

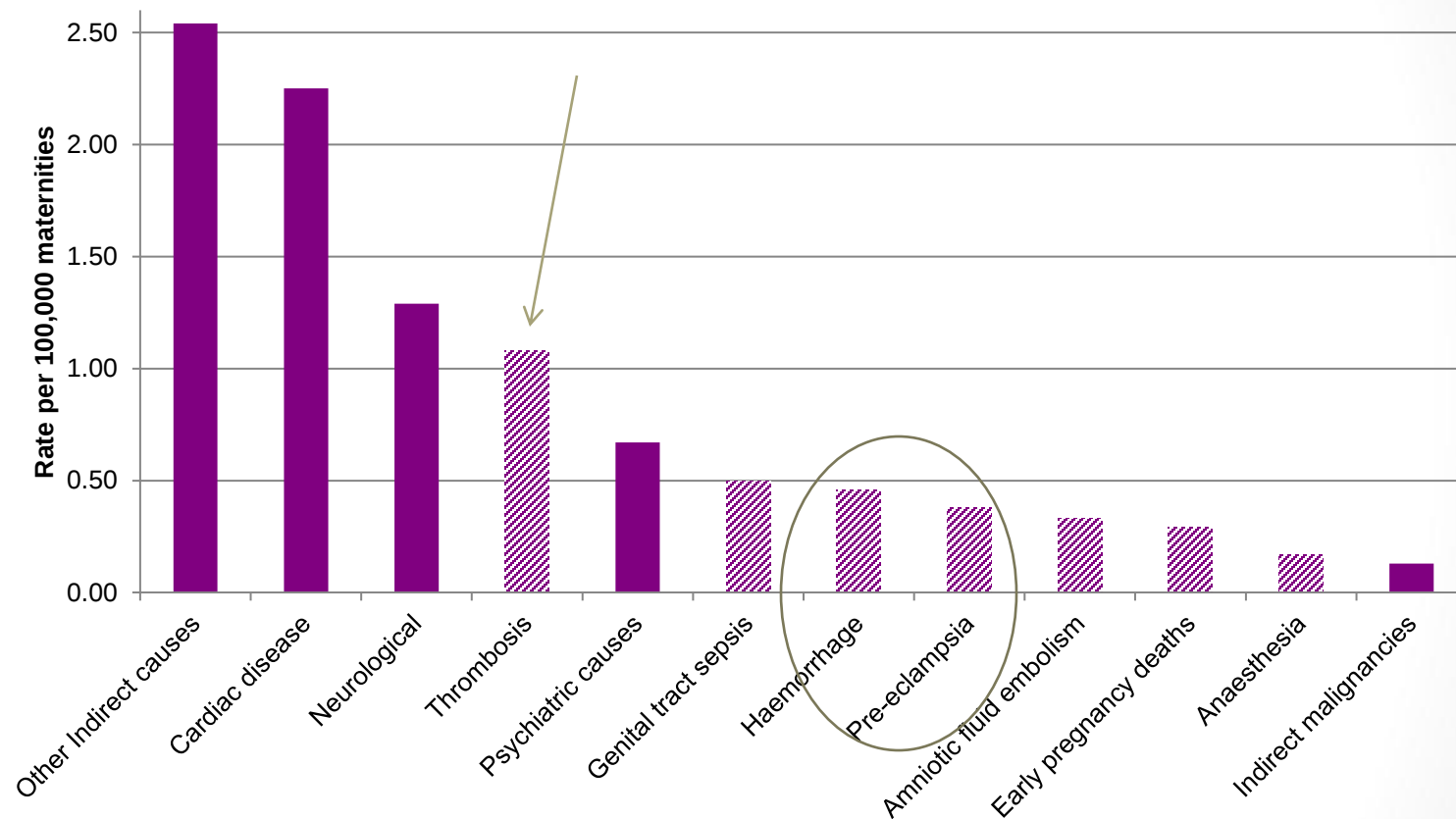
Тромбоемболизам во бременост

Доц. д-р А. Сивевски

Венски тромбоемболизам (ВТЕ): длабока венска тромбоза (ДВТ) + белодробен тромбо-емболизам (БТЕ, БЕ)

