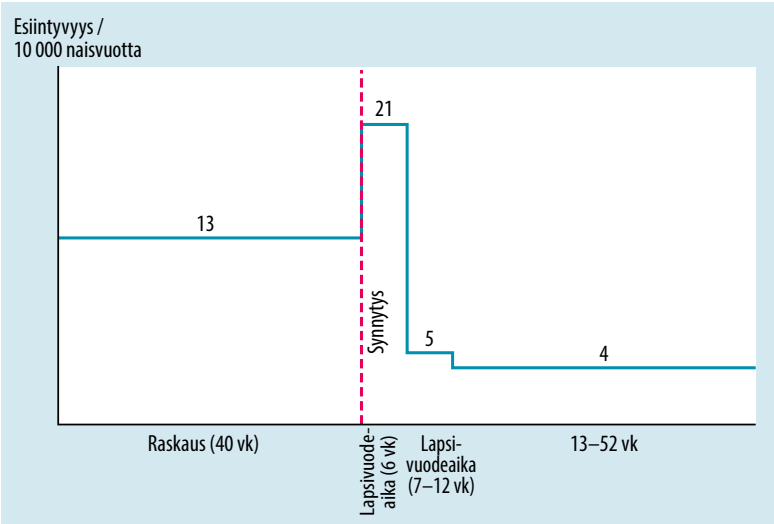
Päivi Galambosi, Veli-Matti Ulander ja Risto Kaaja

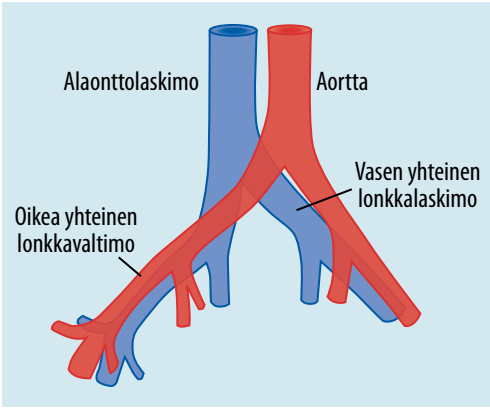
Raskaus ja laskimotukos

Raskaudenaikainen riski sairastua laskimotromboemboliaan on 5–10-kertainen, ja se suurenee lapsivuodeaikana 15–35-kertaiseksi verrattuna niihin, jotka eivät ole raskaana. Tähän liittyvä keuhkoembolia on Suomessa yleisin äitikuolleisuuden syy. Niiden, jotka ovat sairastaneet aiemmin laskimotromboembolian, tukosriski on suurin – etenkin, jos aiempaan tukokseen on liittynyt estrogeenialtistus. Keuhkoembolia voidaan diagnosoida raskaudenkin aikana keuhkovaltimoiden TT-angiografian avulla. Raskaudenaikainen laskimotromboembolia hoidetaan pienimolekyylisellä hepariinilla, jonka aiheuttama vuotoriski on vähäinen. Mahdollisen tukosprofylaksin tarve tulee arvioida raskauden alkaessa, jos nainen on aiemmin sairastanut laskimotromboembolian, hänellä on todettu tukostaipumus tai hänen ensimmäisen asteen sukulaisellaan on ollut laskimotromboembolia tai tukostaipumus.

Keuhkoembolia on Suomessa yleisin äitikuolleisuuden syy, joka aiheuttaa joka kolmannen äitikuoleman (1). Laskimotromboembolioita esiintyy kaikissa raskauden vaiheissa, ja niiden esiintyvyys on 0,5–2,2/1 000 raskautta (2–4). **KUVASSA 1** esitetään raskaudenaikaisten ja synnytyksenjälkeisten laskimotromboembolioiden esiintyvyys (5–7). Raskaudenaikainen riski sairastua on 5–10-kertainen ja suurenee lapsivuodeaikana jopa 15–35-kertaiseksi verrattuna ei-raskaana oleviin naisiin, jotka ovat hedelmällisessä iässä (2). Riski sairastua laskimotromboemboliaan on suurin ensimmäisellä viikolla synnytyksen jälkeen (8). Se pienenee kahdentoista seuraavan synnytyksenjälkeisen viikon aikana siten,



KUVA 1. Laskimotromboembolian esiintyvyys raskauden aikana 10 000:ta naisvuotta kohden, lapsivuodeaikana ja naisilla, jotka eivät ole raskaana (5–7).



KUVA 2. May–Thurnerin anatomia.

että se on kymmenkertainen ei-synnyttäneeseen naiseen verrattuna kuuteen viikkoon asti ja kaksinkertainen 7–12 viikkoa synnytyksestä (5,9). Omassa tutkimuksessamme laskimotromboembolian riski oli jopa 37-kertainen ensimmäisellä viikolla synnytyksen jälkeen, minkä jälkeen se säilyi kaksinkertaisena lähes puoli vuotta synnytyksen jälkeen (9).

Tukostaipumus lisääntyy raskauden aikana

Estrogeenin määrän lisääntyminen lisää hyytymistekijäsynteesiä siten, että von Willebrandin tekijän sekä hyytymistekijöiden V ja VIII pitoisuudet lisääntyvät raskauden aikana. Trombiinin aktiivisuus ja sitä kautta fibriinin määrä lisääntyy. Samaan aikaan luonnollinen antikoagulaatio heikkenee proteiini S:n määrän vähenemisen ja aktivoituneen proteiini C:n resistenssin lisääntyessä. Fibrinolyysi vähenee raskauden aikana. Nämä kaikki muutokset johtavat raskausajan trombofiliaan, jonka tärkeänä tehtävänä on vahvistaa hemostaasia synnytyksen yhteydessä (10).

