

Meneekö lapsi pesuveden mukana?

Erja Halmesmäki referoi kirjoituksessaan Trombofilia ja raskaus (Duodecim 6/2010) *Obstetrics & Gynecology* -lehdessä julkaistuja kahta tutkimusta ja pääkirjoitusta (Branch 2010), joissa käsiteltiin trombofilian merkitystä raskauskomplikaatioissa. Molemmista tutkimuksissa kerättiin prospektiivisesti kohortti naisia ja pyrittiin selvittämään raskauden ”luonnollinen” kulku naisilla, joilla oli yksi tai useampia tukosvaaraa lisääviä *perinnöllisiä* trombofilioita ja jotka olivat muutoin terveitä. Kohortit koostuivat pienen tukosriskin naisista, joilla ei ollut aikaisempia keskenmenoja, sairastettuja tukoksia tai esimerkiksi fosfolipidivasta-aineita. Molemmat tutkimukset osoittivat, että perinnölliset trombofiliat joko lisäsivät (protrombiinimutaatio, 3,6 x, LV 1,2–10,6) tai eivät ennalta määritettyjä raskauskomplikaatioita, kuten vaikeaa pre-eklampsiaa, kasvunhidastumaa, istukka-ablaatioita, keskenmenoja tai sikiökuolemia.

Halmesmäen mukaan pienimolekyylisiä hepariinia määrätään laajalti jopa heterotsygoottisille trombofiliaapotilaille estämään mm. nurkan takana vaanivaa istukkainfarktia ja istukan ennenaikaista irtoamista. Tutkimuksissa ei selvitetty hepariinin vaikutuksia eikä otettu huomioon pysyviä hankinnaisia tukosalttius-tiloja, vaikkapa lihavuutta tai aikaisemmin sairastettua vakavaa laskimotukosta. Näyttö on selvä siitä, että potilailla, joilla on ollut selittämätön keskenmeno ja joilla ei ole *trombofiliaa*, antitromboottiset hoidot eivät auta uusivan raskauskomplikaation estossa (tuore ALIFE study) (Kaandorp ym. 2010). Sen sijaan 737 naisen kohorttitutkimuksessa, jossa 220:lla oli antifosfolipidivasta-ainesyndrooman (APS) aiheuttama trombofilia, asetyylisalisyylihapon ja pienimolekyylisen hepariinin yhdistelmä lisäsi kyseisessä ryhmässä raskauden normaalin lopputuloksen mahdollisuutta (Cohn ym. 2010).

Halmesmäen tekstistä puuttuu sana toistuva. Referoidut tutkimukset osoittavat selvästi obstetrisen vaaran olevan pieni valikoimattomassa pienen vaaran joukossa, jonka jäsenillä ei ole epäedullista obstetrista tai trombofilianamneesia. Trombofilian määrittämisen pääaihe on idiopaattinen tai nuorena sairastettu keuhkoembolia tai muu vakava laskimotukos (esim. sinustromboosi). Näitä tutkimuksissa ei arvioitu. Aivan toinen tilanne, jota ei em. tutkimuksissa selvitetty, on se, että äidillä on esiintynyt jo toistuvia keskenmenoja tai jopa sikiökuolemia, hän on sairastanut laskimotukoksen ja hänellä on todettu perinnöllinen tai hankinnainen tukostaipumus (lähinnä APS).

Tuore suomalaistutkimus, joka pohjautuu 100 000 peräkkäisen raskauden tietoihin (väestöpohjainen ”upotettu” tapaus-verrokkitutkimus), osoitti F V Leiden -mutaation lisäävän selittämättömän sikiökuoleman vaaran 3,8-kertaiseksi (LV 1,2–11,6) mutta vaaran kasvavan yli kymmenkertaiseksi, jos samalla todettiin istukkamuutoksia (istukkainfarkti) (Hiltunen ym. 2009). Tämä on Virchowin mukaisena esimerkkinä siitä, että kun on viitettä mikroverenkierron tukoksesta (istukkainfarkti), veren tukostaipumuksen osallisuus ikävään obstetrisen komplikaatioon voi korostua. Näyttö trombofilian osuudesta muissa kuin toistuvissa keskenmenoissa tai sikiökuolemissa on varsin vähäistä.

Ongelmana obstetriikkaa koskevissa trombofiliatutkimuksissa on heterogeenisuus; istukkakomplikaatiot on niputettu usein yhteen, vaikka patofysiologia voi olla erilainen. Lisäksi trombofilioiden penetranssi ja muut vaaratekijät vaihtelevat paljon yksilöittäin. Ongelmana on myös antikoagulaatiohoidon tehon arviointi, sillä em. indikaatiokirjon lisäksi myös hoidon (lähinnä pienimolekyylinen hepariini) aloitusajankohta, annokset ja tiheys vaihtelevat. Tuoreimmassa systemoidussa katsauk-

sessä (Mantha ym. 2010), johon oli hyväksytty vain viisi satunnaistettua kontrolloitua tutkimusta, todettiin sama heterogeenisuus. Tutkimukset käsittelivät vain perinnöllisiä trombofilioita, ja jälleen tärkeä fosfolipidivasta-ainepositiivisuus oli poissulkukriteeri. Pienimolekyylinen hepariini vaikutti parantavan raskausennustetta, mutta ei merkitsevästi. Tutkijat tähdensivät – jälleen kerran – sellaisen laajan etenevän satunnaistetun kontrolloidun tutkimuksen tarpeellisuutta, jossa mukaanot- ja tehon arviointikriteerit ovat standardoituja.

Kritiikittömyys on vaarallista lääketieteessä, mutta ylikriittisyys voi johtaa myös nihilismiin ja pahimmillaan potilaan suuren riskin unohtumiseen. Toistuvissa keskenmenoissa ja sikiökuolemissa trombofilian merkitys on vielä selvittämättä, mutta viitettä positiivisesta yhteydestä ja hepariinin tehosta on. Näissä tilanteissa, tieteellistä evidenssiä odotellessa, voimme hoitaa potilaita myös ns. todennäköisin, todistamattomin syin, sillä hoitovaihtoehdot ovat usein muuten vähissä. Ainakin silloin,

kun tromboosiprofylaksin aihe on muutoinkin selvä, hepariinin käyttö perustuu näyttöön. ■

RISTO KAAJA, professori

Turun yliopisto ja Satakunnan keskussairaala

VELI-MATTI ULANDER, LKT, vt. osastonylilääkäri

HUS:n naistenklinikka

RIITTA LASSILA, dosentti, osastonylilääkäri

HUS

KIRJALLISUUTTA

- Branch DW. The truth about inherited thrombophilias and pregnancy. *Obstet Gyn* 2010;115:2–3.
- Cohn DM, Middeldorp S, Korevaar JC, Dawood F, Büller HR, Goddijn M, Farquharson R Recurrent miscarriage in Women with and without antiphospholipid syndrome: Prognosis and predictors of a subsequent successful delivery. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, Nov 2009;114:2971.
- Hiltunen LM, Laivuori H, Rautanen A, ym. Factor V Leiden as risk factor for unexplained stillbirth – a population-based nested case-control study. *Thromb Res*, julkaistu verkossa 12.10.2009.
- Kaandorp P, Goddijn M, van der Post Ja, ym. Aspirin plus heparin alone with recurrent miscarriage. *N Engl J Med* 2010; 362:1586–96.
- Mantha S, Bauer KA, Zwicker JI. Low-molecular-weight heparin to chieve live birth rate following unexplained pregnancy loss: a systemic review. *J Thromb Haemost* 2010;8:263–8.