vuoto pitäisi pystyä tyrehtyttämään äkillisesti (1). Raskauden aikana useiden hyytymistekijöiden pitoisuudet suurenevat, antikoagulanttivaikutus pienenee (proteiini S:n aktiivisuus heikkenee) ja fibrinolyttinen aktiivisuus vähenee. Muutokset palautuvat lähtötasolle muutamien viikkojen kuluessa synnytyksen jälkeen (2). Veritilavuuden lisääntyminen ja hormonaaliset muutokset aiheuttavat laskimoiden laajenemista, ja kasvava kohtu hidastaa laskimopaluuta alaraajoista (3, 4). Raskaus lisääkin laskimotukosvaaran yli viisinkertaiseksi (5).

## Perinnöllinen tromboositaipumus

**FV Leiden** on yleisin tunnettu perinnöllinen tromboositaipumuksen aiheuttaja. Kyseistä mutaatiota esiintyy vain eurooppalaista alkuperää olevilla ihmisillä (3). FV Leidenin esiintyvyys valkoihoisilla on keskimäärin 5 % ja suomalaisväestössä 2–3 % (6, 7). FV Leiden aiheuttaa hyytymistekijä V:n rakenteessa muutoksen, jonka vuoksi proteiini C ei pysty inaktivoimaan sitä normaalisti (APC-resistenssi). FV Leiden lisää laskimotukosvaaran 2–5-kertaiseksi (6).

**Protrombiinin geenivirhe FII G20210A** on toiseksi yleisin perinnöllinen tromboositaipumuksen aiheuttaja. Sen esiintyvyys suomalaisväestössä on noin 1 %, valkoihoisilla



keskimäärin 2–3 % (7, 8). FII G20210A lisää laskimotukosvaaran 2–5-kertaiseksi (6).

**Antitrombiinin, proteiini C:n ja proteiini S:n vajaukset** ovat paljon harvinaisempia (esiintyvyyys alle 0,5 %, antitrombiinin osalta noin 0,02 %), ja niiden taustalla on satoja mutaatioita. Niihin liittyy 5–10-kertainen tukosvaara (6, 8). Vajaukset voidaan jakaa tyyppien 1 ja 2 vajauksiin.

Periytyvien tromboositaipumusten tukoksille altistavat patofysiologiset mekanismit tunnetaan. Sen sijaan ei tunneta tarkasti mekanismeja, joilla ne altistaisivat istukkaperäisille raskauskomplikaatioille (9).

## Fosfolipidivasta-aineoireyhtymä

Fosfolipidivasta-aineoireyhtymän diagnostiset kriteerit täyttyvät, jos potilaalla on ollut kliinisenä komplikaationa verisuonitukos tai raskauskomplikaatio ja jos fosfolipidivasta-ainelöydös on ollut positiivinen kahdessa vähintään 12 viikon välein otetussa näytteessä (TAULUKKO 1) (10).

Tukoksille altis tila syntyy, kun fosfolipidivasta-aineet aktivoivat endoteelisoluja ja monosyyttejä, jolloin vapautuu tromboplastiinia, hyytymiskaskadin tärkeintä aktivoijaa. Fosfolipidivasta-aineet aktivoivat myös verihituleita, jolloin hyytymiskaskadille muodostuu otolliset olosuhteet. Fosfolipidivasta-aineet voivat myös häiritä fysiologisten antikoagulanttien toimintaa ja fibrinolyysiä sekä aktivoida komplementtijärjestelmää (10, 11).

Fosfolipidivasta-aineet voivat aiheuttaa istukkaperäisiä raskauskomplikaatioita useilla mekanismeilla. Yleisen tukostaipumuksen lisäksi ne voivat häiritä istukan luonnollisen antikoagulanttiproteiinin aneksiini A5:n antamaa suojaa trofoblastien pinnalla. Kuitenkin vain pieneltä osalta fosfolipidivasta-aineoireyhtymäpotilaista löytyy merkkejä istukkatrombooseista. Istukkavaurion taustalla voi olla myös fosfolipidivasta-aineiden aiheuttama akuutti tulehduksellinen tila, ja ne voivat estää istukan normaalia muodostumista häiritsemällä trofoblasteja, kohdun limakalvon erilaisumista ja angiogeneesiä (8, 10, 11, 12).

**TAULUKKO 1.** Fosfolipidivasta-aineoireyhtymän kriteerit täyttyvät, jos vähintään yksi laboratorioskriteeri ja vähintään yksi kliininen kriteeri täyttyy (10).