Progesteronin aikaansaama laskimoiden laajeneminen yhdessä kasvavan kohdun ja vähentyneen fyysisen aktiivisuuden kanssa aiheuttavat laskimoveren tungoksen. Laskimoveren tungosta lisää vielä kasvavan kohdun aiheuttama vasemman yhteisen lonkkalaskimon puristuminen oikean yhteisen lonkkavaltimon alle näiden risteämiskohdassa, mikä hidastaa vasemman alaraajan laskimopaluuta (11). Tämä niin kutsuttu May–Thurnerin anatomia esitetään **KUVASSA 2**.

Laskimotromboemboliat raskauden aikana

Laskimotromboembolioista 75–80 % on syviä laskimotukoksia, jotka painottuvat vasempaan alaraajaan. Loput 20–25 % tapauksista ovat keuhkoembolioita (12). Toisin kuin eiraskaana olevilla potilailla, raskaudenaikaiselle laskimotromboembolialle tyypillistä on sen proksimaalinen esiintyminen lonkka- tai reisilaskimossa 70 %:ssa tapauksista. Vain noin 6 % laskimotromboembolioista esiintyy pohkeen alueella (13).

Vaikka yläraajan laskimotukos on harvinainen, se voi liittyä koeputkihedelmöityshoidolla aikaansaatuun raskauteen, etenkin jos raskauden alussa on esiintynyt munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymä. Tällöin tukos sijaitsee yleisimmin kaula- tai solislaskimossa (14).

Sinustromboosi on harvinainen (1,3/100 000/vuosi länsimaissa), mutta senkin esiintyvyys lisääntyy raskauden yhteydessä siten, että tapauksia todetaan 9/100 000 raskautta (15). Sinustromboosi aiheuttaa noin kolmasosan raskaudenaikaisista aivohalvauksista. Koska kuvantamistutkimusten, etenkin pään magneettikuvauksen käyttö akuutin päänsäryn ja kouristusten diagnostiikassa on lisääntynyt, sinustrombooseja diagnosoidaan aiempaa enemmän.

Muut raskaudenaikaista tukosriskiä lisäävät tekijät

TAULUKOSSA 1 esitetään raskaudenaikaisen tukoksen riskiä lisäävät tekijät. Tukosriski on suurin niillä, jotka ovat sairastaneet aiemmin laskimotromboembolian. Se lisää raskaudenaikaisen uusintatukoksen riskin 3–4-kertaiseksi verrattuna niihin, jotka eivät ole sairastaneet tukosta aiemmin. Peräti 15–25 % raskaudenaikaisista laskimotromboembolioista onkin uusintatukoksia. Aiempaan laskimotromboemboliaan altistaneet tekijät vaikuttavat merkittävästi riskin suuruuteen. Ohimeneviin riskitekijöihin

(vamma, kirurgia tai yli neljän tunnin paikallaan istuminen, esimerkiksi lentomatkustaminen) liittynyt aiempi laskimotromboembolia lisää uusintatapahtuman riskiä vain vähän.

Jos aiempaan tukokseen on sen sijaan liittynyt estrogeenialtistus (aiempi raskaus tai yhdistelmäehkäisy), on uusintatukoksen riski merkittävä, seuraavien raskauksien yhteydessä arviolta noin 10 %. Mikäli aiempi tukos ei ole selitettävissä millään riskitekijällä, on uusintatukoksen riski kuitenkin suurentunut verrattuna niihin, joiden tukoksen taustalla oli ohimenevä riskitekijä. Positiivisen sukuanamneesinkin on todettu lisäävän raskaudenaikaisen embolian riskiä (16).

Tukostaipumus aiheuttaa muutoksia hyytymistekijöihin ja altistaa laskimotromboembolioille. Perinnöllinen tai hankinnainen tukostaipumus todetaan myöhemmin jopa 20–50 %:lla laskimotromboembolian sairastaneista (17). Valkoihoisessa väestössä yleisin tukostaipumus on hyytymistekijä V -geenin mutaatio (FV Leiden), joka aiheuttaa resistenssin aktivoituneelle proteiini C:lle. Tämä mutaatio todetaan noin 2–3 %:lla suomalaisista (18). Protrombiinigeenin mutaatio lisää puolestaan trombiinintuotantoa, ja sen esiintyvyys valkoihoisessa väestössä on noin 2 %. Tukosriskiä eniten lisäävänä tukostaipumuksena pidetään harvinaista antitrombiinin perinnöllistä vajausta, jonka esiintyvyys on 5–17/10 000 ihmistä. Antitrombiinivajauksen aiheuttama tukosriski on 7 % raskauden aikana ja 11 % lapsivuodeaikana.

