

# Wrodzone trombofilie w okresie ciąży



WYTYCZNE POSTĘPOWANIA KLINICZNEGO DLA LEKARZY POŁOŻNIKÓW I GINEKOLOGÓW

ACOG Practice Bulletin, numer 113, lipiec 2010

Wrodzone trombofilie są związane z większym ryzykiem zakrzepicy żyłnej, ale wiązano je również z powikłaniami w czasie ciąży. Dowody są zbyt ograniczone, aby wskazywały na konieczność wykonywania badań przesiewowych w kierunku tych chorób i leczenia ich w czasie ciąży. Ten dokument ma na celu dokonanie przeglądu występujących często trombofilii i ich związku z ryzykiem zakrzepicy żyłnej i powikłań ciąży oraz określenie wskazań do wykonania badań przesiewowych w kierunku tych chorób i możliwości leczenia dostępnych w czasie ciąży.

## Wprowadzenie

### Hemostatyczny paradoks ciąży

Ciąża stanowi szczególnie złożone wyzwanie hemostatyczne. W prawidłowej ciąży konieczne jest unikanie krwawienia w trakcie implantacji, wewnątrzmacicznego remodelowania przez cytotrofoblast tętnic spiralnych matki oraz w trakcie trzeciego okresu porodu. Wymagane jest też utrzymanie krążenia płynów w krążeniu maciczno-łożyskowym. Utrzymanie równowagi hemostatycznej w czasie ciąży wymaga zmian w miejscowym macicznym i układowym krzepnięciu, jak również utrzymania stężeń białek

przeciw- i prozakrzepowych. Warstwa doczesnej w macicy odgrywa istotną rolę w zapobieganiu krwawieniu w trakcie implantacji, w tworzeniu się łożyska i w trzecim okresie porodu.<sup>1,2</sup> Istotną rolę doczesnej potwierdza obecność zaburzeń hemostazy, które widuje się w trakcie krwotoków położniczych związanych z brakiem lub obecnością nieprawidłowej doczesnej (np. ciąża pozamaciczna lub łożysko wrosnięte). Czynniki doczesne mogą promować silne zmniejszenie stężenia fibrynogenu i rozsięte wykrzepianie wewnątrzmaciczne obserwowane w krwotoku doczesnym (np. przedwczesne oddzielenie się łożyska).

W czasie ciąży stwierdza się zwiększoną krzepliwość, zmniejszoną aktywność antykoagulacyjną i zmniejszoną fibrynolizę.<sup>3-5</sup> Prozakrzepowy potencjał ciąży jest nasilany przez zastój w krążeniu żylnym w kończynach dolnych związany z uciskiem żyły głównej dolnej oraz żył miednicy mniejszej przez powiększoną macicę, związaną z hormonami zwiększoną objętość krwi krążącej, insulinooporność oraz hiperlipidemię. Zatem nie dziwi nas, że zakrzepica żylna stanowi powikłanie 1 na 1600 urodzeń i jest główną przyczyną chorobowości matek w Stanach Zjednoczonych.<sup>6,7</sup>

Istnieje silny związek między trombofiliami wrodzonymi a żylną chorobą zakrzepowo-zatorową, co sprawia, że wykrywanie tych mutacji jest logicznym celem w strategiach prewencyjnych (tab. 1). Kontrowersyjne jest jednak, czy istnieje związek między trombofiliami wrodzonymi a zakrzepicą w naczyniach maciczno-łożyskowych prowadzącą do takich powikłań ciąży, jak poronienie, stan przedzru-

cawkowy, ograniczenie wzrostu płodu i przedwczesne oddzielenie się łożyska.<sup>8</sup> Ten potencjalny związek spowodował zwiększenie częstości wykonywania badań przesiewowych w czasie ciąży w kierunku trombofilii, chociaż istnienie korzyści wynikających z leczenia nie zostało potwierdzone.

## Występowanie najczęstszych wrodzonych trombofilii

### Czynnik V Leiden

Częstość występowania mutacji czynnika V Leiden wynosi w Europie około 5%.<sup>9</sup> Mimo że mutacja praktycznie nie występuje u osób rasy czarnej pochodzenia afrykańskiego, Chińczyków, Japończyków i innych Azjatów, jest obecna u 3% Afroamerykanów, których przodkowie nie są nowymi emigrantami. Mutacja pozbawia czynnik V oporności na proteolizę przez aktywowane białko C. Stwierdzono, że kobiety, które są heterozygotami czynnika V Leiden, stanowią około 40% przypadków zakrzepicy żyłnej w czasie ciąży. Ryzyko zakrzepicy żyłnej wśród ciężarnych będących heterozygotami czynnika V Leiden, u których nie stwierdza się w wywiadzie zakrzepicy żyłnej ani u krewnego pierwszego stopnia nie wystąpił epizod zakrzepicy przed 50 rokiem życia, wynosi mniej niż 0,3%.<sup>10,11</sup> W odróżnieniu od tego ryzyko wzrasta do prawie 10% wśród ciężarnych, u których w wywiadzie lub w wywiadzie rodzinnym występuje zakrzepica żylna.<sup>11</sup> Ciężarne, które są homozygotami czynnika V Leiden i w ich wywiadzie nie występuje zakrzepica żylna ani nie był nią dotknięty żaden krewny pierwszego stopnia, są narażone na 1-2% ryzyko zakrzepi-

Ten dokument został opracowany przez ACOG Committee on Practice Bulletins – Obstetrics z udziałem Charlesa Lockwooda, MD i George'a Wendela, MD. Zawarte w nim informacje mają pomóc klinicystom w podejmowaniu właściwych decyzji położniczych i ginekologicznych. Tych wytycznych nie należy traktować jako wyłącznego sposobu leczenia i postępowania. Zastosowanie ich w praktyce może zależeć od potrzeb i oczekiwań pacjentek, możliwości oraz ograniczeń właściwych dla danej instytucji medycznej lub stosowanych w niej procedur.

TABELA 1

## Ryzyko zakrzepicy żyłnej w przypadku różnych trombofilii

	Częstość występowania w populacji ogólnej (%)	Ryzyko VTE w czasie ciąży (wywiad ujemny) (%)	Ryzyko VTE w czasie ciąży (VTE w przeszłości) (%)	Odsetek wszystkich VTE	Piśmiennictwo
Czynnik V Leiden heterozygota	1-15	<0,3	10	40	1-4
Czynnik V Leiden homozygota	<1	1,5	17	2	1-4
Gen protrombiny heterozygota	2-5	<0,5	>10	17	1-4
Gen protrombiny homozygota	<1	2,8	>17	0,5	1-4
Czynnik V Leiden/protrombina podwójna heterozygota	0,01	4,7	>20	1-3	1-4
Aktywność antytrombiny III (<60%)	0,02	3-7	40	1	1,5,6
Aktywność białka C (<50%)	0,2-0,4	0,1-0,8	4-17	14	1,5,7
Antygen wolnego białka S (<55%)	0,03-0,13	0,1	0-22	3	1,8-10