Laboratorioskriteerit
Positiivinen löydös kahdessa vähintään 12 viikon välein otetussa näytteessä
Lupusantikoagulantti
IgG- tai IgM-luokan kardioliipiinivasta-aine
IgG- tai IgM-luokan beeta <sub>2</sub> -glykoproteiini I -vasta-aine
Kliiniset kriteerit
Verisuonitukos missä tahansa kudoksessa tai elimessä
Laskimotukos
Valtimotukos
Pienten suonten tukos
Raskauskomplikaatio
Vähintään yksi selittämätön morfologisesti normaalin sikiön kuolema raskausviikolla 10 tai sen jälkeen
Vähintään yksi morfologisesti normaalin lapsen ennenaikainen synnytys ennen raskausviikkoa 34 vaikean pre-eklampsian tai todennetun istukan vajaatoiminnan seurauksena
Vähintään kolme selittämätöntä peräkkäistä spontaania keskenmenoa ennen kymmenettä raskausviikkoa

**TAULUKKO 2.** Raskauteen liittyvän laskimotukosvaaran arvioitu suuruus naisilla, joilla on todettu tromboositaipumus. Arviot on tehty rajallisen aineiston perusteella, joten absoluuttisen vaaran suuruuteen pitää suhtautua varauksella (9, 13).

Tromboositaipumuksen aiheuttaja	Arvioitu suhteellinen vaara (OR)	Arvioitu absoluuttinen vaara tromboositaipumussuvuissa <sup>1</sup> (% raskauksista)
FV Leiden, heterotsygootti	8	3
FV Leiden, homotsygootti	34	14
FII G20210A, heterotsygootti	7	3
FII G20210A homotsygootti	26	–
Antitrombiinivajaus	5	3
Proteiini C -vajaus	5	2
Proteiini S -vajaus	3	7
Pysyvä lupusantikoagulantti	2–10	–

<sup>1</sup>Tutkimukset on tehty suvuissa, joissa proposituksella eli lähdökillä on todettu tukos ja kyseinen tromboositaipumuksen aiheuttaja.

## Raskauteen liittyvä laskimotukos

**Laskimotukos** on harvinainen raskauskomplikaatio. Vaikka sen esiintyvyys länsimaissa on vain 1:1 000 raskautta, se on kuitenkin suurin äitiyskuolevuuden syy (4, 13). Laskimotukosvaara lisääntyy oleellisesti jo ensimmäisellä raskauskolmanneksella ja on suhteellisesti suurin lapsivuodeaikana (2, 4).

**TAULUKOSSA 2** on arvioita tromboositaipumusten raskauteen liittyvästä laskimotukosvaarasta. Tromboositaipumuksen kantajien laskimotukosvaara on suurempi niissä suvuissa, joissa on esiintynyt laskimotukoksia kuin suvuissa, joissa tukoksia ei ole esiintynyt (9). Suomalaisessa raskaana olevien naisten aineistossa (34 tapausta, 641 verrokkaa) FV Leiden liittyi 11-kertaiseen laskimotukosvaaraan. Erityisen suuri laskimotukosvaara oli naisilla, joilla FV Leiden yhdistyi ylipainoon tai yli 35 vuoden ikään (7).

Laskimotukoksen syntymiseen tarvitaan monta samanaikaista vaaratekijää (6). Raskauteen liittyvän laskimotukoksen vaaratekijöitä on lueteltu **TAULUKOSSA 3**. Laskimotukosvaara olisi hyvä arvioida alkuraskauden aikana ja uudelleen viimeistään synnytyksen yhteydessä (5, 14). Suositukset vaihtelevat, mutta yleensä tukostaipumustutkimukset ovat aiheellisia, jos naisella itsellään on ollut aikaisempi laskimotukos, jos suvussa on esiintynyt runsaasti laskimotukoksia tai jos ensimmäisen asteen sukulaisella on todettu tromboositaipumus (3, 14, 15, 16). Periytyvä ja hankinnainen tukostaipumus tutkitaan yleensä samanaikaisesti. Kaikkia periytyviä tromboositaipumuksia ei vielä tunneta, joten negatiiviset tulokset eivät sulje pois periytyvän tukostaipumuksen mahdollisuutta.