Muita perinnöllisiä tukostaipumuksia ovat proteiini C:n ja proteiini S:n vajaukset, joiden vuoksi veren hyytyminen lisääntyy hyytymistekijöiden V ja VIII hajottamisen vähenemisen seurauksena (17). Pysyvästi suuri FVIII:n pitoisuus on liitetty myös lisääntyneeseen raskaudenaikaiseen tukosriskiin etenkin niillä, joiden FVIII-pitoisuus on yli 166 IU/dl eli jotka kuuluvat ylimpään 5–10 persentiiliin. Tukosriskin on todettu myös suurenevan 10 %:lla aina, kun FVIII-pitoisuus suurenee 10 IU/dl (19).

Fosfolipidivasta-aineoireyhtymä on yleisin hankinnainen tukostaipumus, joka diagnosoidaan, jos fosfolipidivasta-ainetesti on positiivinen kahdessa vähintään 12 viikon välein otetussa näytteessä (lupusantikoagulantti, kardiolipiini- tai beeta2-glykoproteiini I -vasta-aineet). Tämä löydös aiheuttaa laskimotromboembolian 0,5–30 %:lle potilaista (20). Suu-

TAULUKKO 1. Raskauteen liittyvää tukosriskiä lisäävät tekijät.

Riskitekijä	Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	Viite
Sairastettu laskimotromboembolia	24,8 (17,1–36,0)	(4)
Perinnöllinen tukostaipumus		
Antitrombiinin vajaus	4,7 (1,3–17,0)	(43)
Heterotsygoottinen FV-geenimutaatio	8,3 (5,4–12,7)	(43)
Homotsygoottinen FV-geenimutaatio	34,4 (9,9–120,1)	(43)
Heterotsygoottinen protrombiinigeenin mutaatio	6,8 (2,5–18,8)	(43)
Homotsygoottinen protrombiinigeenin mutaatio	26,4 (1,2–559,3)	(43)
Proteiini C:n vajaus	4,8 (2,2–10,6)	(43)
Proteiini S:n vajaus	3,2 (1,5–6,9)	(43)
Hankinnainen tukostaipumus		
Fosfolipidivasta-aineoireyhtymä	15,8 (10,9–22,8)	(4)
Muut riskitekijät		
Systeeminen lupus erythematosus	8,7 (5,8–13,0)	(4)
Sydänsairaus	7,1 (6,2–8,3)	(4)
Ikä yli 35 vuotta	1,5 (1,1–2,2)	(33)
Lihavuus (painoindeksi yli 30 kg/m^2)	9,7 (3,1–30,3)	(44)
Raskauspahoinvointi	2,5 (2,0–3,2)	(4)
Liikkumattomuus	7,7 (3,2–19,0)	(4)
Keinohedelmöityshoito	4,4 (2,6–7,5)	(33)
Diabetes	2,0 (1,4–2,7)	(4)
Kaksosraskaus	2,7 (1,6–4,5)	(33)
Suunniteltu keisarileikkaus	1,3 (0,7–2,2)[1]	(4)
Kiireellinen keisarileikkaus	4,0 (3,3–5,3)[1]	(33)
Keisarileikkaus ja infektio	6,2 (2,4–16,2)[1]	(4)
Synnytyksen jälkeinen vuoto vähintään litran	4,1 (2,3–7,3)[1]	(4)
Tupakointi	1,7 (1,4–2,1)	(4)
Anemia	2,6 (2,2–2,9)	(4)
Enemmän kuin 3 aiempaa synnytystä	1,9 (1,2–3,0)[1]	(33)
Raskausmyrkytys	3,1 (1,8–5,3)[1]	(4)

[1]Synnytyksenjälkeinen riskisuhde
FV = hyytymistekijä V

rin tukosriski raskauden aikana on niillä, joilla kaikki kolme fosfolipidivasta-ainetta esiintyvät yhtä aikaa (21). Myös niiden tukosriski on suuri, joiden fosfolipidivasta-aineoireyhtymään liittyy aiempi laskimotromboembolia. Noin 5 %:lla tromboembolia voi esiintyä jopa tukosprofylaksista (pienimolekyylinen hepariini) tai varfariinihoidosta huolimatta raskauden aikana tai lapsivuodeaikana (22).

Muut raskaudenaikaista tukosriskiä lisäävät tekijät ovat lihavuus, tupakointi, keisarileikkaus, liikkumattomuus ja yli neljän tunnin matkustaminen (6). Koeputkihedelmöityshoito lisää etenkin niiden tukosriskiä, joilla hoitoon liittyy munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymä (6). Myös kirurgiseen toimenpiteeseen joutuminen raskauden aikana lisää tukosriskiä, raskauspahoinvointi puolestaan kuivumisen vuoksi (4). Raskaudenaikainen tukosriski on suurin tummaihoisilla ja pienin aasialaisperäisillä (4).

Laskimotromboembolian diagnostiikka raskauden aikana

Alaraajaturvotus ja kipu ovat tyypillisiä syvän laskimotukoksen oireita. Keuhkoembolian tyypillisiä oireita ovat puolestaan hengenahdistus ja tiheä sydämen syke. Näitä oireita esiintyy raskaana olevilla hyvin usein myös normaalitilanteessa. Siksi laskimotromboembolioiden kliininen diagnosointi raskauden aikana on vaikeaa (23). Raskauden edetessä D-dimeeripitoisuus lisääntyy joka tapauksessa, joten sen käyttöä diagnostiikassa ei suositella (24). Alaraajalaskimoiden kaikukuvausta suositellaan, jos epäillään alaraajan laskimotukosta. Mikäli epäillään säären alueen syvää laskimotukosta ja ensimmäisen kaikukuvauksen tulos on negatiivinen, on kaikukuvaus oireiden jatkuessa syytä uusia seitsemän vuorokauden kuluessa, koska se on epäherkkä tutkimus säären alueen syvissä laskimotukoksissa (25).