VTE – choroba żylna-zakrzepowa

1. Franco RF, Reitsma PH. Genetic risk factors of venous thrombosis. *Hum Genet* 2001;109:369–84. (Level III)
2. Gerhardt A, Scharf RE, Beckmann MW, Struve S, Bender HG, Pillny M, et al. Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *N Engl J Med* 2000;342:374–80. (Level II-3)
3. Zotz RB, Gerhardt A, Scharf RE. Inherited thrombophilia and gestational venous thromboembolism. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003;16:243–59. (Level III)
4. Haverkate F, Samama M. Familial dysfibrinogenemia and thrombophilia. Report on a study of the SSC Subcommittee on fibrinogen. *Thromb Haemost* 1995;73:151–61. (Level II-2)
5. Carraro P. Guidelines for the laboratory investigation of inherited thrombophilias. Recommendations for the first level clinical laboratories. European Communities Confederation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Working Group on Guidelines for Investigation of Disease. *Clin Chem Lab Med* 2003;41:382–91. (Level III)
6. Friederich PW, Sanson BJ, Simioni P, Zanardi S, Huisman MV, Kindt I, et al. Frequency of pregnancy-related venous thromboembolism in anticoagulant factor-deficient women: implications for prophylaxis [published errata appear in *Ann Intern Med* 1997; 127: 1138; *Ann Intern Med* 1997; 126: 835]. *Ann Intern Med* 1996;125:955–60. (Level II-2)
7. Vossen CY, Preston FE, Conard J, Fontcuberta J, Makris M, van der Meer FJ, et al. Hereditary thrombophilia and fetal loss: a prospective follow-up study. *J Thromb Haemost* 2004;2:592–6. (Level II-2)
8. Paidas MJ, Ku DH, Lee MJ, Manish S, Thurston A, Lockwood CJ, et al. Protein Z, protein S levels are lower in patients with thrombophilia and subsequent pregnancy complications. *J Thromb Haemost* 2005;3:497–501. (Level II-3)
9. Dykes AC, Walker ID, McMahon AD, Islam SI, Tait RC. A study of Protein S antigen levels in 3788 healthy volunteers: influence of age, sex and hormone use, and estimate for prevalence of deficiency state. *Br J Haematol*. 2001;113:636–41. (Level II-3)
10. Goodwin AJ, Rosendaal FR, Kottke-Marchant K, Bovill EG. A review of the technical, diagnostic, and epidemiologic considerations for protein S assays. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126:1349–66. (Level III)

cy żyłnej, natomiast kobiety z obciążonym wywiadem są narażone na ryzyko wynoszące 17%.<sup>11</sup>

### Protrombina G20210A

Mutacja protrombiny *G20210A* jest punktowa i powoduje zwiększenie stężenia krążącej protrombiny.<sup>9</sup> Mutacja protrombiny *G20210A* występuje u około 3% osób z populacji europejskiej i donoszono, że odpowiada za 17% przypadków zakrzepicy żyłnej w czasie ciąży.<sup>10</sup> Podobnie jak w przypadku czynnika V Leiden, zakrzepica żylna w wywiadzie lub w wywiadzie rodzinnym u krewnego pierwszego stopnia przed ukończeniem 50 roku życia zwiększa ryzyko zakrzepicy żyłnej w czasie ciąży. Jeśli wywiad jest ujemny, ryzyko zakrzepicy żyłnej w czasie ciąży u nosicielki mutacji protrombiny *G20210A* wynosi mniej niż 0,5%, a u nosiciela z dodatnim wywiadem przekracza 10%.<sup>10</sup> U cię-

żarnych, które są homozygotami mutacji protrombiny *G20210A* z ujemnym wywiadem i wywiadem rodzinnym, ryzyko wystąpienia zakrzepicy żyłnej w czasie ciąży wynosi 2-3%, natomiast dodatni wywiad istotnie to ryzyko zwiększa. Kombinacja czynnika V Leiden i mutacji protrombiny *G20210* działa synergicznie, wywołując nadkrzepliwość. U kobiet będących heterozygotami tej kombinacji, chociaż występuje ona tylko u 1/10 000, wiąże się z ryzykiem zakrzepicy żyłnej wynoszącym 4-5%, nawet przy ujemnym wywiadzie własnym i rodzinnym.<sup>10,11</sup>

### Niedobór białka C

Niedobór białka C związany był z ponad 160 różnymi mutacjami, które dają bardzo różnorodne fenotypy.<sup>9</sup> Niedobór białka C występuje u 0,2-0,3% w przypadku, gdy badanie wykonywano czynnościowym testem przy pozio-

mie odcięcia wynoszącym 50-60%. Według doniesień ryzyko zakrzepicy żyłnej u kobiet z typowym niedoborem białka C i obciążonym wywiadem własnym lub rodzinnym wynosi 2-7%.<sup>12,13</sup> Chociaż rzadko, u noworodków będących homozygotami niedoboru białka C rozwinie się nadostra płamica i będą one wymagały leczenia przeciwzakrzepowego przez całe życie.<sup>14</sup>

### Niedobór białka S

Niedobór białka S ma ogólnie dwie przyczyny: uśpiony gen oraz mutację, których następstwem jest zmniejszenie stężenia i aktywności wolnego białka S.<sup>9</sup> Rozpoznanie niedoboru białka S za pomocą testów badających samą aktywność charakteryzuje się dużą zmiennością, ponieważ stężenie białka wiążącego białko S w czasie ciąży jest bardzo zmienne.<sup>15</sup> Dlatego wykonywanie badań przesiewowych u kobiet niebędących w ciąży jest bardziej

wiarygodne.<sup>16</sup> Jeśli jednak konieczne jest wykonanie badania przesiewowego w czasie ciąży, punkty odcięcia aktywności antygeny wolnego białka S w drugim i trzecim trymestrze określono odpowiednio na mniej niż 30 i 24%.<sup>4</sup> Według doniesień wśród kobiet z obciążonym wywiadem rodzinnym ryzyko zakrzepicy żyłnej w czasie ciąży wynosi 6-7%.<sup>17</sup> Podobnie jak w przypadku niedoboru białka C, u homozygot z niedoboru białka S występuje noworodkowa nadostra płamica.<sup>14</sup>

### Niedobór antytrombiny

Niedobór antytrombiny wiąże się z dużym ryzykiem zakrzepicy, ale zdarza się rzadko. Ponad 250 mutacji może spowodować zmniejszenie transkrypcji genu, powodując zarówno zmniejszenie stężenia antygeny, jak i aktywności lub zmianę struktury i funkcji, powodując, że stężenie antygeny jest prawidłowe, ale jego aktywność zmniejszona.<sup>9,18</sup> Bardzo rzadko występujące przypadki homozygot związane są z bardzo małą lub brakiem aktywności antytrombiny. Niedobór antytrombiny występuje z częstością około 1/2500.<sup>18,19</sup> U kobiet niebędących w ciąży ryzyko zakrzepicy żyłnej przy niedoborze antytrombiny jest zwiększone ponad 25-krotnie.<sup>18</sup> Ciąża może istotnie zwiększać potencjał prozakrzepowy u kobiet z niedoborem antytrombiny.<sup>13,17</sup> Ryzyko może być jednak znacznie mniejsze w przypadku negatywnego wywiadu własnego i rodzinnego.<sup>11</sup>