- ВТЕ : > 4-5 пати бремената популација
0.5-2 случаи на 1.000 бремени
- венски (80%); 75–80% ДВТ, 20–25% БЕ
- $\frac{1}{2}$ во тек на бременоста, $\frac{1}{2}$ постродилно:
 - до 6-тата недела од породувањето
 - (95% во првите 4-недели, 1-ва)
 - најголем ризик после ЦР особено со кржавења + инфекции

* ВТЕ / БЕ: една од водечките причини за мајчина смртност во В.Британија, Норвешка и САД, (27)



Бременост → хиперкоагулабилност

↑ конц. коагулациски ф-ри , ↓ фибринолитичка активност
промени во тромбинска генерација

Коагулациски фактори	Промена во бременост
Прокоагуланси	
Fibrinogen	зголемен
Factor VII	зголемен
Factor VIII	зголемен
Factor X	зголемен
Von Willebrand factor	зголемен
Plasminogen activator inhibitor-1	зголемен
Plasminogen activator inhibitor-2	зголемен
Factor II No change	без промена
Factor V No change	без промена
Factor IX No change	без промена
Антикоагуланси	
Free Protein S	Намален
Protein C	Без промена
Antithrombin	Без промена

Бременост → хормонски + механички ф-ри

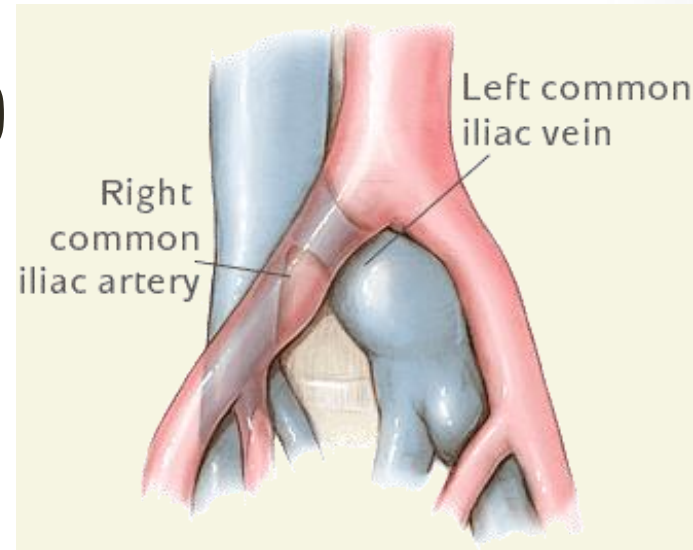
- ↑ (Л) венската капацитетност + дистензивност (прогестерон)
- ↑ притисок од матка врз в. Кава и пелв. венски садови (илијачна / илеофеморална в.) +
- намалената мобилност / обездитноста: ↓ венски проток



ВЕНСКА СТАЗА → тромбинската формација

- трудници: 71 % илео-феморална локација/
небремени 9%,

- **71 %** → iliac and/or femoral vein (vs. 9% in non pregnant)
- 64% proximal vein
- 88% on left (vs. 55% in non pregnant)



