

# INDIKACIJE ZA NISKOMOLEKULARNI HEPARIN U MPO



*Alenka Sirovec,  
KB “Svet Duh”, Zagreb*

*Mihajlo Strelec*

*Klinika za ženske bolesti i porode, KBC Zagreb*

# Zašto ova tema?



- ▶ Postojala je “moda” primjene niskomolekularnog heparina
- ▶ u žena s ponavljanim implantacijskim neuspjehom
- ▶ – bez obzira na postojeću/nepostojeću trombofiliju

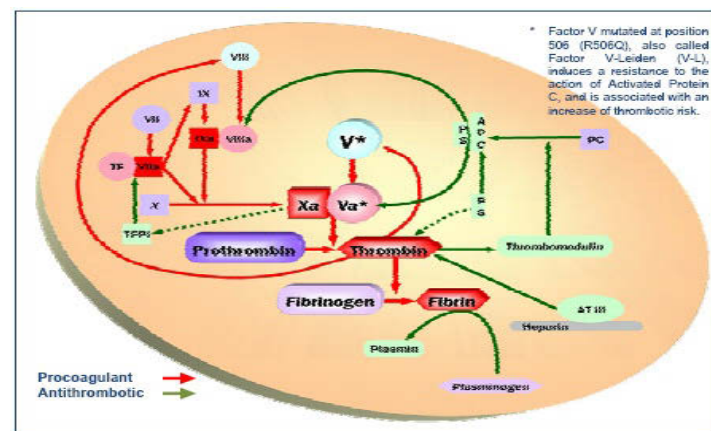
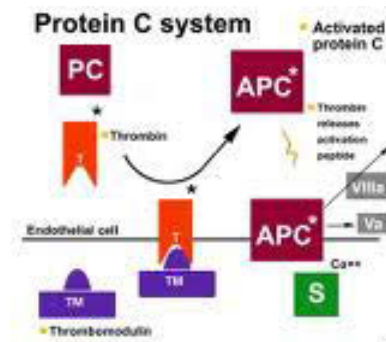
# Trombofilije

## ▶ Stečene

## APS (antifosfolipidni sindrom)

## ▶ Nasljedne

- ▶ Mutacija factora V Leiden
- ▶ Mutacija protrombina G20210A (PGM)
- ▶ Nedostatak proteina S
- ▶ Nedostatak proteina C
- ▶ Nedostatak antitrombina
- ▶ MTHFR polimorfizam
  - ne povećava rizik za VTE bez obzira na trudnoću



REGULATION OF BLOOD COAGULATION THROUGH THE PROTEIN C/PROTEIN S AND AT III PATHWAYS

MPO daje neplodnim parovima šansu za ostvarenje trudnoće, ali prosječan postotak ostvarenih trudnoća ostaje nizak, 30%, unatoč transferu morfološki normalnih embrija.

Razlozi za tako veliki neuspjeh je neobjašnjen i moguće je da uključuje neuspješnu implantaciju ili placentaciju.



Nasljedne i stečene trombofilije bile su povezane s ponavljanim neuspjehom trudnoće i komplikacijama trudnoće (preeklampsija, zastoje rasta djeteta i mrtvorodenost)





Rasprava o ulozi trombofilija u MPO se rasplamsala nakon uplitanja studija koje su vrednovale **tromboprolifaksu** u žena s ponavljanim implantacijskim neuspjehom.

Početni nalazi studija govorili su da heparin može povećati šansu za živorođeno dijete među nositeljicama trombofiličnog defekta.



Zbog proturječnih rezultata s nadolazećim studijama učinjen je sustavni pregled literature, kako bi se ocijenila točnost povezanosti između trombofilija i ishoda MPO.



# Thrombophilia and outcomes of assisted reproduction technologies: a systematic review and meta-analysis.

Di Nisio M., Chieti, Italy

[bloodjournal.hematologylibrary.org](http://bloodjournal.hematologylibrary.org), on October 8, 2011.