Laskimotukoksen sairastaneilla raskauden aikaisen tukosprofylaksin tarve täyttyy usein ilman tukostaipumustutkimuksiakin (15). Tromboositaipumuksen toteaminen voi kuitenkin joskus vaikuttaa profylaksipäätökseen ilman aikaisempaa laskimotukostakin, ainakin jos kyseessä on homotsygoottinen FV Leiden tai FII G20210A, antitrombiinivajaus tai fosfolipidivasta-aineoireyhtymä (2, 3, 9, 16). Kun tukosvaara on suuri, pitäisi tukosprofylaksi raskauden aikana aloittaa mahdollisim-

**TAULUKKO 3.** Raskauteen liittyvän laskimotukoksen vaaratekijöitä (14).

### Pysyviä vaaratekijöitä

Aikaisempi laskimotukos  
Periytyvä tromboositaipumus  
Pysyvä fosfolipidivasta-aine  
Krooninen sairaus (esim. sydän- tai keuhkosairaus, LED)  
Tulehdukselliset tilat (esim. tulehduksellinen suolistosairaus)  
Nefroottinen oireyhtymä  
Suonensisäisten huumeiden käyttäminen  
Vähintään 35 vuoden ikä  
Ylipaino (BMI vähintään 30 kg/m<sup>2</sup>)  
Vähintään 3 aikaisempaa synnytystä  
Tupakointi  
Vaikeat oireiset suonikohjut

### Uusia tai ohimeneviä vaaratekijöitä

Monisikiöraskaus  
Pre-eklampsia  
Keisarileikkaus  
Synnytyksen jälkeinen vähintään 1 000 ml:n verenvuoto  
Leikkaus  
Hyperemeeesi  
Keinoalkuinen hedelmöitys  
Munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymä  
Vähintään 3 vrk:n vuodelepo  
Yleisinfektio  
Haavainfektio  
Yli 4 tunnin matkustus

LED = lupus erythematosus disseminatus

man aikaisin ja jatkaa sitä lapsivuodeaikana vähintään samantasoisena (3).

Oireettomien tromboositaipumuksen kantajien tukosvaarasta ole riittävästi tietoa, joten raskaudenaikaisista profylaksisuosituksista ei ole yksimielisyyttä (**TAULUKKO 4**). Kliinistä harkintaa pitääkin käyttää yksilöllisesti kaikki laskimotukoksen vaaratekijät huomioiden (5). Suomalaisissa Käypä hoito -suosituksessa profylaksia suositellaan aloitettavaksi raskauden loppupuolella ja jatkettavaksi kuusi viikkoa synnytyksen jälkeen (17).

## Istukkaperäiset raskauskomplikaatiot

Istukkaperäisinä raskauskomplikaatioina voidaan pitää esimerkiksi toistuvia keskenmenoja, sikiökuolemaa, pre-eklampsiaa ja sikiön kasvuhidastumaa. Hemostaattisen järjestelmän, angiogeneesin, alkiokehityksen ja raskauteen liittyvän inflammaation välillä vallitsee vuorovaikutus, jota ei kuitenkaan vielä ymmärretä täydellisesti (1). Tromboositaipumuksen liittymistä istukkaperäisiin raskauskomplikaatioihin on tutkittu paljon, joskin vain osa tutkimuksista täyttää nykyiset kriittisen arvioinnin vaatimukset.

**Toistuvat keskenmenot.** Keskenmeno on yleinen raskauskomplikaatio, joka liittyy jopa 15 %:iin todetuista raskauksista. Toistuvan keskenmenon yleisyys on kuitenkin selvästi pienempi: vähintään kolmen keskenmenon yleisyys on vain noin 1 % ja vähintään kahden 5 % (8). Tutkimusten vertailukelpoisuutta ja tulkintaa vaikeuttaa toistuvan keskenmenon määritelmien vaihtelu sekä lukumäärän että ajankohdan osalta. Systemaattisen katsauksen perusteella FV Leiden (OR eli kerroinsuhde  $\approx 2$ ), FII G20120A (OR  $\approx 2,5$ ) ja kardioliipiinivasta-aineet (OR  $\approx 5$ ) liittyvät toistuviin ensimmäisen raskauskolmanneksen keskenmenoihin (18). Näyttöä löytyy kuitenkin myös siitä, että FV Leiden voisi helpottaa implantaatiota (8). Muiden tromboositaipumuksen aiheuttajien yhteyttä toistuviin keskenmenoihin on tutkittu riittämättömästi (18).

Kahdessa satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessa (SPIN, ALIFE) raskauden aikainen antikoagulaatiohoito joko pelkällä asetyylisalisyylihapolla (ASA) tai pienimolekyylisellä hepariinilla (LMWH) ja ASA:lla ei lumelääkitykseen verrattuna lisännyt lasten elävänä syntymisen todennäköisyyttä niillä naisilla, joilla oli ollut vähintään kaksi keskenmenoa (19). Tutkimuksissa ei pystytty analysoimaan tromboositaipumuksen kantajia. Satunnaistetussa HABENOX-tutkimuksessa kriteerit olivat tiukemmat (19). Tutkimukseen hyväksyttiin naisia, joilla oli ollut vähintään kolme ensimmäisen raskauskolmanneksen keskenmenoa, vähintään kaksi toisen raskauskolmanneksen keskenmenoa tai vähintään yksi

sikiökuolema raskausviikon 24 jälkeen sekä vähintään yksi alkuraskauden keskenmeno. Tässäkään tutkimuksessa lasten elävänä syntymisen todennäköisyys ei eronnut tilastollisesti eri interventiorhyhmissä (LMWH- ja lumelääkitys tai LMWH ja ASA tai vain ASA) eikä tromboositaipumusryhmän ala-analyysissä. Alaryhmässä, jossa keskenmenoja oli ollut vähintään neljä, raskauden ennuste oli LMWH- ja lumelääkityillä hieman parempi kuin ASA-lääkityillä (RR eli riskisuhde = 1,7).