Chan WS et al. CMAJ 2010; 182:657-60

See also Appendix I and Appendix II		
Pre-existing	Previous VTE	
	Thrombophilia	<i>Heritable</i> Antithrombin deficiency Protein C deficiency Protein S deficiency Factor V Leiden Prothrombin gene mutation
		<i>Acquired</i> Antiphospholipid antibodies Persistent lupus anticoagulant and/or persistent moderate/high titre anticardiolipin antibodies and/or β_2 -glycoprotein 1 antibodies
	Medical comorbidities e.g. cancer; heart failure; active SLE, inflammatory polyarthropathy or IBD; nephrotic syndrome; type I diabetes mellitus with nephropathy; sickle cell disease; ⁴⁹ current intravenous drug user	
	Age > 35 years	
	Obesity (BMI $\geq$ 30 kg/m ²) either prepregnancy or in early pregnancy	
	Parity $\geq$ 3 (a woman becomes para 3 after her third delivery)	
	Smoking	
	Gross varicose veins (symptomatic or above knee or with associated phlebitis, oedema/skin changes)	
	Paraplegia	
Obstetric risk factors	Multiple pregnancy	
	Current pre-eclampsia	
New onset/transient	Caesarean section	
	Prolonged labour (> 24 hours)	
	Mid-cavity or rotational operative delivery	
	Stillbirth	
	Preterm birth	
	Postpartum haemorrhage (> 1 litre/requiring transfusion)	
	Any surgical procedure in pregnancy or puerperium except immediate repair of the perineum, e.g. appendicectomy, postpartum sterilisation	
	Bone fracture	
<i>These risk factors are potentially reversible and may develop at later stages in gestation than the initial risk assessment or may resolve and therefore what is important is an ongoing individual risk assessment</i>	Hyperemesis, dehydration	
	Ovarian hyperstimulation syndrome (first trimester only)	Assisted reproductive technology (ART), in vitro fertilisation (IVF)
	Admission or immobility ($\geq$ 3 days' bed rest)	e.g. pelvic girdle pain restricting mobility
	Current systemic infection (requiring intravenous antibiotics or admission to hospital)	e.g. pneumonia, pyelonephritis, postpartum wound infection
	Long-distance travel (> 4 hours)	

Рекурентна тромбоза 15-20% ,
 ↑ 3-4 п
 Тромбофилија: 20 –50%
 (асимптоматска)

Дијагностика на тромбоемболиската болест во бременост: ДВТ

- специфична и несигурна: помала специфичност на класичните знаци + симптоми за ВТЕ, маскирани од бременоста !
- потврда= со објективни показатели
- ДВТ: болка + оток на екстремитетот (80%; разлика 2 цм-лева нога, проксимално: илеофем.в 64%, илијачна в.17%),
- иницијална дијагноза: УЛТРАЗВУК (US) на проксималните пелвични вени;
- Старт → емпириска антикоагулациска терапија (3-7 дена повторна контрола)!
- дополнително: ИПГ или imaging техники (Doppler ултразвук на илијачна в.) / евентуално венографија (МРИ) ? при позитивно клиничко сценарио ?

mGy Rads

- C XR <0.001 <0.01
- Perfusion scan <0.08 <0.8
- Ventilation scan <0.01 <0.1
- CTPA / Helical CT <0.013 <0.13
- Max recommended <0.5 5

ORIGINAL ARTICLE

Pregnancy-Adapted YEARS Algorithm for Diagnosis of Suspected Pulmonary Embolism

L.M. van der Pol, C. Tromeur, I.M. Bistervels, F. Ni Ainle, T. van Bommel,

Mehdipoor et al. suggest the use of MRI without contrast agents to confirm or exclude the diagnosis of pulmonary embolism. We agree that in pregnant patients, magnetic resonance angiography is contraindicated because of uncertain long-term effects of gadolinium on the fetus,² and we are aware of the development of MRI techniques for thrombus detection without contrast.³ MRI techniques cannot be used in routine clinical practice in the diagnostic work-

TO THE EDITOR: The study by van der Pol et al. showed reduced maternal and fetal exposures to radiation and iodinated contrast when an algorithm based on clinical findings, D-dimer levels, and assessment for lower-extremity deep-vein thrombosis was used to detect pulmonary embolism. This algorithm limited the use of CT pulmonary angiography or ventilation-perfusion scanning.

CONCLUSIONS

Pulmonary embolism was safely ruled out by the pregnancy-adapted YEARS diagnostic algorithm across all trimesters of pregnancy. CT pulmonary angiography was avoided in 32 to 65% of patients. (Funded by Leiden University Medical Center and 17 other participating hospitals; Artemis Netherlands Trial Register number, NL5726.)