### Mutacje reduktazy metylenotetrahydrofolianu

Homozygotyczność mutacji genu reduktazy metylenotetrahydrofolianu (MTHFR) jest najczęstszą przyczyną hiperhomocysteinemii. U homozygot MTHFR polimorfizm C677T i A1298C występuje odpowiednio u 10-16% i 4-6% wszystkich Europejczyków.<sup>20</sup> Wydaje się jednak, że same mutacje MTHFR nie zwiększają ryzyka zakrzepicy żyłnej ani u kobiet niebędących w ciąży,<sup>21</sup> ani u ciężarnych.<sup>22</sup> Chociaż wcześniej donoszono, że hiperhomocysteinemia umiarkowanie wpływa na ryzyko zakrzepicy żyłnej,<sup>23,23</sup> najnowsze dane wskazują, że zwiększone stężenie homocysteiny tylko w niewielkim

stopniu wpływają na to ryzyko.<sup>25</sup> Ta obserwacja może odzwierciedlać wynik stosowania diety wzbogaconej kwasem foliowym w krajach rozwiniętych oraz suplementacji kwasem foliowym mąki w Stanach Zjednoczonych. Ponadto badania interwencyjne dotyczące suplementacji witaminy B u pacjentek niebędących w ciąży nie wykazały żadnego zmniejszenia ryzyka zakrzepicy żyłnej.<sup>26,27</sup> Nie ma zatem wystarczających dowodów uzasadniających ocenę polimorfizmu MTHFR i badanie stężenia homocysteiny na czczo w ocenie etiologii trombofilii w związku z zakrzepicą żylną, dlatego nie zaleca się wykonywania tych badań.

### Inne trombofilie

Opisano różne rodzaje trombofilii, w tym alternatywne mutacje genu czynnika V, mutację promotora genu *PAI-1*, niedobór białka Z oraz mutacje genów różnych czynników krzepnięcia. Chociaż wydają się wiązać z niewielkim, niezależnym ryzykiem zakrzepicy, mogą nasilać ryzyko u pacjentek z opisanymi wcześniej mutacjami. Nie ma jednak wystarczających dowodów, aby zalecać wykonywanie badań przesiewowych w kierunku tych trombofilii.

### Trombofilie wrodzone a powikłania ciąży

Nie można powiedzieć, że istnieje jednoznaczny związek przyczynowy między trombofiliami wrodzonymi a powikłaniami ciąży. Większość dostępnych badań to małe badania kontrolowane i kohortowe przeprowadzone w różnych populacjach, których wyniki często są sprzeczne i odzwierciedlają potencjalne słabe punkty związane ze zgłaszaniem przypadków.<sup>28,29</sup>

### Poronienie

Podczas gdy metaanalizy i retrospektywne badanie kohortowe ujawniły związek między wrodzonymi trombofiliami i poronieniem w pierwszym trymestrze ciąży,<sup>30,34</sup> to prospektywne badania kohortowe nie wykazały takiego związku. W Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development's Maternal-Fetal Medicine Units Network

(sieć komputerowa szpitalnych oddziałów zajmujących się medycyną matczyno-płodową – przyp. tłum.) zbadano kobiety z grupy małego ryzyka w ciążach pojedynczych poniżej 14 tygodnia. W Maternal Fetal Medicine Units Network wśród 4885 ciężarnych zidentyfikowano 134, które były heterozygotami czynnika V Leiden i nie stwierdzono żadnego zwiększenia ryzyka poronienia.<sup>35</sup> Podobne wyniki dotyczące braku zwiększenia ryzyka poronienia uzyskano w przypadku matek nosicielek mutacji genu protrombiny *G20210A*.<sup>36</sup>

### Stan przedrzucawkowy

W niektórych badaniach klinicznych stwierdzono istnienie związku między czynnikiem V Leiden a stanem przedrzucawkowym, ciężkim stanem przedrzucawkowym i stanem przedrzucawkowym przed 37 tygodniem ciąży.<sup>37,38</sup> Wiele innych badań kontrolowanych nie wykazało związku między mutacją czynnika V Leiden a stanem przedrzucawkowym.<sup>35,39-42</sup>

Również w wielu innych badaniach nie udało się potwierdzić związku między mutacją genu protrombiny *G20210A* a stanem przedrzucawkowym lub ciężkim stanem przedrzucawkowym.<sup>35,36,41,43-45</sup> Liczne metaanalizy pozwały przypuszczać, że istnieje związek między niedoborem białka C i białka S a stanem przedrzucawkowym. Te wnioski zostały jednak oparte na małej liczbie badań, w których uczestniczyła mała liczba kobiet.<sup>46</sup> Nie posiadamy wystarczających dowodów, aby wyciągnąć wnioski, że wrodzone trombofilie są związane z częstszym występowaniem stanu przedrzucawkowego.

### Wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrostu płodu

Liczne badania kontrolowane, kohortowe i systematyczne przeglądy badań nie wykazały istotnego związku między czynnikiem V Leiden a wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrostu płodu (intrauterine growth restriction, IUGR) ani poniżej 10, ani 5 centyla.<sup>37,41,47</sup> Podobny brak związku stwierdzono w przypadku mutacji genu protrombiny *G20210A* i *IUGR*.<sup>36,48,49</sup> W bada-

niu kliniczno-kontrolnym wykonanym wśród 493 noworodków z IUGR i odpowiadającym im 472 z grupy kontrolnej nie stwierdzono związku IUGR z czynnikiem V Leiden, mutacją protrombiny *G20210A* czy mutacjami MTHFR.<sup>50</sup>

### Przedwczesne oddzielenie się łożyska

Ogólnie nie ma wystarczających dowodów, aby potwierdzić istnienie związku między trombofiliami a przedwczesnym odklejeniem się łożyska.<sup>35,36</sup> Metaanaliza badań kontrolowanych wykazała jednak istnienie związku między przedwczesnym odklejeniem się łożyska i to zarówno z homozygotycznością, jak i heterozygotycznością mutacji czynnika V Leiden oraz związek między heterozygotycznością mutacji protrombiny *G20210A* i przedwczesnym odklejeniem się łożyska.<sup>46</sup> Hordaland Homocysteine Study nie wykazało żadnego związku przedwczesnego odklejenia się łożyska z hiperhomocysteinemią wynoszącą więcej niż 15  $\mu\text{mol/l}$ ,<sup>51</sup> jednak stwierdzono minimalny związek homozygotyczności polimorfizmu C677T MTHFR z przedwczesnym odklejeniem się łożyska.<sup>52</sup>

### Rozważania kliniczne i zalecenia

#### Które kobiety są kandydatkami do wykonania badań w kierunku trombofilii?

Wykonywanie badań w kierunku trombofilii jest kontrowersyjne. Jest to

przydatne tylko wtedy, kiedy wyniki będą miały wpływ na decyzje dotyczące leczenia i nie jest przydatne w sytuacjach, kiedy leczenie nie jest wskazane z powodu innych czynników ryzyka. Badania przesiewowe można rozważyć w następujących sytuacjach klinicznych:

- Dodatni wywiad w kierunku zakrzepicy żyłnej, która była związana z nienawracającymi czynnikami ryzyka (np. złamania, operacja, przedłużone unieruchomienie). Ryzyko nawrotu u nieleczonych ciężarnych z takim wywiadem i trombofilią wynosiło 16% (iloraz szans 6,5; 95% przedział ufności 0,8–56,3).<sup>53</sup>
- Krewny pierwszego stopnia (np. rodzic lub rodzeństwo) z dużym ryzykiem trombofilii lub zakrzepicą poniżej 50 roku życia w wywiadzie, przy braku innych czynników ryzyka; takie kobiety powinny otrzymać profilaktykę.