Tuoreessa etenevässä seurantatutkimuksessa (The Nimes Obstetrician and Hematologists Antiphospholipid Syndrome Study, NOH-APS) seurattiin naisia, joilla oli ollut kolme peräkkäistä selittämätöntä keskenmenoa ennen kymmenettä raskausviikkoa (tromboositaipumusryhmässä 93 naista, joilla FV Leiden tai FII G20210A; fosfolipidivasta-aineoireyhtymäryhmässä 206 naista, joilla pysyvä fosfolipidivasta-aine ja verrokkiryhmässä 483 naista ilman näitä löydöksiä) (20, 21). Fosfolipidivasta-aineoireyhtymäryhmässä kaikilla oli ASA-profylaksi ennen raskautta ja lisäksi LMWH-profylaksi koko raskauden ajan. Tromboositaipumus- ja verrokkiryhmissä ei käytetty profylaksia. Seuraavassa raskaudessa elävänä syntyneiden lasten määrät eivät eronneet ryhmien välillä (tromboositaipumusryhmä 77 %, fosfolipidivasta-aineoireyhtymäryhmä 74 % ja verrokkiryhmä 79 %). Tuoreessa systemaattisessa satunnaistettujen kontrolloitujen tutkimusten meta-analyysissä LMWH-profylaksi ei ennen 20. raskausviikkoa vähentänyt keskenmenoja naisilla, joilla oli ollut aikaisempia raskauskomplikaatioita (25 %:lla tutkittavista oli tromboositaipumus) (22).

LMWH-profylaksista ei ole osoitettu olevan kiistatonta hyötyä naisille, joilla on ollut toistuvia keskenmenoja. Tuoreimmissa kansainvälisissä suosituksissa periytyvän tromboositaipumuksen tutkimista ei suositella toistuvien keskenmenojen yhteydessä (3, 13). Sen sijaan suositellaan fosfolipidivasta-aineiden tutkimista ja raskaudenaikaista profylaksia (LMWH ja ASA) naisilla, joilla todetaan fosfolipidivasta-aineoireyhtymä (9, 16).

**Sikiökuolemaks**i määritellään Suomessa raskausviikolla 22 + 0 tai sen jälkeen (tai yli 500 g 1703

**TAULUKKO 4.** Tuoreimpia laskimotukosprofylaksiin liittyviä kansainvälisiä suosituksia sekä Käypä hoito -suositus vuodelta 2010.

Profylaksi raskauden aikana ja kuuden viikon ajan synnytyksen jälkeen	Profylaksi kuuden viikon ajan synnytyksen jälkeen	Ei lääkkeellistä profylaksia (kliininen seuranta)
<b>American College of Chest Physicians (ACCP) Evidence-based Clinical Practice Guidelines 2012 (9)</b>		
Yksi aikaisempi spontaani tai ehkäisytabletteihin tai raskauteen liittyvä laskimotukos Vähintään 2 aikaisempaa laskimotukosta Homotsygoottinen FV Leiden tai FII G20210A ja laskimotukos ensimmäisen asteen sukulaisella	Yksi aikaisempi laskimotukos, joka on liittynyt merkittävään ei-hormonaaliseen ohimenevään vaaratekijään Periytyvä tromboositaipumus, ei aikaisempaa laskimotukosta, laskimotukos ensimmäisen asteen sukulaisella Homotsygoottinen FV Leiden tai FII G20210A ilman laskimotukosta itsellä tai ensimmäisen asteen sukulaisella	Normaali väestö Laskimotukos ensimmäisen asteen sukulaisella Heterotsygoottinen FV Leiden tai FII G20210A (tai muu tromboositaipumuksen aiheuttaja) ilman laskimotukosta itsellä tai ensimmäisen asteen sukulaisella
<b>American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) Practice Bulletin no 138, 2013 (3)</b>		
Pieni tromboositaipumusriski <sup>1</sup> ja yksi aikaisempi laskimotukos Suuri tromboositaipumusriski <sup>2</sup> ja yksi aikaisempi laskimotukos tai tukos ensimmäisen asteen sukulaisella Ei tromboositaipumusta, yksi aikaisempi estrogeeniin tai raskauteen liittynyt laskimotukos Ei tromboositaipumusta, yksi aikaisempi spontaani laskimotukos Tromboositaipumus tai ei tromboositaipumusta mutta vähintään 2 aikaisempaa laskimotukosta	Pieni tromboositaipumusriski <sup>1</sup> ilman aikaisempaa laskimotukosta, mutta muita tukoksen vaaratekijöitä Pieni tromboositaipumusriski <sup>1</sup> ja tukos ensimmäisen asteen sukulaisella Suuri tromboositaipumusriski <sup>2</sup> ilman aikaisempaa laskimotukosta Ei tromboositaipumusta, yksi aikaisempi ei-hormonaaliseen ohimenevään vaaratekijään liittynyt laskimotukos	Pieni tromboositaipumusriski <sup>1</sup> ilman aikaisempaa laskimotukosta
<b>American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) Practice Bulletin no 132, 2012 (16)</b>		
Fosfolipidivasta-aineoireyhtymä ja aikaisempi tukos	Fosfolipidivasta-aineoireyhtymä ilman aikaisempaa tukosta (profylaksia voi harkita myös raskauden aikana)	
<b>Laskimotukos ja keuhkoembolia: Käypä hoito -suositus 2010 (17)</b>		
Antitrombiinivajaus Yksi aikaisempi tukos ja tromboositaipumus Aikaisempi idiopaattinen laskimotukos	Yksi aikaisempi ohimenevään vaaratekijään liittynyt laskimotukos Tromboositaipumus ilman sairastettua laskimotukosta: profylaksin aloittaminen jo raskauden loppupuolella	