- ▶ Cilj ove sustavne recenzije je procjena kontroverzne povezanosti između trombofilija i neuspjeha tehnologija
- ▶ Sustavno istraživanje literature o trombofiliji u žena u IVF postupcima do travnja 2011., nađene su 33 studije (23 istražuju antifosfolipidna antitijela, 5 nasljedne trombofilije i 5 oba) s ukupno 6092 bolesnica
- ▶ Globalno, metodološka kvaliteta ovih studija bila je loša.

Kombinirani rezultati iz case-control studija pokazali su da je faktor V Leiden značajno prevladavajući u žena s MPO neuspjehom u usporedbi s plodnim ženama ili ženama koje su ostvarile trudnoću nakon (OR = 3.08; 95% interval pouzdanosti, 1.77–5.36).

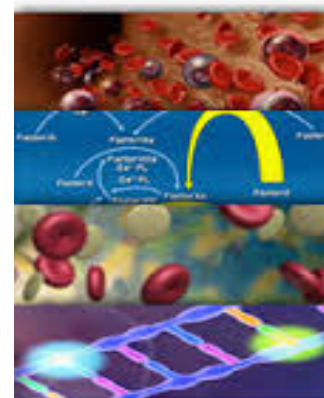
3 kohortne studije prikazuju 2 različita ishoda (npr. viabilna trudnoća odnosno rezultat testa na trudnoću) nisu pokazale povezanost faktora V Leiden i neuspjeha MPO.

Ostale nasljedne trombofilije ne pretkazuju neuspjeh MPO.


Mutacija protrombina,  
mutacija methylenetetrahydrofolat reduktaze,  
nedostatak proteina S i/ili proteina C,  
nedostatak antritrombina

nisu povezane s neuspjehom MPO.

COAGULATION  
DISORDER  
TESTING




Nije opravdana upotreba NMH  
kod bolesnica s nasljednom  
trombofilijom  
u postupcima MPO.



# Ali....

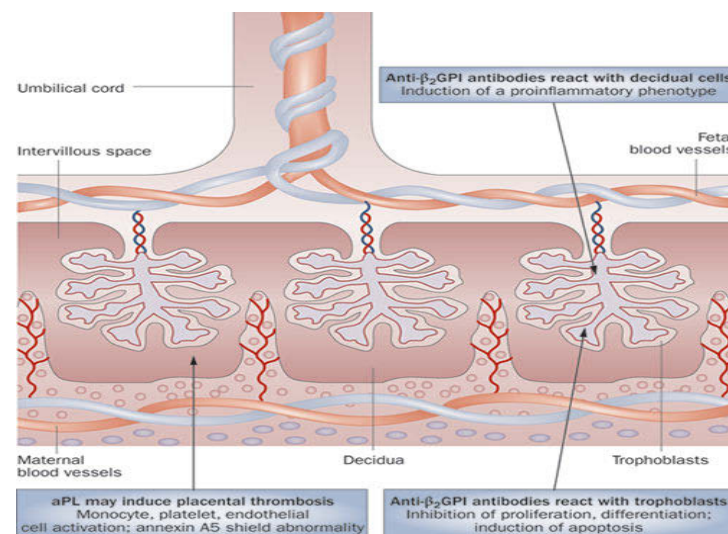
- ▶ Nositeljice heterozigota za mutaciju FVL – povezan je sa značajno manjim prosječnim vremenom do zanošenja (11 tjedana) u usporedbi s normalnim genotipom FV (23 tjedna) – uspješnija implantacija!
  - ▶ Kaandorp SP, Vanmens TE. Time to conception and time to live birth in women with recurrent miscarriage. Hum reprod 2014
- ▶ Nasljedne trombofilije povezuju se s povećanjem stope živorođene djece nakon MPO – daljnji dokaz za vezu trombofilije i poboljšane implantacije.
  - ▶ Steinvil A, Raz R. Association of common thrombophilias and antiphospholipid antibodies with success rate of IVF. Thromb Haemost 2012