Keuhkoemboliaa epäiltäessä on hyvä ensin sulkea keuhkokuvan avulla pois muut oireita aiheuttavat syyt, kuten keuhkokuume ja ilmarinta (10). Alaraajalaskimoiden kaikukuvauskin kannattaa, sillä jos todetaan alaraajan syvä laskimotukos, se hoidetaan samoin kuin keuhkoembolia ja vältetään tarpeetonta säderasitusta (26). Mikäli edellä mainittujen tutkimusten löydökset ovat normaaleja ja keuhkoembolia-epäily säilyy, tehdään keuhkovaltimoiden TT-angiografia tai ventilaatio-perfuusiokuvaus, jotka ovat keuhkoembolian diagnosoinnissa yhtä hyviä (26). Keuhkovaltimoiden TT-angiografialla voidaan myös havaita keuhkoemboliaan liittyvän sydämen oikean puolen kuormituksen merkit ja diagnosoida aortan dissekoituminen (27).

Näistä kuvantamistutkimuksista sikiölle koituva säderasitus on suunnilleen samansuuruinen ja selvästi alle epämuodostumia aiheuttavan riskirajan (28). Sen sijaan keuhkovaltimoiden TT-angiografia altistaa äidin rintarauhaskudoksen 20–100-kertaiselle säderasitukselle ventilaatio-perfuusiokuvaukseen verrattuna, mikä on herättänyt huolen myöhemmästä rintasyöpäriskistä. Raskaana olevan naisen metabolisesti aktiivinen rintakudos on herkkä säteilylle (28).

Laskimotromboembolian hoito raskauden aikana

Diagnoosin varmistuttua aloitetaan hoito pienimolekyylisellä hepariinilla. Tämä on vakiintunut yleisimmäksi raskaudenaikaisten laskimotromboembolioiden hoitomuodoksi 1990-luvulta lähtien, koska se ei läpäise istukkaa, toisin kuin varfariini. Pienimolekyylisen hepariinin aiheuttama vuotoriski on myös vähäinen verrattuna aiemmin käytettyyn fraktioimattomaan hepariiniin (29). Toisin kuin fraktioimattoman hepariinin, raskauden aikana tai lapsivuodeaikana käytetyn pienimolekyylisen hepariinin ei ole todettu aiheuttavan osteoporoosia eikä siihen liittyviä nikamamurtumia (30).

Pienimolekyylisen hepariinin vaikutus perustuu antitrombiinin aktivoimiseen, joka puolestaan inaktivoi hyytymistiessä aktivoituneen hyytymistekijän X. Suomessa käytössä olevat kolme pienimolekyylistä hepariinia, dalteparriini, enoksapariini ja tintsapariini, ovat yhtä tehokkaita ja turvallisia raskauden aikana (31).

TAULUKOSSA 2 esitetään eri valmisteiden painonmukaiset hoitoannokset. Pienimolekyylistä hepariinia jatketaan hoitoannoksella läpi ras-

TAULUKKO 2. Suositetut ihon alle annettavat pienimolekyylisen hepariinin annokset syvän laskimotukoksen tai keuhkoembolian hoidossa ja estossa sekä suositetut estohoitoannokset (25,30).

Hoitoon suositetut annokset				
Aloitusannos	**Paino raskauden alussa (kg)**			
	< 50	**50–69**	**70–89**	**90–109[1]**
Enoksapariini (IU x 2/vrk)	4 000	6 000	8 000	10 000
Dalteparіini (IU x 2/vrk)	5 000	6 000[2]	8 000[3]	10 000
Tintsapariini IU x 1	8 000[4]	10 000	14 000	18 000
Estohoitoon suositetut annokset				
Normaali estolääkitysannos[5]				
Enoksapariini 4 000 IU x 1/vrk				
Dalteparіini 5 000 IU x 1/vrk				
Tintsapariini 4 500 IU x 1/vrk				

[1] Jos potilas painaa yli 110 kg, konsultoi hyytymishäiriöiden hoitoon perehtynyttä sisätautilääkäriä.
[2] Toteutus: 0,5 ml x 12 500 IU/ml x 2/vrk
[3] Toteutus: 0,8 ml x 10 000 IU/ml x 2/vrk tai 3 500 IU/ml + 4 500 IU/ml x 2/vrk
[4] Toteutus: 0,8 ml x 10 000 IU/ml x 1/vrk
[5] Suurempia estolääkeannoksia voidaan käyttää, kun paino lisääntyy:
Enoksapariini 4 000 IU x 2/vrk
Dalteparіini 10 000 IU x 1/vrk
Tintsapariini 10 000 IU x 1/vrk
IU = kansainvälinen yksikkö