<sup>1</sup>Pieni tromboositaipumusriski: heterotsygoottinen FV Leiden tai FII G20210A, proteiini C -vajaus, proteiini S -vajaus

<sup>2</sup>Suuri tromboositaipumusriski: homotsygoottinen FV Leiden tai FII G20210A, antitrombiinivajaus

1704 painava) kuolleena syntynyt sikiö. Sikiökuolleisuus on Suomessa yksi maailman pienimmistä, viime vuosina alle 0,3 % syntyneistä (23).

Takautuvien tapaus-verrokkitutkimusten meta-analyysissä periytyvän tromboositaipumuksen (FV Leiden: OR ≈ 2, FII G20210A:

OR  $\approx$  3, proteiini S -vaja: OR  $\approx$  20) ja sikiökuoleman välillä on todettu yhteys (18). Kahdesta etenevästä tutkimuksesta toisessa FV Leiden liittyi kerroinsuhteella 9 sikiökuolemavaaraan, mutta FII G20210A ei, toisessa FII G20210A liittyi lisääntyneeseen vaaraan (OR  $\approx$  3), mutta FV Leiden ei (24, 25). Suomalaisessa aineistossa (44 tapausta, 776 verrokkia) FV Leiden liittyi 4-kertaiseen selittämättömään sikiökuolemavaaraan, FII G20210A ei (7).

Fosfolipidivasta-aineista tehdyssä meta-analyysissä fosfolipidivasta-aineet liittyivät suurentuneeseen sikiökuoleman vaaraan raskausviikolla 10 tai sitä ennen (OR 4–10) (26). Kaikissa tutkimuksissa yhteys ei ole ollut tilastollisesti merkitsevä (25).

NOH-APS-tutkimuksessa seurattiin myös naisia, joilla oli ollut yksi selittämätön morfologisesti normaalin sikiön kuolema raskausviikolla 10 tai sen jälkeen (20, 21). Tromboositaipumusryhmän naiset saivat raskauden ajan LMWH-profylaksia. Fosfolipidivasta-aineoireyhtymäryhmässä kaikilla oli ASA-profylaksi ennen raskautta ja lisäksi LMWH-profylaksi raskauden ajan. Verrokkiryhmässä ei ollut profylaksia. Sekä tromboositaipumusta fosfolipidivasta-aineoireyhtymäryhmässä seuraavan raskauden ennuste oli parempi kuin verrokeilla: elävänä syntyneiden lasten määrät olivat ryhmittäin 70 %, 67 % ja 50 %. Meta-analyysissä LMWH-profylaksi näytti vähentävän raskausviikon 20 jälkeen tapahtuvia sikiökuolemia naisilla, joilla oli ollut aikaisempia raskauskomplikaatioita, mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä (1,9 % vs 5,3 %) (22).

Näyttö periytyvän tromboositaipumuksen liittymisestä sikiökuolemaan ja LMWH-profylaksista on edelleen puutteellista, mutta on mahdollista, että kantajat saattaisivat joissain tilanteissa hyötyä profylaksista (20). Fosfolipidivasta-aineet lisäävät todennäköisesti sikiökuolemavaaraa ja ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) suosittelee niiden tutkimista sikiökuoleman yhteydessä (16).