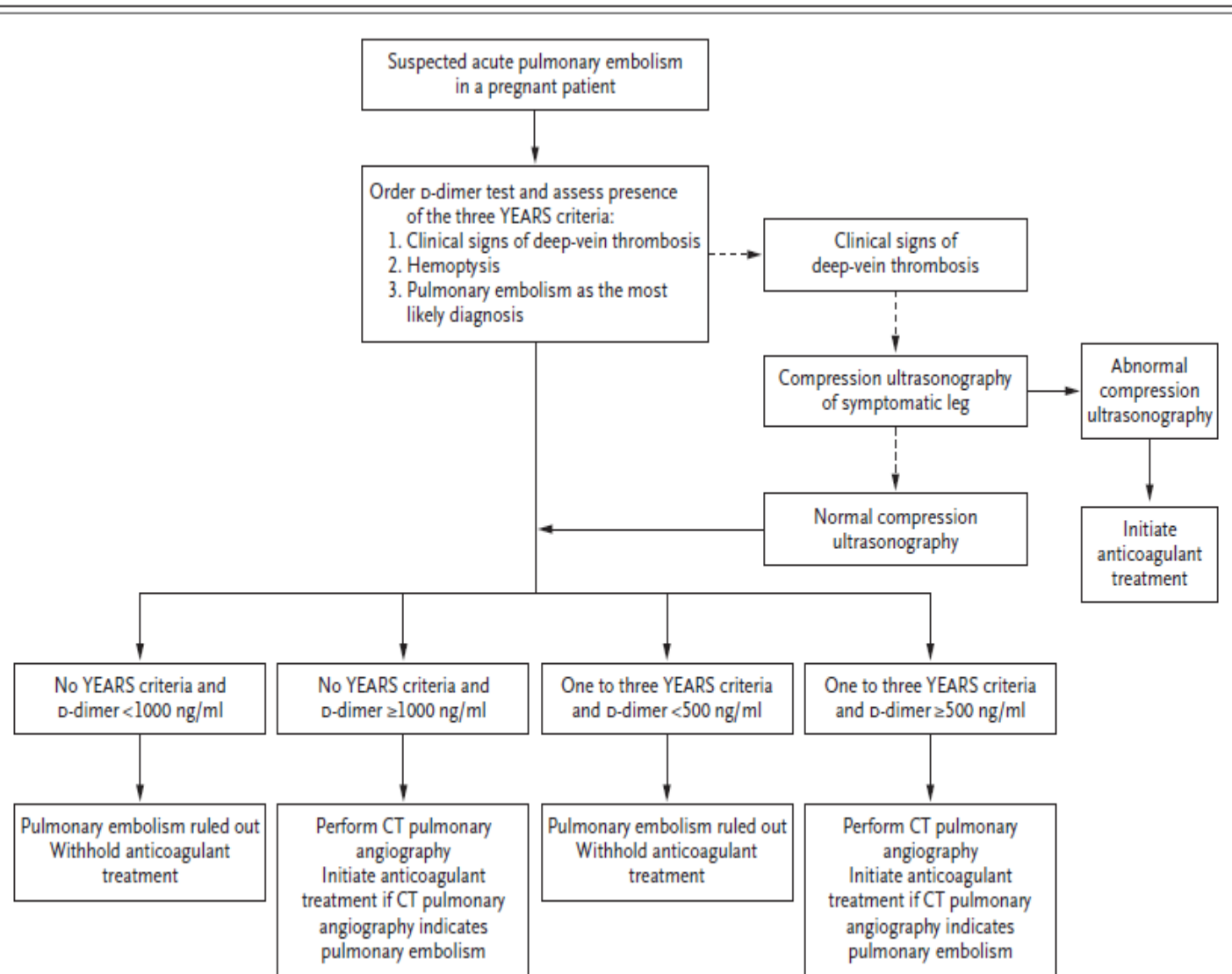


Figure 1. Pregnancy-Adapted YEARS Algorithm for the Management of Suspected Acute Pulmonary Embolism in Pregnant Patients. CT denotes computed tomography.

Д-димери - појдовни мерки за дијагностика на ВТЕ ?