W innych sytuacjach nie zaleca się rutynowego wykonywania badań przesiewowych w kierunku trombofilii. Podobnie nie zaleca się tych badań u kobiet z poronieniami nawykowymi lub z przedwczesnym odklejeniem się łożyska. Chociaż w tych przypadkach może istnieć związek, nie ma wystarczających dowodów klinicznych, aby profilaktyka stosowana przed porodem za pomocą heparyny niefrakcjonowanej lub heparyny drobnocząsteczkowych (LMWH) zapobiegała nawrotom u tych pacjentek.<sup>54</sup> Wykonanie badań

przesiewowych w kierunku obecności przeciwciał antyfosfolipidowych może być jednak właściwe u pacjentek z poronieniami (zobacz Practice Bulletin nr 68 Antiphospholipid Syndrome, listopad 2005). Ponadto nie ma wystarczających dowodów na istnienie związku ani takich dowodów, aby wykonywać badania przesiewowe w kierunku lub leczyć kobiety z wrodzonymi trombofiliami i obciążonym wywiadem położniczym, który obejmuje takie powikłania, jak IUGR lub stan przedrzucawkowy.

#### Jakie badania laboratoryjne są zalecane w badaniach przesiewowych?

Zalecane badania w kierunku trombofilii wrodzonych są wymienione w tabeli 2. Jeśli to możliwe, badania laboratoryjne należy wykonać w pewnym odstępie czasu od incydentu zakrzepicy, w czasie kiedy pacjentka nie jest w ciąży i nie jest w trakcie leczenia przeciwzakrzepowego ani terapii hormonalnej.

Najlepiej niedobór białka S oceniać w teście czynnościowym w pewnym odstępie czasowym od ciąży. Jeśli stwierdzi się wartość mniejszą niż 55%, należy wykonać badanie stężenia wolnego białka S. U kobiet niebędących w ciąży stężenie antygeny wolnego białka S mniejsze niż 55% odpowiada niedoborowi białka S. Nie jest jasne, jaka wartość białka S jest diagnostyczna w czasie ciąży, jednak

TABELA 2

#### Jak wykonywać badania w kierunku trombofilii

Trombofilia	Metoda badania	Czy test jest wiarygodny w czasie ciąży?	Czy test jest wiarygodny podczas ostrego epizodu zakrzepicy?	Czy test jest wiarygodny w trakcie leczenia przeciwzakrzepowego?
Mutacja czynnika V Leiden	Test oporności na aktywowane białko C (drugiej generacji)	Tak	Tak	Nie
Mutacja genu protrombiny <i>G20210A</i>	Jeśli wynik nieprawidłowy: analiza DNA	Tak	Tak	Tak
	Analiza DNA	Tak	Tak	Tak
Niedobór białka C	Aktywność białka C (<60%)	Tak	Nie	Nie
Niedobór białka S	Test czynnościowy (<55%)	Nie*	Nie	Nie
Niedobór antytrombiny	Aktywność antytrombiny (<60%)	Tak	Nie	Nie

\*Jeśli konieczne jest wykonanie badania przesiewowego, wartości stanowiące punkty odjęcia antygeny białka S w drugim i trzecim trymestrze ciąży określono na odpowiednio mniej niż 30 i mniej niż 24%.

TABELA 3

## Schematy leczenia przeciwzakrzepowego

Schemat leczenia przeciwzakrzepowego	Definicja
Profilaktyczne dawki LMWH	Enoksaparyna 40 mg podskórnie raz na dobę, dalteparyna 5000 jednostek podskórnie raz na dobę lub tinzaparyna 4500 jednostek podskórnie raz na dobę (choć przy bardzo małej i bardzo dużej masie ciała konieczna może być modyfikacja dawki)
Pośrednie dawki LMWH Skorygowane dawki LMWH	Enoksaparyna 40 mg podskórnie co 12 h lub dalteparyna 5000 jednostek podskórnie co 12 h Skorygowane w zależności od masy ciała, pełne dawki lecznicze podawane raz lub dwa razy na dobę (np. enoksaparyna 1 mg/kg co 12 h, dalteparyna 200 jednostek/kg lub tinzaparyna 175 jednostek/kg raz na dobę lub dalteparyna 100 jednostek/kg co 12 h). Docelowy poziom aktywności anty-Xa w zakresie wartości leczniczych (0,6-1,0 jednostek/ml dla schematu podawania dwa razy na dobę i nieco więcej dla schematu podawania raz na dobę)
Minidawki profilaktyczne UFH Profilaktyczne dawki UFH	UFH, 5000 jednostek podskórnie co 12 h UFH, 5000-10 000 jednostek podskórnie co 12 h UFH, 5000-7500 jednostek podskórnie co 12 h w pierwszym trymestrze ciąży UFH, 7500-10 000 jednostek podskórnie co 12 h w drugim trymestrze ciąży UFH, 10 000 jednostek podskórnie co 12 h w trzecim trymestrze ciąży, jeśli APTT nie jest wydłużone
Pośrednie dawki UFH	UFH podskórnie co 12 h w takich dawkach, aby osiągnąć poziom anty-Xa 0,1-0,3 jednostek/ml po 6 h od wstrzyknięcia
Skorygowane dawki UFH	UFH w dawce powyżej 10 000 jednostek podskórnie co 12 h skorygowane tak, aby osiągnąć APTT w zakresie leczniczym (1,5-2,5) 6 h po wstrzyknięciu
Leczenie przeciwzakrzepowe po porodzie	Profilaktyczne dawki LMWH/UFH przez 4-6 tygodni lub Antagoniści witaminy K przez 4-6 tygodni z docelowym INR 2,0-3,0 przy początkowym jednoczesnym podawaniu UFH; lub LMWH do osiągnięcia INR 2,0 lub więcej przez 2 dni
Prowadzenie obserwacji	Nadzór kliniczny i właściwe obiektywne badania kobiet z objawami sugerującymi obecność zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej

APTT – czas aktywacji częściowej tromboplastyny, INR – międzynarodowy wskaźnik normalizacji, LMWH – heparyna drobnocząsteczkowa, UFH – heparyna niefrakcjonowana

w drugim i trzecim trymestrze można posługiwać się punktem odcięcia dla wolnego białka S wynoszącym odpowiednio mniej niż 30 i mniej niż 24%.

Z powodu braku związku między MTHFR a powikłaniami ciąży nie zaleca się wykonywania badań przesiewowych stężenia homocysteiny na czczo ani analizy mutacji MTHFR.