kauden ja vähintään kuusi viikkoa synnytyksen jälkeen tai ainakin siihen asti, kunnes laskimotromboembolian toteamisesta on kulunut kolme kuukautta. Kolmen kuukauden hoidon jälkeen voidaan harkita annoksen vähentämistä 75 %:iin hoitoannoksesta tai profylaktiseen annokseen. Tällä pienennetyllä annoksella voidaan jatkaa, kunnes synnytyksestä on kulunut vähintään kuusi viikkoa (26,31). Plasman antifaktori X:n aktiivisuuden mittaamisen avulla tapahtuvaa rutiinimaista monitorointia ei suositella. Jaksoittaiset plasman antifaktori X:n aktiivisuuden mittaukset esimerkiksi 1–3 kuukauden välein voivat hyödyttää vain tiettyjen potilasryhmien annoksen säätelyssä. Tämä koskee esimerkiksi ali- ja ylipainoisia (< 50 kg tai > 90 kg), munuaisten vajaatoiminnan tai muun syyn vuoksi vuotoriskissä olevia sekä asianmukaisesta estolääkityksestä huolimatta laskimotukoksen saaneita naisia. Jos plasman antifaktori X:n aktiivisuutta mitataan, tulisi pyrkiä pitoisuuteen 0,6–1,0 IU/ml 4–6 tunnin kuluttua ruiskeesta (31). Tukisukkien käyttöä suositellaan tukosraajan kivun ja turvotuksen vähentämiseksi (26). Hoito voidaan verenkierrollisesti epävakaita keuhkoemboliapotilaita lukuun ottamatta toteuttaa kotona, eikä varhaisen mobilisaation ole todettu lisäävän alaraajan laskimotukoksesta kärsivän potilaan keuhkoemboliariskiä (32).

Laskimotromboembolian hoito synnytyksen yhteydessä

Mikäli raskaana oleva nainen saa pienimolekyylistä hepariinia hoitoannoksena, synnytys suositellaan ajoitettavaksi niin, että viimeisestä ruiskeesta ennen mahdollista epiduraali- tai spinaalipuudutusta on kulunut vähintään 24 tuntia. Tällöin esimerkiksi lähellä laskettua aikaa olevan synnyttäjän synnytys voidaan käynnistää aamulla, jolloin edeltävän illan ja synnytysaamun annos voidaan jättää antamatta.

Mikäli pienimolekyylisen hepariinin antamista ennen synnytystä ei ollut mahdollista ajoittaa optimaalisesti, suureni synnytyksenjälkeisen vuodon ja hematoomien riski hoitoannosta käytettäessä 15 %:iin ja profylaktista annosta käytettäessä 9 %:iin tutkimuksessa, jossa mediaaniaika edeltävästä annoksesta synnytykseen oli vajaat yhdeksän tuntia. Vuotoriski on siten suurempi kuin synnyttäjillä, jotka eivät

TAULUKKO 3. Tukosprofylaksi pienimolekyylisellä hepariinilla raskauden aikana (42). Suositus on laadittu vertaamalla neljää eri raskaudenaikaista tukosprofylaksisuositusta (26,31,35 ja Hyks Naistensairaalan Haikarakansio, www.terveyskyla.fi).

Aikaisempi syvä laskimotukos tai keuhkoembolia ja väistynyt riskitekijä (vamma, kirurgia, ≥ 4 tunnin matkustaminen)
Tukosprofylaksi 6 viikkoa synnytyksen jälkeen Harkitse profylaksia raskausviikosta 28 alkaen, jos ≥ 3 muuta riskitekijää: Perussairaus (SLE, tulehduksellinen suolistotauti, sirppisolutauti, talassemia, suonensisäisten huumeiden käyttö) Painoindeksi > 30 kg/m^2 Ikä > 35 vuotta Aiempi pinnallinen tromboflebiitti Hankalat suonikohjut Tupakointi Liikkumattomuus (esim. paraplegia) Sairaalahoito ≥ 3 päivää Kirurginen hoito raskauden aikana ≥ 3 aiempaa synnytystä Koeputkihedelmöitys Munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymä (vain ensimmäisellä raskauskolmanneksella) Kaksosraskaus Raskausmyrkytys Kiireellinen keisarileikkaus (synnytys käynnissä) Pitkittynyt synnytys (≥ 24 tuntia) Synnytykseen liittyvä kirurgia, ei repeämän korjaus Synnytyksenjälkeinen vuoto yli litran Ennenaikainen synnytys (< 37 raskausviikkoa) Kohtukuolema
Aikaisempi syvä laskimotukos tai keuhkoembolia ja trombofilia tai estrogeenialtistus
Tukosprofylaksi ennen synnytystä (ensimmäiseltä raskauskolmannekselta alkaen) ja 6 viikkoa sen jälkeen
Oireeton heterotsygootti FV/FII [1]
Proteiini S:n tai C:n vajaus [2]
Heikko fosfolipidivasta-ainetilanne (pelkkä kardiolipiinivasta-aine)
Suvussa [3] tukostausta: tukosprofylaksi 6 viikkoa synnytyksen jälkeen
Suvussa [3] ei tukostaustaa: tukosprofylaksia ei välttämätön edes synnytyksen jälkeen
Oireeton homotsygootti FV/FII
Yhdistynyt trombofilia (kaksi tai useampi eri trombofilia yhtaikaisesti)
Antitrombiinivajaus
Vahva fosfolipidivasta-ainetilanne (lupusantikoagulantti, beeta2-glykoproteiinivasta-aine tai ≥ 2 vasta-ainetta yhtaikaa)
Ennen synnytystä (ensimmäiseltä raskauskolmannekselta alkaen) ja ainakin 6 viikkoa synnytyksen jälkeen
Konsultoi herkästi hyytymishäiriöihin perehtynyttä sisätautilääkäriä

[1] Kliinikko voi harkintansa mukaan suojata tilapäiset riskitilanteet (pitkä auto- tai lentomatka) kerta-annoksella pienimolekyylistä hepariinia.
[2] Konsultoi herkästi hyytymishäiriöihin perehtynyttä sisätautilääkäriä.
[3] Ensimmäisen asteen sukulainen (vanhemmat, sisarukset, lapset)
FV = tekijä V Leiden -mutaatio, FII = protrombiinigeenin mutaatio

saaneet pienimolekyylistä hepariinia (vuotoriski 6 %) (33).