- Пораст: гестациската старост, прематурно породување, абрупција и прееклампсија
- скорашна хируршка процедура (ЦР), повозрасни трудници, малигнитет

ниските вредности дијагнозата ја прават помалку веројатна, но резултатите сепак треба да се земат во контекст на целокупното клиничко сценарио :

- негативен тест + без симптоми → не се потребни дополнителни ивентигации,
- позитивен Д-димери тест + кл. презентација / висок ризик → ивентигации: (компресивна) УЗ (ИПГ) за ДВТ,
- КТ ПАнгиографија или В-П скен за БЕ

Дијагноза на БТЕ

Кл.слика: градна болка, диспнеа, тахикардија, можни се хемоптиза, поретко колапс

Кл. Водичи: * American Thoracic Society/ Society of Thoracic radiology: **РТГ → иницијална мерка во дијагностичкиот алгоритам за БТЕ во бременоста + ЕКГ, АБС**

- негативен радиографски наод + присуство на високо суспектни кл. симпт. →
V/Q (В-П) скен / КТ ангиографија (СТРА)

Стандарден ангиограм: инвазивна процедура кој побарува задоволителна експертиза за изведба но и интерпретација: резервиран за оние случаи каде белодробниот емболус неможе да биде дијагностициран (или исклучен) со претходните помалку инвазивни процедури



Review Article

Guidance for the diagnosis of pulmonary embolism during pregnancy: Consensus and controversies

Tony Wan^a, Leslie Skeith^a, Alan Karovitch^b, Marc Rodger^a, Grégoire Le Gal^{a,*}^a Division of Hematology, Department of Medicine, Ottawa Hospital Research Institute, University of Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada^b Division of General Internal Medicine, Department of Medicine, University of Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada

Guideline summary on V/Q scan and CTPA for suspected PE in pregnancy.

Guideline	Recommendation
Working Group in Women's Health the Society of Thrombosis and Haemostasis (GTH 2016)	"If lung scintigraphy is available, a low-dose perfusion scan is the preferred imaging technique to diagnose or exclude pregnancy-associated PE in women with normal chest X-ray (CXR) because this method exposes maternal breasts to less radiation than CTPA. If an initial CXR is abnormal or if lung scintigraphy is non-conclusive or not available, CTPA should be prioritized."
Royal College of Obstetrician and Gynecologist (RCOG 2015)	"In women with suspected PE without symptoms and signs of DVT, a V/Q lung scan or a CTPA should be performed." (Grade C recommendation) "When the CXR is abnormal and there is clinical suspicion of PE, CTPA should be performed in preference to a V/Q scan." (Grade D recommendation) "Alternative or repeat testing should be carried out where V/Q scan or CTPA is normal but the clinical suspicion of PE remains." (Grade C recommendation)
European Society of Cardiology (ESC 2014)	"Perfusion scintigraphy may be considered to rule out suspected PE in pregnant women with normal CXR." (Class IIb recommendation) "CTPA should be considered if the CXR is abnormal or if lung scintigraphy is not readily available." (Class IIa recommendation)
Society of Obstetricians and Gynecologist of Canada (SOGC 2014)	"For the diagnosis of PE, either V/Q scan or CTPA can be used." (Class A recommendation) "In pregnant women, a V/Q scan is the preferred test." (Class B recommendation)
Australia and New Zealand Guidelines (ANZ), endorsed by ASTH & SOMANZ (2012)	"V/Q scanning is the preferred investigation in pregnant or postpartum women with suspected PE who have a normal CXR." (Level 1 group consensus) "CTPA should be used in women with an abnormal CXR or where V/Q scanning is inconclusive or not available." (Level 1 group consensus)
American Thoracic Society/Society of Thoracic Radiology (ATS/STR 2011)	"In pregnant women with suspected PE and a normal CXR, we recommend lung scintigraphy as the next imaging test rather than CTPA." (Strong recommendation) "In pregnant women with suspected PE and an abnormal CXR, we suggest CTPA as the next imaging test rather than lung scintigraphy." (Weak recommendation)
European Association of Nuclear Medicine (EANM 2009)	"In pregnancy, particularly during the first trimester, a 2-day protocol starting with a perfusion-only scan followed if necessary by a second day ventilation study." (Grade C recommendation)