### Jakie schematy leczenia przeciwzakrzepowego są dostępne dla ciężarnych?

Biorąc pod uwagę proporcję korzyści i ryzyka leczenia niefrakcjonowaną heparyną, LMWH są ogólnie preferowanym lekiem w profilaktyce u ciężarnych. Konieczność dostosowania dawki LMWH do poziomu aktywności anty-Xa jest kontrowersyjna. Nie jest pewne, jaki jest zakres dawek profilaktycznych i nie wykazano, aby dopasowanie dawek w zależności od poziomu aktywności anty-Xa zwiększało bezpieczeństwo lub skuteczność profilaktyki. Nie jest możliwe stworze-

nie jednoznacznych zaleceń, jaki schemat profilaktyki za pomocą heparyny niefrakcjonowanej wybrać, jeśli wybiera się stosowanie aktywnej profilaktyki. U wszystkich pacjentek z wrodzonymi trombofiliami należy przeprowadzić indywidualną ocenę ryzyka, która może zmodyfikować decyzje dotyczące leczenia. Różne schematy stosowania heparyny niefrakcjonowanej i LMWH opisano w tabeli 3.

### U których pacjentek należy rozważyć leczenie w celu zapobiegania zakrzepicy żyłnej?

Na decyzję włączenia profilaktyki zakrzepicy, leczenia przeciwzakrzepowego lub niestosowania żadnego leczenia (tylko nadzór przed porodem) ma wpływ wywiad dotyczący zakrzepicy żyłnej, stopień nasilenia wrodzonej trombofilii oraz obecność dodatkowych czynników ryzyka. U wszystkich pacjentek z wrodzonymi trombofiliami należy dokonać indywi-

dualnej oceny ryzyka, które może wpłynąć na decyzje dotyczące leczenia. Decyzje dotyczące intensywności leczenia mogą być ukształtowane przez inne czynniki ryzyka, takie jak cięcie cesarskie, przedłużone unieruchomienie, otyłość, wywiad rodzinny w kierunku trombofilii lub zakrzepicy żyłnej. Zalecenia dotyczące leczenia zostały wymienione w tabeli 4.

U kobiet, które długotrwale leczono się przeciwzakrzepowo z powodu epizodu zakrzepicy i zachodzą w ciążę, zaleca się niefrakcjonowaną heparynę lub LMWH zamiast antagonistów witaminy K. W zapobieganiu i leczeniu zakrzepicy żyłnej w czasie ciąży preferuje się heparynę drobnocząsteczkową, a nie heparynę niefrakcjonowaną. Wydaje się, że ryzyko zakrzepicy żyłnej w czasie ciąży jest największe przed 20 tygodniem ciąży, jeśli zatem przed porodem stosuje się profilaktykę, należy ją włączyć w pierwszym trymestrze ciąży. Dawki stosowane po porodzie powinny być

TABELA 4

## Zalecana profilaktyka zakrzepicy w ciążach powikłanych wrodzonymi trombofiliami\*

Scenariusz kliniczny	Leczenie przed porodem	Leczenie po porodzie
Trombofilia małego ryzyka <sup>1</sup> bez VTE w przeszłości	Nadzór bez leczenia przeciwzakrzepowego lub profilaktyczne dawki LMWH lub UFH	Nadzór bez leczenia lub leczenie przeciwzakrzepowe po porodzie, jeśli pacjentka ma dodatkowe czynniki ryzyka <sup>4</sup>
Trombofilia małego ryzyka, <sup>1</sup> w przeszłości pojedynczy epizod VTE	Profilaktyczne lub pośrednie dawki LMWH/UFH lub nadzór bez leczenia przeciwzakrzepowego	Po porodzie leczenie przeciwzakrzepowe lub pośrednie dawki LMWH/UFH
Trombofilia dużego ryzyka <sup>5</sup> bez VTE w przeszłości	Profilaktyczne dawki LMWH lub UFH	Leczenie przeciwzakrzepowe po porodzie
Trombofilia dużego ryzyka, <sup>5</sup> w przeszłości pojedynczy epizod VTE, pacjentka nieotrzymująca przewlekłe leczenia przeciwzakrzepowego	Schemat podawania profilaktycznych pośrednich lub skorygowanych dawek LMWH/UFH	Po porodzie leczenie przeciwzakrzepowe lub LMWH/UFH w dawkach profilaktycznych, lub pośrednich przez 6 tygodni (leczenie powinno być co najmniej tak intensywne jak przed porodem)
Bez trombofilii, w przeszłości pojedynczy epizod VTE związany z tymczasowym czynnikiem ryzyka, które już nie występuje – wykluczenie czynników ryzyka związanych z ciążą lub estrogenami	Nadzór bez leczenia przeciwzakrzepowego	Po porodzie leczenie przeciwzakrzepowe
Bez trombofilii, w przeszłości pojedynczy epizod VTE związany z tymczasowym czynnikiem ryzyka, którym była ciąża, lub z estrogenami	Nadzór bez leczenia przeciwzakrzepowego lub profilaktyczne bądź pośrednie dawki LMWH/UFH	Po porodzie leczenie przeciwzakrzepowe lub pośrednie dawki LMWH/UFH
Bez trombofilii, w przeszłości pojedynczy epizod VTE bez towarzyszących czynników ryzyka (idiopatyczna) – pacjentka nieleczona przewlekłe przeciwzakrzepowo	Profilaktyczne lub pośrednie dawki LMWH/UFH, lub nadzór bez leczenia przeciwzakrzepowego	Po porodzie leczenie przeciwzakrzepowe lub pośrednie dawki LMWH/UFH
Trombofilia lub bez trombofilii po dwóch lub większej liczbie epizodów VTE, pacjentka nieotrzymująca przewlekłe leczenia przeciwzakrzepowego	Profilaktyczne, pośrednie lub skorygowane dawki LMWH lub profilaktyczne, pośrednie lub skorygowane dawki UFH	Po porodzie leczenie przeciwzakrzepowe bądź pośrednie lub skorygowane dawki LMWH/UFH przez 6 tygodni
Trombofilia lub bez trombofilii po dwóch lub większej liczbie epizodów VTE, pacjentka otrzymująca przewlekłe profilaktykę przeciwzakrzepową	Skorygowane dawki LMWH/UFH	Ponowne wprowadzenie przewlekłego leczenia przeciwzakrzepowego

LMWH – heparyna drobnocząsteczkowa, UFH – heparyna niefrakcjonowana, VTE – żylna choroba zatorowo-zakrzepowa

\*Po porodzie leczenie większymi dawkami lub takie samo jak przed porodem

<sup>1</sup>Trombofilia małego ryzyka: heterozygota czynnika V Leiden; heterozygota protrombiny G20210A; niedobór białka C lub S

<sup>4</sup>W wywiadzie rodzinnym u krewnego pierwszego stopnia epizod zakrzepicy przed 50 rokiem życia lub inne czynniki ryzyka zakrzepicy (np. otyłość, długotrwałe unieruchomienie)

<sup>5</sup>Trombofilia dużego ryzyka: niedobór antytrombiny, podwójna heterozygota mutacji protrombiny G20210A oraz czynnika V Leiden; homozygota czynnika V Leiden lub homozygota mutacji protrombiny G20210A

większe lub równe stosowanym przed porodem. Kobiety, które przyjmują warfarynę lub heparynę niefrakcjonowaną i karmią piersią, mogą kontynuować stosowanie tych leków.<sup>55,57</sup> Kobiety stosujące LMWH również mogą kontynuować tę metodę profilaktyki przeciwzakrzepowej, chociaż to zalecenie oparte jest na ograniczonych dowodach.