- ▶ NHH
  - ▶ Stečene trombofilije
  - ▶ MPO
- 

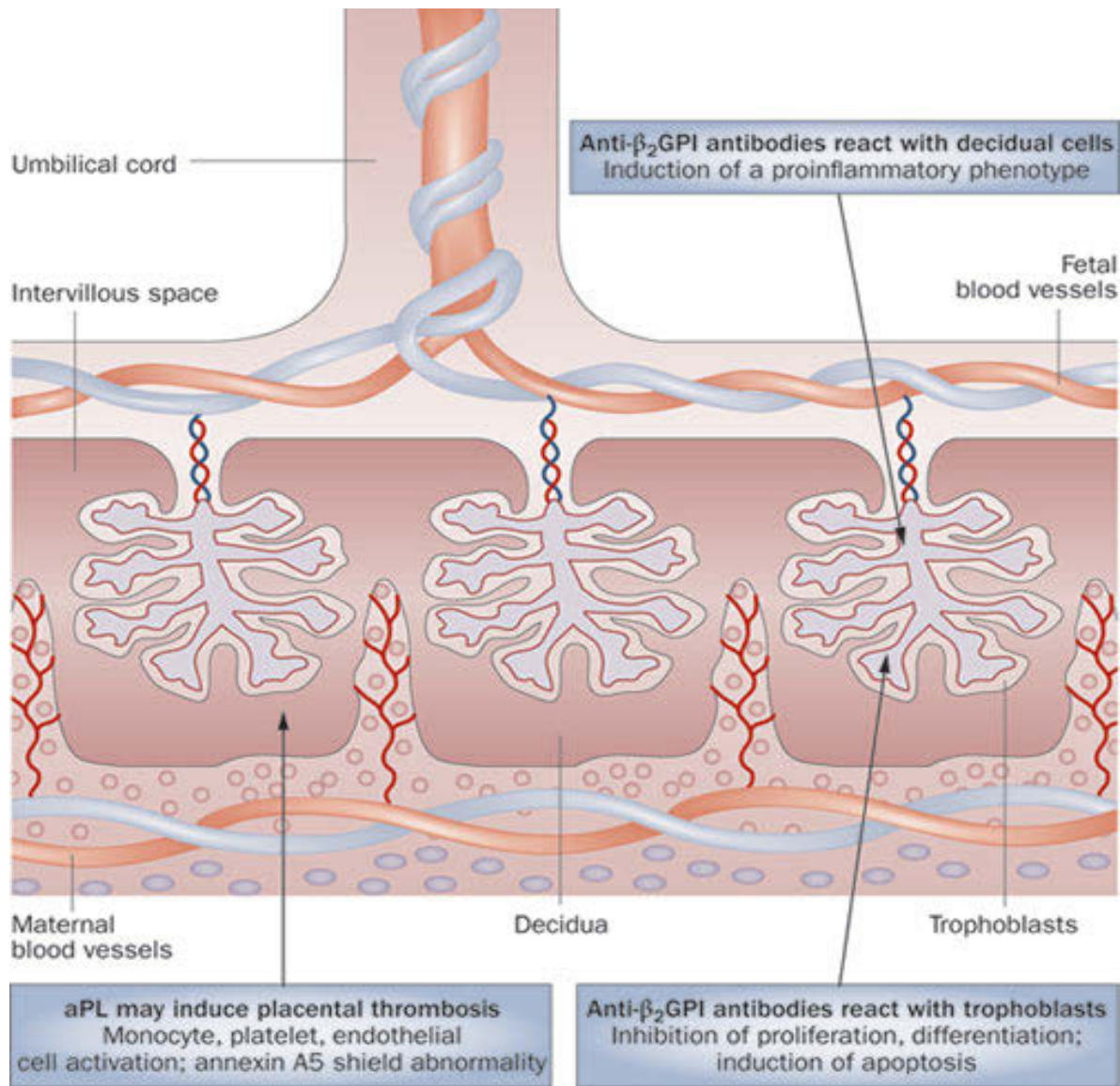
- ▶ Žene s neuspjehom MPO češće su pozitivne na **antifosfolipidna antitijela** (OR = 3.33; 95% interval pouzdanosti, 1.77–6.26) s dokazom heterogenosti visokog stupnja među istraživanjima (I(2) = 75%; P < .00001).