V/Q versus CTPA

- НЕШТО ПОВИСОК РИЗИК ОД КАНЦЕР ВО ДЕТСКА ВОЗРАСТ

...women with suspected PE should be advised that, compared with CTPA, V/Q scanning may carry a slightly increased risk of childhood cancer (15)

- ПОНИЗОК РИЗИК ОД КАНЦЕР НА ДОЈКА КАЈ МАЈКА

...is associated with a lower risk of maternal breast cancer; in both situations, the absolute risk is very small. V/Q investigation of first choice for young women especially if FH of breast CA or patient has had previous chest CT scan

- ПОВИСОК % НА ПОЗИТИВЕН ТЕСТ (ДИЈАГНОЗА)

...higher rate of non-diagnostic scans in pregnancy with CTPA (37.5%), V/Q (4%)

Ridge CA, et al. Am J Roentgenol 2009;193:1223–7.



Review Article

Guidance for the diagnosis of pulmonary embolism during pregnancy: Consensus and controversies

Tony Wan^a, Leslie Skeith^a, Alan Karovitch^b, Marc Rodger^a, Grégoire Le Gal^{a,*}^a Division of Hematology, Department of Medicine, Ottawa Hospital Research Institute, University of Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada^b Division of General Internal Medicine, Department of Medicine, University of Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada

Despite the uncertainties and controversies, diagnostic imaging should not be withheld or postponed in pregnant women with suspected PE because the consequences of missing or delaying the diagnosis of PE can be catastrophic. Empiric treatment is also problematic because it is associated with increased bleeding risk and other clinical implications, such as barrier to neuraxial analgesia and indication for antepartum VTE prophylaxis in future pregnancies, that outweigh the risks of radiation exposure associated with V/Q scan or CTPA. In summary, either V/Q scan or CTPA should be performed for all pregnant women with a clinical suspicion for PE.

* КТ ангиографија - диуреза за 4-6 ч. + 2 д. апсинетција од доење, при* технициум 99

Тромбопрофилактика и третман на ВТЕ во бременост

Приоритет во бременост: *хепарински* препарати,

- варфарин: ризик од мајорна хеморагија + ембриотоксично дејство, НЕ пред 36-та г.н.

НФ хепарини (UFH) → НМ хепарини (LMWH):
приоритетни антикоагуланси во бременоста !

- поголема практичност и ефикасност
- попредвидлив терапевтски одговор / подолг полуживот
- ризик од несакани ефекти: помал
↓ крварење + ↓ хи Тромбоцитопенија

мета-аналитички студии: LMWH-како иницијален третман за акутни форми на ДВТ и БЕ → поефикасни од нефракционираниот хепарин и со помал ризик од крварење (39,40)

Антикоагулациски режим	Антикоагулациски дози
Профилактички LMWH	Enoxaparin, 40 mg sc x 1 Dalteparin, 5.000 iu sc x 1 Nadroparin, 2.850 iu sc x 1
Интермедијарни дози LMWH	Enoxaparin, 40 mg sc / 12 ч Dalteparin, 5.000 iu sc / 12 ч
Терапевтски дози (adjusted-dose) LMWH	Enoxaparin, 1 mg/kg / 12 ч Dalteparin, 200 iu/kg x 1 Dalteparin, 100 iu/kg / 12 ч Цел: Anti-Xa во терапевтски ранг од 0.6-1.0 iu/ml (4 ч после последна инекц. при двоен режим)
Профилактички UFH	UFH, 5.000-7.500 iu sc / 12 ч / прв триместар UFH, 7.500-10.000 iu sc / 12ч / втор триместар UFH, 10.000 iu sc / 12ч / трет триместар, освен ако aPTT е покачено
Терапевтски дози UFH	UFH 10.000 iu или повеќе /12 ч, во дози прилагодени према aPTT во терапевтски ранг (1.5-2.5 x контролно вр.), 6ч после инекц.
Пост-родилна антикоагулација	Профилактички, интермедијарни или терапевтски (прилагодени) дози за 6-8 нед. према индикација; (орални антикоагуланти евентуално према: времетраење на терапија, лактација и избор на пац.)