**Pre-eklampsia** eli raskausviikon 20 jälkeen ilmaantunut korkea verenpaine ja proteinuria todetaan 2–8 %:ssa raskauksista. Pre-eklamp-

sian etiologia on edelleen epäselvä, mutta oireyhtymä pohjautuneeseen istukan varhaisen kehityksen poikkeavuuteen. Hemostaattinen järjestelmä on pre-eklampsiaa vielä aktivoituneempi kuin normaalissa raskaudessa, ja myös verihäiriöt ovat aktivoituneet, mikä saattaa selittää ASA:sta saatua hyötyä taudin ehkäisyssä (1, 27).

Aikaisimmista tutkimuksista tehdyssä meta-analyysissä heterotsygoottinen FV Leiden ja FII G20212A sekä kardiolipinivasta-aineet liittyivät vähän suurentuneeseen pre-eklampsiaavaaraan (OR 2–3), mutta etenevien kohorttitutkimusten meta-analyysissä yhteyttä ei todettu (18, 26). Suuressa ruotsalaisessa etenevässä tutkimuksessa FV Leidenin kantajilla ei esiintynyt pre-eklampsiaa enempää kuin sitä kantamattomilla (28). Suomalaisissa aineistoissakaan FV Leiden ei liittynyt merkitsevästi suurentuneeseen pre-eklampsiaavaaraan (7, 29). Tanskalaisessa väestöpohjaisessa aineistossa FV Leiden liittyi vain hieman suurentuneeseen vaikeaan pre-eklampsian vaaraan (OR 1,6), FII G20210A ei (26). Fosfolipidivasta-aineita käsittelevässä meta-analyysissä tulokset olivat ristiriitaisia, eikä lopullisia päätelmiä fosfolipidivasta-aineiden liittymisestä pre-eklampsiaan voida tehdä (26).

Epidemiologinen tieto viittaa siis korkeintaan heikkoon yhteyteen tromboositaipumuksen ja pre-eklampsian välillä. Mahdollisia patofysiologisia mekanismeja ei ole tutkittu riittävästi, eikä vähäisissä histopatologisissa tutkimuksissakaan ole havaittu yhteyttä tukevia löydöksiä (1). Pienessä satunnaistetussa tutkimuksessa (FRUIT-RCT) periytyvää tromboositaipumusta kantavilla naisilla ASA- ja LMWH-profylaksi näytti vähentävän pre-eklampsian uusiutumista ennen raskausviikkoa 34 pelkkään ASA-profylaksiin verrattuna (26). Myös meta-analyysissä LMWH näytti vähentävän vaikean tai varhaisen pre-eklampsian esiintymistä, mutta analyysissä ei eroteltu tromboositaipumuksen kantajia (22). ACOG ei suosittele tukostaipumustutkimuksia pre-eklampsian yhteydessä (3, 16).

**Sikiön kasvuhidastuman** määritelmänä pidetään yleensä vastasyntyneen syntymäpainoa, joka on alle 10 prosenttiä tai keski-



## YDINASIAT

- ▶▶ Periytyvä tromboositaipumus lisää etupäässä laskimotukosvaaraa.
- ▶▶ Fosfolipidivasta-aineoireyhtymä liittyy sekä verisuonitukoksiin että raskauskomplikaatioihin.
- ▶▶ Periytyvän tromboositaipumuksen valikoimattomaan tutkimiseen ei ole vankkoja perusteita naisilla, joilla on ollut raskauskomplikaatioita.
- ▶▶ Suurin osa tromboositaipumusta kantavien naisten raskauksista sujuu ilman komplikaatioita.

hajontaan (SD) nähden alle  $-2$ , kun sukupuoli ja raskauden kesto otetaan huomioon. Sikiön kasvuhidastuman taustalla on lukuisia syitä.

Aikaisimmissa meta-analyysissä FV Leiden ja FII G20210A liittyivät vähän suurentuneeseen kasvuhidastumavaaraan (OR  $\approx 2$ ) lähinnä vain metodologisesti heikommissa ja varhaisemmissa tutkimuksissa, mikä viittaa julkaisemisharhaan (30). Etenevien kohorttitutkimusten meta-analyysissä FV Leiden ja FII G20210A eivät liittyneet sikiön kasvuhidastumavaaraan (26). Tanskalaisessa väestöpohjaisessa aineistossa FV Leiden liittyi vain hieman suurentuneeseen vaaraan (OR 1,4), FII G20120A ei (26). Fosfolipidivasta-aineita käsittelevässä meta-analyysissä tulokset olivat ristiriitaisia, eikä lopullisia päätelmiä fosfolipidivasta-aineiden liittymisestä sikiön kasvuhidastumaan voida tehdä (26).