češće su pozitivne na:

- ▶ lupus antikoagulant,
- ▶ antifosfatidilserinska antitijela,
- ▶ antifosfatidilinozitol,
- ▶ antifosfatidnu kiselinu i
- ▶ antifosfatidilglicerol.



- ▶ Nije bilo značajne povezanosti za antikardiolipinska antitijela, anti-2-glikoprotein-I antitijela, and anti-fosfatidiletanolamin.



Placentarna tromboza inducirana vezanjem aPL za monocyte, endotelne stanice, trombocite i sastavnih dijelova plazme molekule koagulacijske kaskade.

Netrombogeni mehanizmi upliću izravni utjecaj anti beta2GPI autoantitijela na posteljicu: vezanje aPL za  $\beta_2$ GPI izraženog na trofoblastu može potaknuti promjene membrane, rezultirajući s promjenama nekoliko bioloških funkcija stanice, smanjenje proliferacije trofoblasta i rasta defektne posteljice.

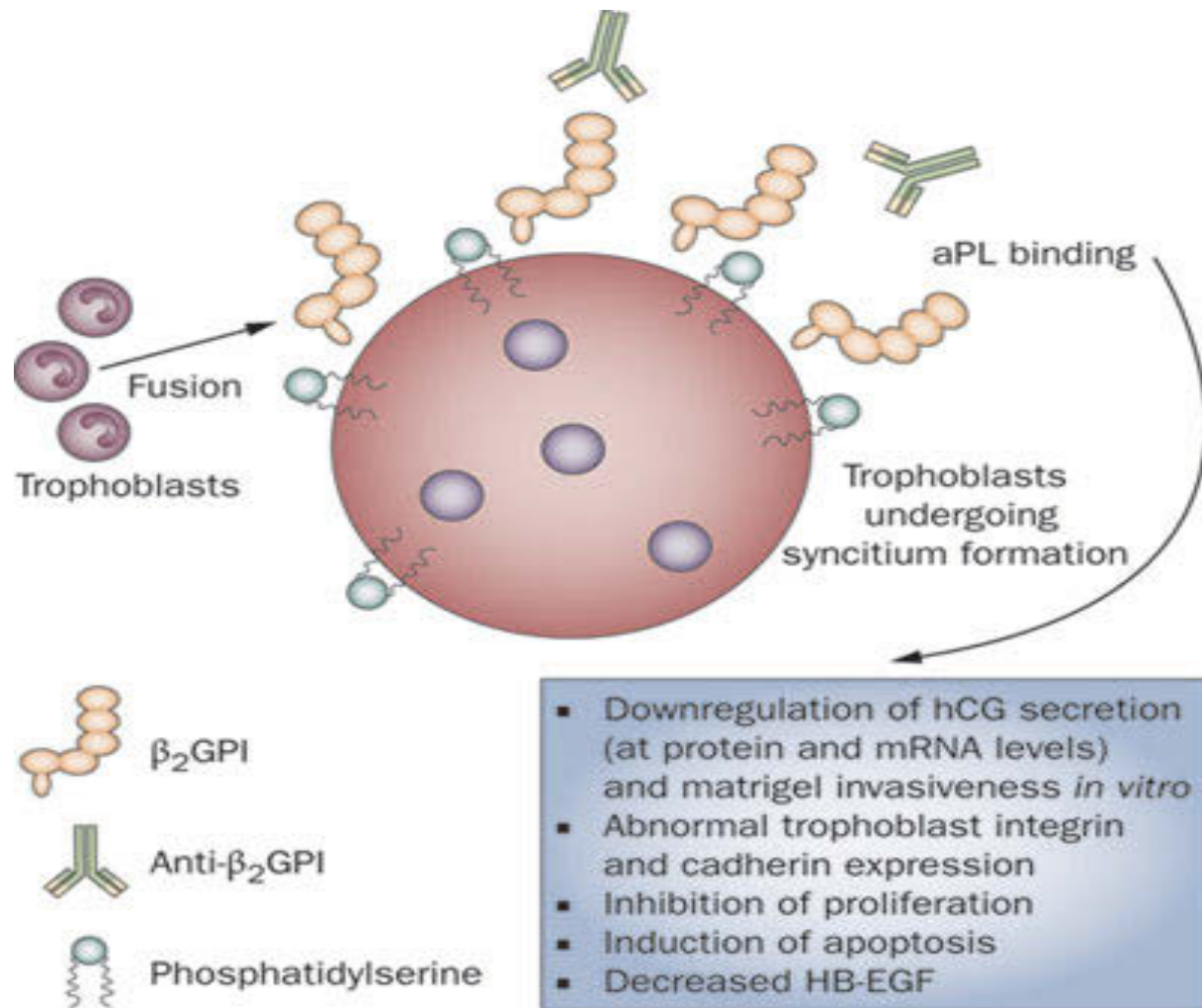
Dokazi govore da aPL djeluju s maternalne strane, putem endometrijskih stanica decidue inducira proinflamatorni fenotip koji interferira s fiziološkom implantacijom.