Jos synnytys alkaa spontaanisti, kovakalvonulkoisen verenpurkauman ja sen aiheuttaman parapareesin riskin vuoksi epiduraali- tai spinaalipuudutus voidaan antaa vasta, kun edellisestä hoitoannoksesta pienimolekyylistä hepariinia on kulunut 24 tuntia. Profylaktisen annoksen jälkeen epiduraali- tai spinaalipuudutus voidaan antaa 10–12 tunnin kuluttua. Pienimolekyylinen hepariini voidaan aloittaa uudestaan 4–6 tuntia epiduraalikatetrin poiston jälkeen, kunhan alaraajojen toiminnan palautuminen ja vuodottomuus on varmistettu (34).

Laskimotromboembolian esto raskauden aikana

Laskimotromboembolian estosta raskauden aikana on useita kansainvälisiä suosituksia. Ne eroavat toisistaan, koska ne perustuvat havainnoiviin tutkimuksiin tai ovat yleistyksiä ei-raskaana oleville tehdyistä tutkimuksista. Satunnaisia eteneviä tutkimuksia aiheesta pi-

detään epäeettisinä, joten ne puuttuvat (34). TAULUKOSSA 3 esitetään laskimotukoksen riskin arviointi ja hoito raskauden aikana ja lapsivuodeaikana (26,31,35).

Aiemmin laskimotukoksen sairastaneen naisen laskimotromboemboliariskin huolellinen arviointi ennen raskautta tai sen alkaessa on välttämätöntä, samoin niiden naisten, joilla on todettu tukostaipumus ja joiden ensimmäisen asteen sukulaisella on todettu laskimotukos tai tukostaipumus. Aiempaan laskimotukokseen liittyneet olosuhteet selvitetään. Uusintatukoksen riski on suurin, kun naisen aiempi tukos on ollut estrogeenialtisteinen (36,37). Toiseksi suurimman riskin aiheuttaa ilman altistusta kehittynyt aiempi laskimotukos (31). Sen sijaan muun ohimenevän tekijän aiheuttamaa aiempaa tukosta pidetään tilana, jossa uusintatukosriski on pieni (38). Aiemmin laskimotukoksen sairastaneelle suositellaan tilanteen mukaan joko koko raskauden ajan kestävää tukosprofylaksia tai yleisimmin vähintään kuusi viikkoa kestävää lapsivuodeaikaista profylaksia.

Raskaudenaikaisen tukosprofylaksin hyöty oireettomille naisille, joilla on todettu tukostaipumus mutta ei aiempaa tukosta, on epäselvä. Suositukset ehdottavat yleensä raskaudenaikaista tukosprofylaksia naisille, joilla on todettu antitrombiinivajaus tai fosfolipidivasta-aineoireyhtymä, joiden tukostaipumus on homotsygoottinen tai joilla on todettu kaksi tai useampia trombofilioita yhtaikaisesti (34).

Muutkin tukoksille altistavat tekijät tulee huolellisesti kartoittaa, kun pohditaan tukosprofylaksin aloittamista. Näitä tekijöitä ovat erityisesti ensimmäisen asteen sukulaisen laskimotukos, yli 35 vuoden ikä, ylipaino, liikkumattomuus, sairaalahoidot ja raskautta edeltäneet lapsettomuushoidot (etenkin, jos potilaalla on munasarjojen hyperstimulaatio-oireyhtymä) sekä muut perussairaudet (sydän- ja munuaistaudit, systeeminen lupus erythematosus ja tulehdukselliset suolistotaudit).

Laskimotromboembolian eston kultainen standardi on pienimolekyylinen hepariini kerran päivässä ihon alle ruiskutettuna (39). TAULUKOSSA 2 esitetään eripainoisille raskaana oleville suositellut profylaktiset annokset. Profylaksia pohdittaessa on myös huomioitava naisen vuotoriski ja pienimolekyylisen hepariinilääkityksen vasta-aiheet. Vuotoriskiä lisäävät aktiivinen raskauden- tai lapsivuodeaikainen vuoto, etisistukka, perinnöllinen vuototaipumus kuten von Willebrandin tauti, trombosytopenia, hallitsemattomasti kohonnut verenpaine sekä vakavat maksa- ja munuaistaudit (32).