U wszystkich kobiet z zakrzepicą żył głębokich w wywiadzie w okre-

sie przedporodowym i poporodowym można rozważyć stosowanie pończoch o stopniowanym ucisku.<sup>58</sup>

#### **Jakie jest właściwe postępowanie w trakcie porodu u pacjentek z trombofilią?**

U pacjentek z potwierdzoną trombofilią do momentu wypisania ze szpitala należy rozważyć stosowanie pneumatycznego ucisku kończyn dolnych lub elastycznych pończoch

o stopniowanym ucisku. Dodatkowo u pacjentek z grupy dużego ryzyka należy zastosować śródporodową profilaktykę za pomocą niefrakcjonowanej heparyny.

Niezależnie od tego, czy pacjentka otrzymuje profilaktykę, w 36 tygodniu ciąży należy włączyć pośrednie lub lecznicze dawki LMWH, zamiast porównywalnych dawek heparyny niefrakcjonowanej, aby umożliwić wykonanie znieczulenia przewodowego

w trakcie porodu. Alternatywnie na 24–36 h przed indukcją porodu lub planowym cięciem cesarskim można zaprzestać podawania skorygowanej dawki LMWH podskórnie lub niefrakcjonowanej heparyny, aby zapobiec działaniu przeciwzakrzepowemu w trakcie porodu.

Pacjentki otrzymujące profilaktykę przeciwzakrzepową należy pouczyć, aby w momencie rozpoczęcia się czynności porodowej zaprzęstały wykonywania wstrzyknień. Jeśli poród drogami natury lub cięcie cesarskie odbywają się więcej niż 4 h po podaniu profilaktycznej dawki niefrakcjonowanej heparyny, pacjentka nie jest narażona na istotne ryzyko wystąpienia powikłań krwotocznych. Przed upływem 12 h od podania profilaktycznej dawki i 24 h od podania leczniczej dawki LMWH nie należy usuwać cewnika do znieczulenia zewnątrzoponowego, ponieważ istnieje ryzyko krwawienia związanego z zabiegiem.<sup>59,60</sup> Pacjentki otrzymujące niefrakcjonowaną heparynę lub LMWH, które wymagają szybkiego odwrócenia działania przeciwzakrzepowego w trakcie porodu, mogą być leczone siarczanem protaminy.<sup>61</sup> Dodatkowo u pacjentek z niedoborem antytrombiny w okresie okołoporodowym można zastosować koncentraty antytrombiny.

### **Jakie jest właściwe leczenie pacjentek z trombofilia, które wymagają stosowania leczenia przeciwzakrzepowego po porodzie?**

Dawki heparyny niefrakcjonowanej i LMWH po porodzie powinny być takie same lub większe niż przed porodem. Podawanie heparyny niefrakcjonowanej i LMWH można wznowić 4–6 h po porodzie siłami natury i 6–12 h po cięciu cesarskim. Pacjentki, które będą leczone warfaryną, mogą rozpocząć leczenie zaraz po porodzie. Początkowa dawka warfaryny powinna wynosić 5 mg przez 2 dni, a dawki stosowane później należy ustalić na podstawie monitorowania INR. Aby uniknąć paradoksalnej zakrzepicy i martwicy skóry spowodowanej wczesnym działaniem przeciw białku C, przez 5 dni należy podawać terapeu-

tyczne dawki heparyny niefrakcjonowanej lub LMWH do momentu, aż INR osiągnie wartości terapeutyczne (2,0–3,0) przez 2 kolejne dni. Biorąc pod uwagę, że warfaryna, LMWH i heparyna niefrakcjonowana nie kumulują się w mleku matki i nie wywołują działania przeciwzakrzepowego u płodu, te antykoagulanty można stosować w trakcie karmienia pierśią.<sup>55,57</sup>

### **Jakie metody antykoncepcyjne są dostępne po porodzie dla kobiet z trombofilia?**

Ryzyko zakrzepicy żyłnej w grupie kobiet stosujących antykoncepcję estrogenowo-progestagenową zwiększa się odpowiednio 35–99 razy oraz 16 razy wśród kobiet będących heterozygotami czynnika V Leiden i mutacji protrombiny G20210A.<sup>62</sup> Roczne ryzyko wystąpienia zakrzepicy żyłnej wśród nosicielek mutacji czynnika V Leiden wynosi 5,7 na 10 000 w porównaniu z 28,5 na 10 000 wśród kobiet będących heterozygotami czynnika V Leiden, które stosują estrogenowo-progestagenowe tabletki antykoncepcyjne (ryzyko względne 34,7).<sup>63</sup> Należy zatem rozważyć zastosowanie metod alternatywnych, takich jak wkładka wewnątrzmaciczna (w tym zawierająca progestagen), tabletki zawierające same progestageny i implant oraz metody barierowe. Nie zaleca się wykonywania badań przesiewowych w kierunku trombofilii u wszystkich kobiet przed włączeniem złożonej antykoncepcji.<sup>64,66</sup>

### **Podsumowanie rekomendacji**

#### **Poniższe rekomendacje oparto na ograniczonych lub niespójnych dowodach naukowych (stopień zaleceń B):**

- Po porodzie kobiety karmiące pierśią mogą przyjmować leki przeciwzakrzepowe: warfarynę, LMWH i heparynę niefrakcjonowaną.
- Nie zaleca się wykonywania badań w kierunku trombofilii u kobiet, u których wystąpiły nawracające poronienia lub przedwczesne odklejenie łożyska, ponieważ nie jest jasne, czy leczenie przeciwzakrzepowe zmniejsza ryzyko nawrotu.

- Nie ma wystarczających dowodów, aby zalecać wykonywanie badań przesiewowych lub stosować leczenie z powodu trombofilii u kobiet, które miały w przeszłości stan przedrzucawkowy lub u ich dzieci nastąpił IUGR.

- Ponieważ nie stwierdzono związku między MTHFR a powikłaniami ciąży, nie zaleca się wykonywania badania przesiewowego stężenia homocysteiny na czczo ani analizy mutacji MTHFR.

#### **Poniższe rekomendacje oparto na konsensusie i opinii ekspertów (stopień zaleceń C):**

- Badanie przesiewowe w kierunku wrodzonych trombofilii powinno obejmować mutację czynnika V Leiden, mutację protrombiny G20210A oraz niedobory białek C i S.
- Zalecenia dotyczące leczenia kobiet z wrodzonymi trombofiliami zostały wymienione w tabeli 4.
- U wszystkich pacjentek z wrodzonymi trombofiliami należy wykonać indywidualną ocenę ryzyka, która może wpłynąć na zmianę decyzji dotyczących leczenia.

Copyright © July 2010 by the American College of Obstetricians and Gynecologists. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, posted on the Internet, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without prior written permission from the publisher.