# Antifosfolipidna antitijela

- ▶ izravno utječu na humani placentarni trofoblast,
- ▶ inhibiraju ekspresiju humanog korionskog gonadotropina,
- ▶ induciraju apoptozu,
- ▶ smanjuju fuziju trofoblasta,
- ▶ mijenjaju pojavnost adhezijskih molekula,
- ▶ ograničavaju invaziju trofoblasta,
- ▶ inhibiraju decidualizaciju stromalnih stanica endometrija

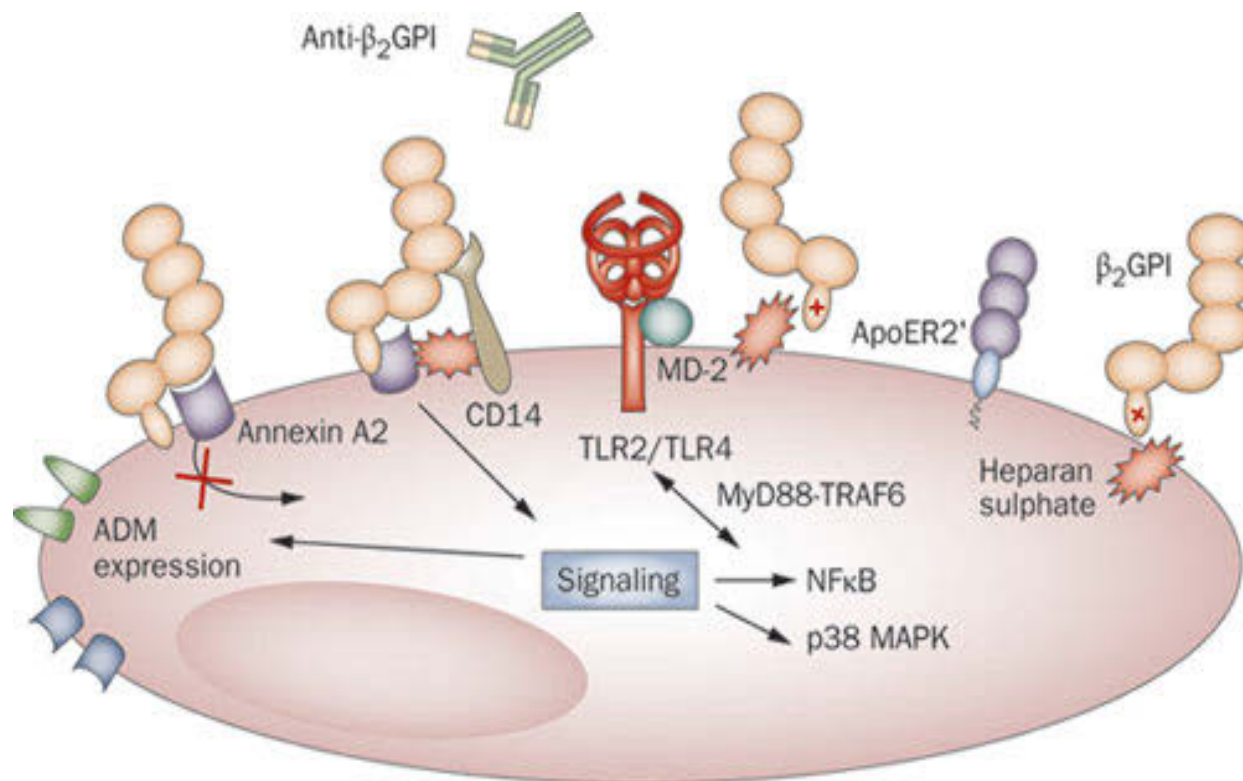
Periceleous C, Rahman A, Giles I. Do antiphospholipid antibodies have direct pathologic effects upon endometrial and trophoblast cells? *Curr Rheumatol Rep* 2009.