* нешто поголеми дози

Нефракционирани хепарини: кога ?

- ренална дисфункција
- состојби кои побаруваат брза реверзија на антикоагулација : крвавења, регионална анестезија,
- при конверзија од LMWH во термински период: ризик од продолжено крвавења
- висок ризик од тромбоза и масивен ВТЕ
акутна масивна ВТЕ : ив 5.000 i.e. болус д. (5 мин),
инф. 1-2.000 i.e./ч; према aPTT после 6 ч од
иницијалната доза, во ранг 1.5-2.5
- доколку се употребува за тромбопрофилакса после ЦР, потребен е мониторинг на Тр (секој 2-3 ден / од 4-14 постоп. ден), заради Хит

ЦР - профилактички дози на НМ Хепарин

- близначка бременост, мултипаритет, обезност и напредната возраст (над 40 год.), хипертензија или пре-еклампсија, ниско всадена постелка, предвремено породув., трансфузија

Тежина	Енохепарин	Dalteparin
<50kg	20 mg / 24 ч	2.500 I / 24 ч
50-90 kg	40 mg / 24 ч	5.000 ie / 24 ч
91-130 kg	60 mg* / 24 ч	7.500 ie / 24 ч
131-170 kg	80 mg* / 24 ч	10.000 ie / 24 ч
>170 kg	0.6 mg/kg/24 *ч	75 ie/24 h / 24 ч
Високи профил. Дози	40 mg x 2	5.000 x2 / 24 ч

* може да биде поделена во 2 дози / 10 – дена кај не-комплицирани случаи
RCOG Green-top guideline No. 37a, April 2015.

ЦР - профилактички дози на НМ Хепарин

Ризикот од БЕ во постродилниот период е висок, особено после оперативното завршување со ЦР трае до 6-тата недела после породувањето иако 95% од случаите настапуваат првите 4 недели.

- ЦР > 2 пати поголем ризик од спонт. породување
- Итен ЦР > 2 пати од елективен ЦР
- Итен ЦР > 4 пати поголем од спонт породув

* RCOG Green-top guideline No. 37a, April 2015.

Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium

Warfarin

Warfarin use in pregnancy is restricted to the few situations where heparin is considered unsuitable, e.g. some women with mechanical heart valves.

B

Women receiving long-term anticoagulation with warfarin can be converted from LMWH to warfarin postpartum when the risk of haemorrhage is reduced, usually 5–7 days after delivery.

✓

Warfarin is safe in breastfeeding.

✓

Dextran

Dextran should be avoided antenatally and intrapartum because of the risk of anaphylactoid reaction.

D

Oral thrombin and Xa inhibitors

Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) should be avoided in pregnant women. [New 2015]

✓

Low-dose aspirin

Aspirin is not recommended for thromboprophylaxis in obstetric patients. [New 2015]

✓

D

Нестабилна форма на БЕ во бременост:

Хемодинамичка нестабилност + десно срцевата слабост
= продолжена хипотензија и смрт

- Антикоагулација (ив + инф) - недоволна при масивен БЕ
- тромболитички агенси - примарна улога во кризните состојби- гт РА (рекомбинантен ткивен плазминоген активатор) / стрептокиназата
- тромболитичка терапија- бременоста претставува релативна контраиндикација: мајорни компликации (активно крвање и фетална тератогеност)
- вазопресори,
- IVC филтри /емболектомија

Successful low-dosage thrombolysis of massive pulmonary embolism in primigravida

A case report

Jiyang Liao, MD^{a,*}, Fang Lai, MD^{b,c,d}, Dongping Xie, PhD^{b,c,*}, Yun Han, PhD^{b,c,*}, Shutao Mai, MD^{b,c}, Yanna Weng, PhD^{b,c}, Yan Zhang, MD^{b,c}, Jiongdong Du, MD^{b,c}, Gengbiao Zhou, MD^{b,c}

Abstract

Rational: Thrombolysis in primigravida with hemodynamic instability is controversial, especially treatment with low-dosage recombinant tissue plasminogen activator (rtPA), and related studies are extremely rare. Here, we report the case of a 26-year-old primigravida diagnosed with an acute massive pulmonary embolism (PE) that prompted initiation of thrombolysis with low-dose alteplase.