### **PIŚMIENICTWO**

1. Lockwood CJ, Krikun G, Rahman M, Caze R, Buchwalder L, Schatz F. The role of decidualization in regulating endometrial hemostasis during the menstrual cycle, gestation, and in pathological states. *Semin Thromb Hemost* 2007;33:111–7. (Level III)
2. Lockwood CJ, Krikun G, Schatz F. The decidua regulates hemostasis in human endometrium. *Semin Reprod Endocrinol* 1999;17:45–51. (Level III)
3. Bremme KA. Haemostatic changes in pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003;16:153–68. (Level III)
4. Paidas MJ, Ku DH, Lee MJ, Manish S, Thurston A, Lockwood CJ, et al. Protein Z, protein S levels are lower in patients with thrombophilia and subsequent pregnancy complications. *J Thromb Haemost* 2005;3:497–501. (Level II-3)
5. Hellgren M. Hemostasis during normal pregnancy and puerperium. *Semin Thromb Hemost* 2003;29:125–30. (Level III)
6. Gherman RB, Goodwin TM, Leung B, Byrne JD, Hethummi R, Montoro M. Incidence, clinical characteristics, and timing of objectively diagnosed venous thromboembolism during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999;94:730–4. (Level II-3)
7. Chang J, Elam-Evans LD, Berg CJ, Herndon J, Flowers L, Seid KA, et al. Pregnancy-related mortality surveillance—United States, 1991–1999. *Morb Mortal Wkly Rep Surveill Summ* 2003;52:1–8. (Level II-3)
8. Scifres CM, Macones GA. The utility of thrombophilia testing in pregnant women with thrombosis: fact or fiction? *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:344.e1–344.e7. (Level III)