aPL izravno djeluje na stanice trofoblasta  
vezanjem za staničnu membranu mijenjaju se biološke funkcije



Adapted from Meroni, P. *et al. Clin. Rev. Allergy Immunol.* 34, 332–337 (2008), with kind permission from Springer Science +Business Media B. V.

aPL djeluje putem vezanja za  $\beta$ 2GPI izraženog na membrani endotelih stanica, te potiče staničnu signalizaciju



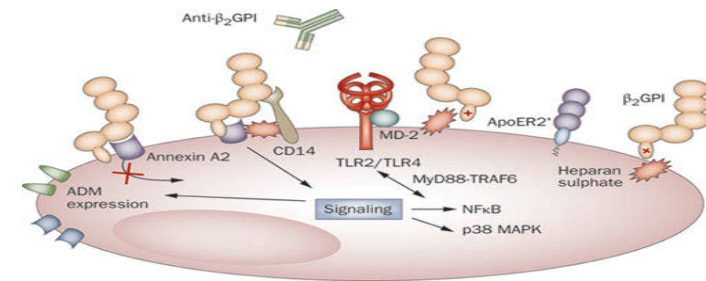
Abbreviations: aPL, anti-phospholipid autoantibodies; ApoER2', apolipoprotein E receptor 2';  $\beta$ 2GPI,  $\beta$ 2 glycoprotein I; MyD88, myeloid differentiation primary response protein MyD88; NF $\kappa$ B, nuclear factor  $\kappa$ B; TLR, Toll-like receptor; TRAF6, TNF receptor-associated factor 6.

# Antifosfolipidni sindrom

Antifosfolipidni sindrom se definira kao prisustvo:

- ▶ arterijske ili venske tromboze i/ili specifičnih komplikacija trudnoće
- ▶ laboratorijskog dokaza antitijela na proteine vezane za anione fosfolipida

- ▶ LA (lupus antikoagulant)
- ▶ Antikardiolipinska antitijela (aCL)
- ▶ Anti-beta-2-glikoprotein-1 antitijela



Antitijela srednjeg – visokog titra,  
izmjereni najmanje 2 puta,  
s razmakom od 8 tjedana



# Kriteriji za definiciju komplikacije trudnoće u dijagnozi APS



- ▶  $\geq 1$  neobjašnjena fetalna smrt  $\geq 10$  tjedana trudnoće s normalnom morfoloijom utvrđenom UZV prenatalnim pregledom ili izravnim postnatalnim pregledom
- ▶  $\geq 1$  prijevremeni porođaj morfološki normalnog djeteta prije 34 tjedna trudnoće zbog teške preeklampsije, eklampsije ili drugim oblicima insuficijencije posteljice

/I abnormalni ili neuvjerljiv test fetalnog nadzora (npr. nereaktivni nonstres test); II abnormalni Dopplerski protoci (npr odsutan krajnji dijastolički protok u AU); III oligohidramnij; IV porođajna masa manja od 10te percentile za gestacijsku dob.