Patient concerns: T a sudden onset of extremely dyspnea, chest tightne ilation of her right ventricle, moderate pulmonary ar 1-Q3-T3 pattern, as shown by electrocardiogram (E

Diagnosis: Acute ma

Intervention: The pa

Outcomes: The fetus embolectomy. At this point, in view of the patient's life-threatening condition and to avoid the risk of metrorrhagia, thrombolytic therapy with a low-dosage of alteplase (10 mg loading dose and 40 mg pumped intravenously over 2 hours) was administered once informed consent was obtained. Sedation was continuously monitored. Bicarbonate was provided to correct metabolic acidosis, and administration of low-molecular-weight heparin (LMWH, enoxaparin, 6000 IU twice daily) commenced subsequently according to the prothrombin time for the first 48 h; however, surgical abortion was performed successfully and postsurgical, repeated contrast-enhanced computed tomography had normalized by her 3-month follow-up.

Lessons: Administration of low-dosage alteplase in primigravida with hemodynamic instability is extremely rare and controversial; however, our case suggests that this treatment strategy is relatively safe and feasible. In addition, nonradiometric examination played a major role in the diagnosis of PE in this patient. Because radiation use is contraindicated during pregnancy, these examinations could be the first choice for pregnant patients with suspected PE.

Abbreviations: CT = computer tomography, ECG = electrocardiogram, LMWH = low molecular weight heparin, PE = pulmonary embolism, rtPA = recombinant tissue plasminogen activator.

Keywords: low-dosage thrombolysis, nonradiometric examinations, primigravida

Pulmonary embolism caused by ovarian vein thrombosis during cesarean section: a case report

Yutaka Oda^{1*} , Michie Fujita², Chika Motohisa³, Shinichi Nakata³, Motoko Shimada¹ and Ryushi Komatsu⁴

Abstract

Background: Ovarian vein thrombosis is a rare complication of pregnancy. The representative complaints of patients with ovarian vein thrombosis are abdominal pain and fever. In some cases, however, fatal pulmonary embolism may develop. We report a case of pulmonary embolism presenting with severe hypotension and loss of consciousness during cesarean section possibly caused by ovarian vein thrombosis.

Case presentation: A 25-year-old woman at 38 weeks 4 days of gestation was scheduled for repeat cesarean section. Her past history was unremarkable, and the progress of her pregnancy was uneventful. She did not experience any symptoms indicative of deep vein thrombosis. Cesarean section was performed under spinal anesthesia, and a healthy newborn was delivered. After removal of the placenta, she suddenly developed dyspnea, hypotension, and loss of consciousness with decreased peripheral oxygen saturation. Blood pressure, heart rate, and oxygen saturation recovered after tracheal intubation and mechanical ventilation with oxygen. Postoperative computed tomography revealed no abnormality in the brain or in the pulmonary artery, but a dilated right ovarian vein with thrombi, extending up to the inferior vena cava, was found. A diagnosis of pulmonary embolism caused by ovarian vein thrombosis was made, and heparin was administered. The tracheal tube was removed on the first postoperative day. Her postoperative course was uneventful, and she was discharged with no complications.

Conclusion: Fatal pulmonary embolism might be caused by ovarian vein thrombosis during cesarean section. Careful and continuous observation of the patient after delivery and prompt treatment are important.

Keywords: Cesarean section, Ovarian vein thrombosis, Pulmonary embolism

БЛАГОДАРАМ

НА ВНИМАНИЕТО