Epidemiologisen tiedon perusteella tromboositaipumus liittyy korkeintaan hieman suurentuneeseen sikiön kasvuhidastumavaaraan. Meta-analyysissä LMWH näytti vähentävän sikiön kasvuhidastuman esiintymistä, mutta analyysissä ei eroteltu tromboositaipumuksen kantajia (22). ACOG ei suosittele tukostaipumustutkimuksia sikiön kasvuhidastuman tai istukan vajaatoiminnan yhteydessä (3, 16).

### Lopuksi

Tromboositaipumuksen tukoksille altistavat mekanismit tunnetaan. Oireettomien kanta-

jien todellisesta raskauteen liittyvästä tukosvaarasta ei kuitenkaan ole riittävästi tietoa, minkä vuoksi profylaksisuosituksista ei ole yksimielisyyttä. Tukosvaaran arviointi ja päätökset profylaksin aloittamisesta ja kestoista pitää tehdä yksilöllisesti kaikki vaaratekijät huomioiden myös niillä potilailla, joilla on tromboositaipumus.

Kokonaisuudessaan tromboositaipumuksen ja istukkaperäisten raskauskomplikaatioiden välinen yhteys on oleellisesti pienempi kuin tromboositaipumuksen ja laskimotukosten välinen yhteys. Yleisimmistäkin tromboositaipumuksen aiheuttajista (FV Leiden, FII G20210A, fosfolipidivasta-aineet) tehdyt tutkimukset ovat laadullisesti ja tapausmääriltään riittämättömiä lopullisten päätelmien tekemiseen, eikä patofysiologisia mekanismeja ole periytyvän tromboositaipumuksen osalta voitu vielä varmasti osoittaa. Suurin osa tromboositaipumusta kantavien naisten raskauksista sujuu ilman komplikaatioita.

Vaikka on viitteitä, että LMWH voisi vähentää joidenkin vaikeiden istukkaperäisten komplikaatioiden uusiutumista, näyttö ei ole kiistatonta (22). LMWH:n vaikutus voi perustua sekä antikoagulaatioon että tulehdusta ehkäisevään ja antiapoptoottiseen vaikutukseen (12). Vaikka LMWH-hoito on yleensä turvallista, sen harvinaisina komplikaatioina voi esiintyä hepariinin indusoimaa trombosytopeniaa tai vuoto-oireita. Lisäksi hoito on kallista, siihen liittyy usein kivuliaita paikallisreaktioita ja se asettaa haasteita synnytyksen yhteydessä. Kun tromboositaipumuksen tutkimista ja LMWH-profylaksia harkitaan yksilöllisesti istukkaperäisten komplikaatioiden yhteydessä, on hyvä tiedostaa, että ainakaan toistaiseksi käytännön tueksi ei löydy vankkaa tutkimusnäyttöä. Harvinaisimpien komplikaatioiden ja tromboositaipumuksen aiheuttajien osalta kiistattoman näytön saaminen voi olla jopa mahdotonta. Edelleen tarvitaan laadukkaita tutkimuksia antamaan lisävalaistusta siihen, onko LMWH:sta hyötyä vaikeiden raskauskomplikaatioiden ennaltaehkäisyssä – ja missä potilasryhmissä. ■