Osalla laskimotromboembolian sairastaneista naisista uusintatukosriski on niin suuri, että tavanomainen profylaktinen annos pienimolekyylistä hepariinia ei ole riittävä. Erityisiä riskipotilaita ovat (etenkin tyypin 1) antitrombiinivajauspotilaat, jotka ovat sairastaneet laskimotromboembolian ja ovat ennen raskautta useimmiten käyttäneet varfariinia. Heille voidaan suositella jopa hoitoannosta tai suurennettua profylaktista annosta (50 % hoitoannoksesta). Pienimolekyylisen hepariinin teho on heidän osaltaan epäselvä, koska lääkkeen vaikutus on antitrombiinista riippuvainen. Siksi jaksoittainen plasman antifaktori X:n aktiivisuuden seuranta ja antitrombiinikorvaushoito synnytyksen aikana voivat olla tarkoituksenmukaisia (40). Myös fosfolipidivasta-aineoireyhtymään liittyneen laskimotromboembolian sairastaneet sekä useamman kuin yhden laskimotromboembolian aiemmin sairastaneet naiset voivat tarvita hoitoannoksen tai suurennetun profylaktisen annoksen uusintatukoksen estämiseksi (34,41).

Ydinasiat

- Raskaus on trombogeeninen tila.
- Keuhkoembolia on Suomessa yleisin äitiyskuolleisuuden syy.
- Laskimotromboembolian esiintyvyys raskauden aikana on 5–10-kertainen raskaana olemattomiin verrattuna.
- Suurimmillaan laskimotromboemboliariski on heti synnytyksen jälkeen.
- Raskaudenaikainen laskimotromboembolia hoidetaan pienimolekyylisellä hepariinilla.

Lopuksi

Vaikka raskaudenaikainen laskimotromboembolia on suhteellisen harvinainen, sitä on osattava epäillä siihen viittaavien oireiden ilmaantuessa. Synnyttävien naisten keski-ikä vanhenee ja sitä kautta sairastavuus lisääntyy vuosi vuodelta, mikä lisää tukosriskiä. Kiireellinen diagnosointi ja hoidon aloitus ovat avainasemassa äitikuolemien välttämiseksi. Tukosriskin huolellinen yksilöllinen arviointi raskauden alussa on erityisen tärkeää laskimotromboembolioiden ehkäisyssä. ■

PÄIVI GALAMBOSI, LT, naistentautien ja synnytysten erikoislääkäri
HYKS, Naistensairaala

VELI-MATTI ULANDER, dosentti, naistentautien ja synnytysten erikoislääkäri
HYKS, Naistensairaala

RISTO KAAJA, professori
Turun yliopisto, kliininen laitos, sisätautioppi

SIDONNAISUUDET

Päivi Galambosi: Apuraha (Pfizer), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Olympus, Bayer, Covidien, Sanofi)

Veli-Matti Ulander: Apuraha (Pfizer), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Pfizer)

Risto Kaaja: Apuraha (Pfizer), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Pfizer)

KIRJALLISUUTTA

1. Suomen virallinen tilasto (SVT). Kuolemansyyt [verkkojulkaisu]. Helsinki: Tilastokeskus 2017. www.stat.fi/til/ksyyt/index.html.
2. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, ym. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. Ann Intern Med 2005;143:697–706.
3. Lindqvist P, Dahlback B, Marsal K. Thrombotic risk during pregnancy: a population study. Obstet Gynecol 1999;94:595–9.
4. James AH, Jamison MG, Brancazio LR, ym. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. Am J Obstet Gynecol 2006;194:1311–5.
5. Kamel H, Navi BB, Sriram N, ym. Risk of a thrombotic event after the 6-week postpartum period. N Engl J Med 2014; 370:1307–15.
6. Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM. Ante- and postnatal risk factors of venous thrombosis: a hospital-based case-control study. J Thromb Haemost 2008;6:905–12.
7. Reid RL, Westhoff C, Mansour D, ym. Oral contraceptives and venous thromboembolism consensus opinion from an international workshop held in Berlin, Germany in December 2009. J Fam Plann Reprod Health Care 2010;36:117–22.
8. Tepper NK, Boulet SL, Whiteman MK, ym. Postpartum venous thromboembolism: incidence and risk factors. Obstet Gynecol 2014;123:987–96.
9. Galambosi PJ, Gissler M, Kaaja RJ, ym. Incidence and risk factors of venous thromboembolism during postpartum period: a population-based cohort-study. Acta Obstet Gynecol Scand 2017;96:852–61.
10. Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. Thromb Res 2004;114:409–14.
11. Goulart VB, Cabral AC, Reis ZS, ym. Anatomical and physiological changes in the venous system of lower limbs in pregnant women and findings associated with the symptomatology. Arch Gynecol Obstet 2013;288:73–8.
12. Blanco-Molina A, Rota LL, Di Micco P, ym. Venous thromboembolism during pregnancy, postpartum or during contraceptive use. Thromb Haemost 2010; 103:306–11.
13. Chan WS, Spencer FA, Ginsberg JS. Anatomic distribution of deep vein thrombosis in pregnancy. CMAJ 2010;182:657–60.
14. Kaaja R, Siegberg R, Tiitinen A, ym. Severe ovarian hyperstimulation syndrome and deep venous thrombosis. Lancet 1989; 2:1043.
15. Swartz RH, Cayley ML, Foley N, ym. The incidence of pregnancy-related stroke: a systematic review and meta-analysis. Int J Stroke 2017;12:687–97.
16. McLean K, Cushman M. Venous thromboembolism and stroke in pregnancy. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2016;2016:243–50.
17. Croles FN, Nasserinejad K, Duvekot JJ, ym. Pregnancy, thrombophilia, and the risk of a first venous thrombosis: systematic review and bayesian meta-analysis. BMJ 2017;359:j4452.
18. Hiltunen L, Rautanen A, Rasi V, ym. An unfavorable combination of Factor V Leiden with age, weight, and blood group causes high risk of pregnancy-associated venous thrombosis: a population-based nested case-control study. Thromb Res 2007;119:423–32.
19. Bank I, Libourel EJ, Middeldorp S, ym. Elevated levels of FVIII:C within families are associated with an increased risk for venous and arterial thrombosis. J Thromb Haemost 2005;3:79–84.
20. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, ym. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost 2006;4:295–306.
21. James AH. Thrombosis in pregnancy and maternal outcomes. Birth Defects Res C Embryo Today 2015;105:159–66.
22. Bramham K, Hunt BJ, Germain S, ym. Pregnancy outcome in different clinical phenotypes of antiphospholipid syndrome. Lupus 2010;19:58–64.
23. Scarsbrook AF, Evans AL, Owen AR, ym. Diagnosis of suspected venous thromboembolic disease in pregnancy. Clin Radiol 2006;61:1–12.
24. Wang M, Lu S, Li S, Shen F. Reference intervals of D-dimer during the pregnancy and puerperium period on the STA-R evolution coagulation analyzer. Clin Chim Acta 2013;425:176–80.
25. Fraser JD, Anderson DR. Deep venous thrombosis: recent advances and optimal investigation with US. Radiology 1999; 211:9–24.
26. Thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium, reducing the risk (Green-top guideline No. 37a). Royal College of Obstetricians and Gynaecologists 2015.
27. Ryu JH, Swensen SJ, Olson EJ, ym. Diagnosis of pulmonary embolism with use of computed tomographic angiography. Mayo Clin Proc 2001;76:59–65.
28. Schembri GP, Miller AE, Smart R. Radiation dosimetry and safety issues in the investigation of pulmonary embolism. Semin Nucl Med 2010;40:442–54.
29. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembo-