- ▶  $\geq 3$  neobjašnjena, uzastopna spontana gubitka trudnoće  $< 10$  endometrija tjedana trudnoće, nakon izuzimanja maternalnih anatomskih i hormonskih abnormalnosti i paternalnih i maternalnih kromosomskih abnormalnosti

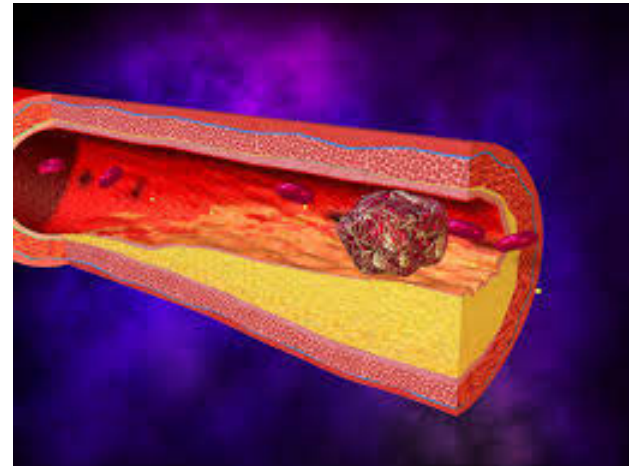
# Antifosfolipidni sindrom i MPO

- ▶ **INDIKACIJA ZA PRIMJENU NISKOMOLEKULARNOG HEPARINA U IVF POSTUPCIMA**
- ▶ lab nalaz antifosfolipidnih antitijela /LA, aCL/
- ▶ arterijske ili venske tromboze i/ili
- ▶ specifičnih komplikacija trudnoće



# Primjena niskomolekularnog heparina:

- ▶ cilj primjene NMH:  
**sprječavanje VTE !**



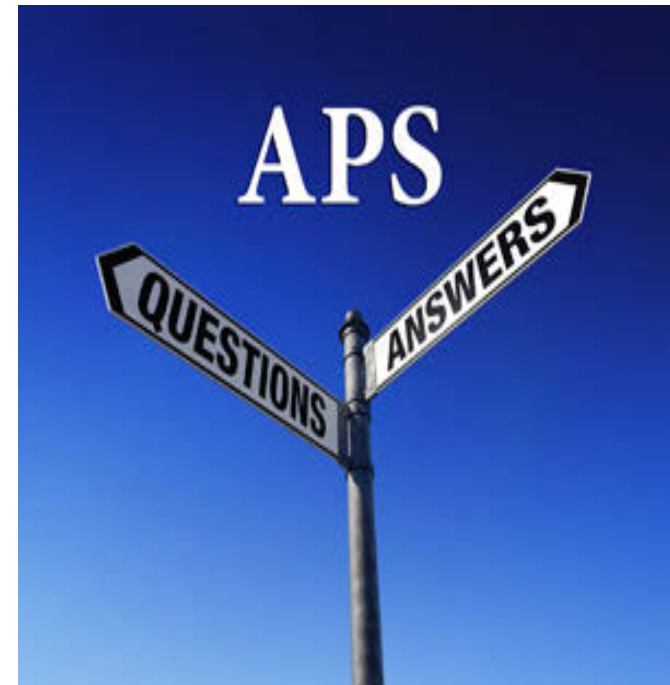
# Antifosfolipidna antitijela (APA) i MPO



- ▶ Bolesnicama s pozitivnim aCL ili LA, bez kliničkih kriterija za APS **NE preporučuje se** profilaktička antikoagulantna terapija
- ▶ Prisustvo samih APA ne utječu na ishod IVFa
- ▶ Meta-analizom je Practice Committee ASRM zaključio da se **ne rade testovi** na APA bolesnicama u IVF postupcima, te da tretman u toj populaciji nije opravdan

# Antifosfolipidna antitijela (APA) i MPO

- ▶ Ipak, pitanje ostaje kontroverzno zbog heterogenosti studija i razlika u laboratorijskim metodama mjerenja aCL.
- ▶ ASRI (Am Soc for Reproductive Immunology), Antiphospholipid Antibody Committee se ne slaže s ASRM preporukama, te poziva da buduće studije pokažu postoje li okolnosti kada je procjena i liječenje žena s APA u IVF postupcima važno




# PIN



- ▶ NMH / HEPARIN ?bolji u procesu implantacije
  - ▶ Immunološka paradigma
  - ▶ novi čimbenici rasta, GM-CSF, ili potencijalno još neispitane tvari koje bi svladale imunološko odbacivanje, kao regulacijske T stanice, HCG, M-CSF/IL10, IL3
- možda će djelovati i time dati nadu parovima s PIN u IVF postupcima