## KIRJALLISUUTTA

1. Ismail SK, Higgins JR. Hemostasis in pre-eclampsia. *Semin Thromb Hemost* 2011;37:111–7.
2. Jacobsen AF, Sandset PM. Venous thromboembolism associated with pregnancy and hormonal therapy. *Best Pract Res Clin Haematol* 2012;25:319–32.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists Women's Health Care Physicians. ACOG Practice Bulletin No. 138: Inherited thrombophilias in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013;122:706–17.
4. Lussana F, Coppens M, Cattaneo M, Middeldorp S. Pregnancy-related venous thromboembolism: risk and the effect of thromboprophylaxis. *Thromb Res* 2012; 129:673–80.
5. Kaaja R. Laskimotukoksen ehkäisy ja hoito raskauden aikana. *Suom Lääkäril* 2012;67:2138–42.
6. Rosendaal FR, Reitsma PH. Genetics of venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2009;7(Suppl 1):301–4.
7. Hiltunen L. Factor V Leiden as risk factor for pregnancy complications. Epidemiological study of Finnish women. Väitöskirja. Helsingin yliopisto 2011.
8. Bennett SA, Bagot CN, Arya R. Pregnancy loss and thrombophilia: the elusive link. *Br J Haematol* 2012;157:529–42.
9. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, ym. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e691S–736S.
10. Danza A, Ruiz-Irastorza G, Khamashta M. Antiphospholipid syndrome in obstetrics. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2012;26:65–76.
11. Willis R, Harris EN, Pierangeli SS. Pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2012; 38:305–21.
12. Marchetti T, Cohen M, de Moerloose P. Obstetrical antiphospholipid syndrome: from the pathogenesis to the clinical and therapeutic implications. *Clin Dev Immunol* 2013;2013:159124.
13. Middeldorp S. Thrombosis in women: what are the knowledge gaps in 2013? *J Thromb Haemost* 2013;11(Suppl 1):180–91.
14. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium: Green-top Guideline No. 37a. RCOG Guidelines 2009.
15. Baglin T, Gray E, Greaves M, ym. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 2010; 149:209–20.
16. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics, American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 132: Antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol* 2012;120:1514–21.
17. Laskimotukos ja keuhkoembolia [verkkodokumentti]. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kardiologisen Seuran asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2010 [päivitetty 28.6.2010]. [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi).
18. Robertson L, Wu O, Langhorne P, ym. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol* 2006;132:171–96.
19. Visser J, Ulander VM, Helmerhorst FM, ym. Thromboprophylaxis for recurrent miscarriage in women with or without thrombophilia. HABENOX: a randomised multicentre trial. *Thromb Haemost* 2011; 105:295–301.
20. Bouvier S, Cochery-Nouvellon E, Lavigne-Lissalde G, ym. Comparative incidence of pregnancy outcomes in thrombophilia-positive women from the NOH-APS observational study. *Blood* 2014; 123:414–21.
21. Bouvier S, Cochery-Nouvellon E, Lavigne-Lissalde G, ym. Comparative incidence of pregnancy outcomes in treated obstetrical antiphospholipid syndrome: the NOH-APS observational study. *Blood* 2014;123:404–13.
22. Rodger MA, Carrier M, Le Gal G, ym. Meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent recurrent placenta-mediated pregnancy complications. *Blood* 2014;123:822–8.
23. Terveyden ja hyvinvoinnin laitos. Perinataalitalasto – synnyttäjät, synnytykset ja vastasyntyneet 2012 [verkkodokumentti]. THL Tilastoraportti 2013. [www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/110498/Tr24\\_13.pdf?sequence=4](http://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/110498/Tr24_13.pdf?sequence=4)
24. Said JM, Higgins JR, Moses EK, ym. Inherited thrombophilia polymorphisms and pregnancy outcomes in nulliparous women. *Obstet Gynecol* 2010;115:5–13.
25. Monari F, Alberico S, Avagliano L, ym. Relation between maternal thrombophilia and stillbirth according to causes/associated conditions of death. *Early Hum Dev* 2012;88:251–4.
26. Rodger MA. An update on thrombophilia and placenta mediated pregnancy complications: what should we tell our patients? *Thromb Res* 2013;131:S25–7.
27. Villa P, Kajantie E, Laivuori H. Asetyylihapo ja pre-eklampsian ehkäisy. *Duodecim* 2014;130:243–50.
28. Kjellberg U, van Rooijen M, Bremme K, Hellgren M. Factor V Leiden mutation and pregnancy-related complications. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:469.e1–8.
29. Faisel F, Romppanen EL, Hiltunen M, ym. Susceptibility to pre-eclampsia in Finnish women is associated with R485K polymorphism in the factor V gene, not with Leiden mutation. *Eur J Hum Genet* 2004;12:187–91.
30. Facco F, You W, Grobman W. Genetic thrombophilias and intrauterine growth restriction: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2009;113:1206–16.

**LEENA HILTUNEN, LT, asiantuntijalääkäri**  
Suomen Punaisen Ristin Veripalvelu

**JUKKA UOTILA, dosentti, osastonyliääkäri**  
Tampereen yliopistollinen sairaala, naistentautien ja synnytysten vastuualue

## SIDONNAISUDET

**Leena Hiltunen:** Luentopalkkio (Octapharma), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Octapharma)  
**Jukka Uotila:** Ei sidonnaisuuksia

## Summary

### Thrombophilia and pregnancy

Owing to the physiologic changes associated with pregnancy there is a considerably elevated risk of thrombosis during pregnancy and immediately after childbirth. Familial or acquired thrombophilia, i.e. tendency for thrombosis, increases the risk of pregnancy-related thrombosis. Recommendations for the prevention of pregnancy-related venous thromboses are not uniform – the risk of thrombosis must thus be evaluated on an individual basis. Critical clinical consideration should be undertaken when exploring familial thrombophilia in connection with pregnancy complications. Investigation of antiphospholipid antibodies is recommended in connection with certain pregnancy complications.