9. Franco RF, Reitsma PH. Genetic risk factors of venous thrombosis. *Hum Genet* 2001;109:369–84. (Level III)
10. Gerhardt A, Scharf RE, Beckmann MW, Struve S, Bender HG, Pilly M, et al. Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *N Engl J Med* 2000;342:374–80. (Level II-3)
11. Zotz RB, Gerhardt A, Scharf RE. Inherited thrombophilia and gestational venous thromboembolism. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003;16:243–59. (Level III)
12. Conard J, Horellou MH, Van Dreden P, Lecompte T, Samama M. Thrombosis and pregnancy in congenital deficiencies in AT III, protein C or protein S: study of 78 women [letter]. *Thromb Haemost* 1990;63:319–20. (Level III)
13. De Stefano V, Leone G, Mastrangelo S, Tripodi A, Rodeghiero F, Castaman G, et al. Thrombosis during pregnancy and surgery in patients with congenital deficiency of antithrombin III, protein C, or protein S [letter]. *Thromb Haemost* 1994;71:799–800. (Level III)
14. Marlar RA, Neumann A. Neonatal purpura fulminans due to homozygous protein C or protein S deficiencies. *Semin Thromb Hemost* 1990;16:299–309. (Level III)
15. Goodwin AJ, Rosendaal FR, Kottke-Marchant K, Bovill EG. A review of the technical, diagnostic, and epidemiologic considerations for protein S assays. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126:1349–66. (Level III)
16. Fardella P, Parra M, Conte G, Flores C, Munoz H, Soto L, et al. Free protein S (PS) in normal pregnancy: a comparison between two analytical methods [Spanish]. *Rev Med Chil* 2005;133:633–8. (Level III)
17. Friederich PW, Sanson BJ, Simioni P, Zanardi S, Huisman MV, Kindt I, et al. Frequency of pregnancy-related venous thromboembolism in anticoagulant factor-deficient women: implications for prophylaxis [published errata appear in *Ann Intern Med* 1997;127:1138; *Ann Intern Med* 1997;126:835]. *Ann Intern Med* 1996;125:955–60. (Level II-2)
18. Carraro P. Guidelines for the laboratory investigation of inherited thrombophilias. Recommendations for the first level clinical laboratories. European Communities Confederation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Working Group on Guidelines for Investigation of Disease. *Clin Chem Lab Med* 2003;41:382–91. (Level III)
19. Hellgren M, Tengborn L, Abildgaard U. Pregnancy in women with congenital antithrombin III deficiency: experience of treatment with heparin and antithrombin. *Gynecol Obstet Invest* 1982;14:127–41. (Level III)
20. Peng F, Labelle LA, Rainey BJ, Tsongalis GJ. Single nucleotide polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene are common in US Caucasian and Hispanic American populations. *Int J Mol Med* 2001;8:509–11. (Level III)
21. Domagala TB, Adamek L, Nizankowska E, Sanak M, Szczeklik A. Mutations C677T and A1298C of the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene and fasting plasma homocysteine levels are not associated with the increased risk of venous thromboembolic disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002;13:423–31. (Level II-3)
22. McColl MD, Ellison J, Reid F, Tait RC, Walker ID, Greer IA. Prothrombin 20210 G→A, MTHFR C677T mutations in women with venous thromboembolism associated with pregnancy. *BJOG* 2000;107:565–9. (Level III)
23. den Heijer M, Rosendaal FR, Blom HJ, Gerrits WB, Bos GM. Hyperhomocysteinemia and venous thrombosis: a meta-analysis. *Thromb Haemost* 1998;80:874–7. (Meta-Analysis)
24. Eichinger S. Homocysteine, vitamin B6 and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003;33:342–4. (Level III)
25. den Heijer M, Lewington S, Clarke R. Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a meta-analysis of published epidemiological studies. *J Thromb Haemost* 2005;3:292–9. (Meta-Analysis)
26. Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, Sheridan P, Pogue J, Micks M, et al. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 2 Investigators* [published erratum appears in *N Engl J Med* 2006;355:746]. *N Engl J Med* 2006;354:1567–77. (Level I)
27. den Heijer M, Willems HP, Blom HJ, Gerrits WB, Cattaneo M, Eichinger S, et al. Homocysteine lowering by B vitamins and the secondary prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Blood* 2007;109:139–44. (Level I)
28. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD, et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study*. *Br J Haematol* 2006;132:171–96. (Meta-Analysis)
29. Kosmas IP, Tatsioni A, Ioannidis JP. Association of Leiden mutation in factor V gene with hypertension in pregnancy and pre-eclampsia: a meta-analysis. *J Hypertens* 2003;21:1221–8. (Meta-Analysis)
30. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 2003;361:901–8. (Meta-Analysis)
31. Dudding TE, Attia J. The association between adverse pregnancy outcomes and maternal factor V Leiden genotype: a meta-analysis. *Thromb Haemost* 2004;91:700–11. (Meta-Analysis)
32. Nelen WL, Blom HJ, Steegers EA, den Heijer M, Eskes TK. Hyperhomocysteinemia and recurrent early pregnancy loss: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2000;74:1196–9. (Meta-Analysis)
33. Lissalde-Lavigne G, Fabbro-Peray P, Cochery-Nouvellon E, Mercier E, Ripart-Neveu S, Balducci JP, et al. Factor V Leiden and prothrombin G20210A polymorphisms as risk factors for miscarriage during a first intended pregnancy: the matched case-control "NOHA first" study. *J Thromb Haemost* 2005;3:2178–84. (Level II-2)
34. Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID, Briet E, Bertorp E, Conard J, et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet* 1996;348:913–6. (Level II-2)
35. Dizon-Townson D, Miller C, Sibai B, Spong CY, Thom E, Wendel G Jr, et al. The relationship of the factor V Leiden mutation and pregnancy outcomes for mother and fetus. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Obstet Gynecol* 2005;106:517–24. (Level II-2)
36. Silver RM, Zhao Y, Spong CY, Sibai B, Wendel G Jr, Westrom K, et al. Prothrombin gene G20210A mutation and obstetric complications. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units (NICHD MFMU) Network. *Obstet Gynecol* 2010;115:14–20. (Level II)
37. Kupferminc MJ, Eldor A, Steinman N, Many A, Bar-Am A, Jaffa A, et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy [published erratum appears in *N Engl J Med* 1999;341:384]. *N Engl J Med* 1999;340:9–13. (Level II-2)
38. Nurk E, Tell GS, Refsum H, Ueland PM, Vollset SE. Factor V Leiden, pregnancy complications and adverse outcomes: the Hordaland Homocysteine Study. *QJM* 2006;99:289–98. (Level II-2)
39. Currie L, Peek M, McNiven M, Prosser I, Mansour J, Ridgway J. Is there an increased maternal-infant prevalence of Factor V Leiden in association with severe preeclampsia? *BJOG* 2002;109:191–6. (Level II-2)
40. van Pampus MG, Wolf H, Koopman MM, van den Ende A, Buller HR, Reitsma PH. Prothrombin 20210 G: a mutation and Factor V Leiden mutation in women with a history of severe preeclampsia and (H) ELLP syndrome. *Hypertens Pregnancy* 2001;20:291–8. (Level III)
41. D'Elia AV, Driul L, Giacomello R, Colaone R, Fabbro D, Di Leonardo C, et al. Frequency of factor V, prothrombin and methylenetetrahydrofolate reductase gene variants in preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 2002;53:84–7. (Level II-3)
42. Kahn SR, Platt R, McNamara H, Rozen R, Chen MF, Genest J Jr, et al. Inherited thrombophilia and preeclampsia within a multicenter cohort: the Montreal Preeclampsia Study. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:151.e1–9; discussion e1–5. (Level II-2)
43. Morrison ER, Miedzybrodzka ZH, Campbell DM, Haites NE, Wilson BJ, Watson MS, et al. Prothrombotic genotypes are not associated with pre-eclampsia and gestational hypertension: results from a large population-based study and systematic review. *Thromb Haemost* 2002;87:779–85. (Level II-2)
44. Livingston JC, Barton JR, Park V, Haddad B, Phillips O, Sibai BM. Maternal and fetal inherited thrombophilias are not related to the development of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:153–7. (Level II-3)
45. Lin J, August P. Genetic thrombophilias and preeclampsia: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2005;105:182–92. (Meta-Analysis)
46. Alfirevic Z, Roberts D, Martlew V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;101:6–14. (Meta-analysis)
47. Howley HE, Walker M, Rodger MA. A systematic review of the association between factor V Leiden or prothrombin gene variant and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:694–708. (Meta-Analysis)
48. Franchi F, Cetin I, Todros T, Antonazzo P, Nobile de Santis MS, Cardaropoli S, et al. Intrauterine growth restriction and genetic predisposition to thrombophilia. *Haematologica* 2004;89:444–9. (Level II-2)
49. Verspyck E, Borg JY, Le Cam-Duchez V, Goffinet F, Degre S, Fournet P, et al. Thrombophilia and fetal growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;113:36–40. (Level II-2)
50. Infante-Rivard C, Rivard GE, Yotov WV, Genin E, Guigué M, Weinberg C, et al. Absence of association of thrombophilia polymorphisms with intrauterine growth restriction. *N Engl J Med* 2002;347:19–25. (Level II-2)
51. Vollset SE, Refsum H, Irgens LM, Emblem BM, Tverdal A, Gjessing HK, et al. Plasma total homocysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes: the Hordaland Homocysteine study. *Am J Clin Nutr* 2000;71:962–8. (Level II-3)
52. Nurk E, Tell GS, Refsum H, Ueland PM, Vollset SE. Associations between maternal methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and adverse outcomes of pregnancy: the Hordaland Homocysteine Study. *Am J Med* 2004;117:26–31. (Level II-3)
53. Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Gent M, Hirsh J, Burrows R, Keaton C, Geerts W, Kovacs M, Weitz JI, Robinson KS, Whittom R, Couture G; Recurrence of Clot in This Pregnancy Study Group. Safety of withholding heparin in pregnant women with a history of venous thromboembolism. Recurrence of Clot in This Pregnancy Study Group. *N Engl J Med*. 2000;343:1439–44. (Level I)
54. Kaandorp S, Di Nisio M, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin or anticoagulants for treating recurrent miscarriage in women without antiphospholipid syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1. Art. No.: CD004734. DOI: 10.1002/14651858.CD004734.pub3. (Level III)
55. Clark SL, Porter TF, West FG. Coumarin derivatives and breast-feeding. *Obstet Gynecol* 2000;95:938–40. (Level III)
56. Orme ML, Lewis PJ, de Swiet M, Serlin MJ, Sibeon R, Batty JD, et al. May mothers given warfarin breast-feed their infants? *Br Med J* 1977;1:1564–5. (Level III)
57. Richter C, Sitzmann J, Lang P, Weitzel H, Huch A, Huch R. Excretion of low molecular weight heparin in human milk. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:708–10. (Level III)
58. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). American College of Chest Physicians. *Chest* 2008;133:844S–865S. (Level III)
59. Duhl AJ, Paidas MJ, Ural SH, Branch W, Casele H, Cox-Gill J, et al. Antithrombotic therapy and pregnancy: consensus report and recommendations for prevention and treatment of venous thromboembolism and adverse pregnancy outcomes. *Pregnancy and Thrombosis Working Group*. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:457.e1–457.21. (Level III)
60. Horlocker TT, Wedel DJ, Benzon H, Brown DL, Enneking FK, Heit JA, et al. Regional anesthesia in the anticoagulated patient: defining the risks (the second ASRA Consensus Conference on Neuraxial Anesthesia and Anticoagulation). *Reg Anesth Pain Med* 2003;28:172–97. (Level III)
61. Holst J, Lindblad B, Bergqvist D, Garre K, Nielsen H, Hedner U, et al. Protamine neutralization of intravenous and subcutaneous low-molecular-weight heparin (tinzaparin, Logiparin). An experimental investigation in healthy volunteers. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1994;5:795–803. (Level II-3)
62. Gomes MP, Deitcher SR. Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy: a clinical review. *Arch Intern Med* 2004;164:1965–76. (Level III)
63. Vandenbroucke JP, Koster T, Briet E, Reitsma PH, Bertina RM, Rosendaal FR. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* 1994;344:1453–7. (Level II-2)
64. Use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. *ACOG Practice Bulletin No. 73*. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2006;107:1453–72. (Level III)
65. Price DT, Ridker PM. Factor V Leiden mutation and the risks for thromboembolic disease: a clinical perspective. *Ann Intern Med* 1997;127:895–903. (Level III)
66. Comp PC, Zacur HA. Contraceptive choices in women with coagulation disorders. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1990–3. (Level III)