lism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. Blood 2005;106:401–7.
30. Galambosi P, Hiilesmaa V, Ulander VM, ym. Prolonged low-molecular-weight heparin use during pregnancy and subsequent bone mineral density. Thromb Res 2016;143:122–6.
31. 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:e691–736.
32. Cohen H, O'Brien P, toim. Disorders of thrombosis and hemostasis in pregnancy. a guide to management. 2. painos. Lontoo: Springer-Verlag 2015.
33. Wang EH, Marnoch CA, Khurana R, ym. Haemorrhagic complications of peripartum anticoagulation: a retrospective chart review. Obstet Med 2014;7:77–83.
34. Bates SM, Middeldorp S, Rodger M, ym. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. J Thromb Thrombolysis 2016; 41:92–128.
35. Lindqvist PG, Hellgren M. Obstetric thromboprophylaxis: the Swedish guidelines. Adv Hematol 2011;2011:157483.
36. Pabinger I, Grafenhofer H, Kaider A, ym. Risk of pregnancy-associated recurrent venous thromboembolism in women with a history of venous thrombosis. J Thromb Haemost 2005;3:949–54.
37. De Stefano V, Martinelli I, Rossi E, ym. The risk of recurrent venous thromboembolism in pregnancy and puerperium without antithrombotic prophylaxis. Br J Haematol 2006;135:386–91.
38. James A. Committee on practice bulletins-obstetrics. Practice bulletin no. 123: thromboembolism in pregnancy. Obstet Gynecol 2011;118:718–29.
39. Quinlan DJ, McQuillan A, Eikelboom JW. Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials. Ann Intern Med 2004;140:175–83.
40. Haemostasis and Thrombosis Task Force, British Committee for Standards in Haematology. Investigation and management of heritable thrombophilia. Br J Haematol 2001;114:512–28.
41. Galambosi PJ, Ulander VM, Kaaja RJ. The incidence and risk factors of recurrent venous thromboembolism during pregnancy. Thromb Res 2014;134:240–5.
42. Lindqvist PG, Hellgren M. Obstetric thromboprophylaxis: The Swedish guidelines. Adv Hematol 2011;2011:157483.
43. Robertson L, Wu O, Langhorne P. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. Br J Haematol 2006;132:171–96.
44. Larsen TB, Sørensen HT, Gislum M, Johnsen SP. Maternal smoking, obesity, and risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium: a population-based nested case-control study. Thromb Res 2007;120:505–9.

SUMMARY

Pregnancy and venous thromboembolism

During pregnancy, the risk of venous thromboembolism is increased five to tenfold compared with non-pregnant women. This risk is highest during the postpartum period – 15 to 35-fold. Venous thromboembolism may manifest as pulmonary embolism, which is the leading cause of maternal mortality in Finland. Pulmonary embolism can be diagnosed by computer tomography angiography even during pregnancy. The most important risk factor for pregnancy-associated venous thromboembolism is a prior history of thrombosis – especially if it was related to estrogen use. During pregnancy, venous thromboembolism is treated by low-molecular-weight heparin with only a low risk of bleeding. The need for thromboprophylaxis during pregnancy must be estimated for women with prior venous thromboembolism, for women with thrombophilia and for those, whose first degree relative have had a prior venous thromboembolism and/or thrombophilia.