# TROMBOFILIJE I TRUDNOĆA

- ▶ **PROBIR**
  - ▶ **PROFILAKSA**
  - ▶ **KADA ZAPOČETI**
  - ▶ **KOLIKO DUGO**
- 

# Trombofilija

- ▶ U 8% do 15% bijelaca
- ▶ smatra se da može uzrokovati trombozu materno-placentalne cirkulacije
  - pobačaj, intrauterina smrt, IUGR, preeklampsija, abrupcija posteljice
- ▶ Više od pola trudnica s VTE ima trombofiliju

# trombofilija – zaključci

- ▶ postoji jaka povezanost između trombofilija i VTE
- ▶ povezanost između trombofilija i uteroplacentarne tromboze je upitna

# Trombofilija



- ▶ Trombofilija NISKOG rizika:
  - heterozigoti za FVL
  - heterozigoti za protrombin G20210
  - nedostatak proteina C ili S

# Trombofilija



- ▶ Trombofilija VISOKOG rizika
  - nedostatak antitrombina
  - dvostruki heterozigot na protrombin G20210A/FVL
  - homozigot na FVL
  - homozigot na protrombin G20210A

# VTE

- ▶ Rizik za VTE povezan je s kirurškim zahvatima, dobi >35 godina, multiparitetom, visokim ITM, pušenjem cigareta, Imobilizacijom
- ▶ Najveći mogući rizik: bliski rođak s VTE

# Trombofilija – preporuke\*

\*Inherited thrombophilias in pregnancy. UpToDate 2013.

\*ACOG 2011.

---

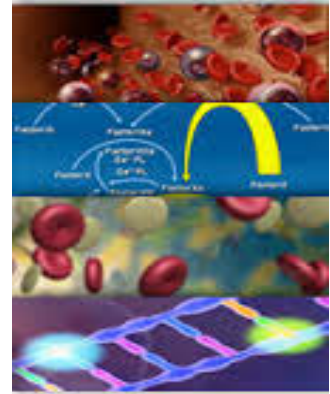
# Probir

- ▶ postoji povezanost nekih vrsta trombofilije i nepovoljnog ishoda trudnoće, ALI absolutni rizik je jako mali
- ▶ Probir se preporučuje:



# Probir DA:

- u trudnica s drugim rizičnim stanjima: fraktura, dugotrajna imobilizacija, kirurški zahvat
- u asimptomatskih trudnica s VTE u obitelji
- u probir treba uključiti:
  - FVL, Protein C,
  - protrombin G20210A, Protein S,
  - antitrombin,

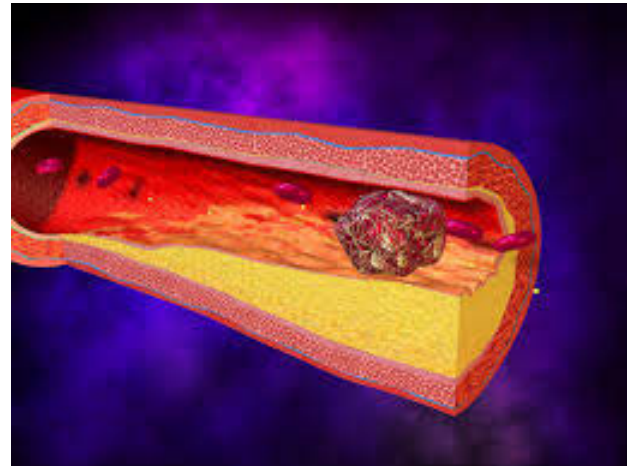


# Probir NE:

- u pacijentica s ponavljanim implantacijskim neuspjehom
- u trudnica s ponavljanim pobačajima
- u trudnica s (kasnim) ponavljanim neuspjelim trudnoćama
  - abrupcija posteljice, intrauterina smrt
- u žena s IUGR, preeklampsijom, nedovoljni dokazi koji potkrjepljuju probir
- probir za MTHFR mutaciju se ne preporučuje

# Primjena niskomolekularnog heparina DA:

- ▶ cilj primjene NMH:  
sprječavanje VTE !



# Primjena niskomolekularnog heparina DA:



Alamy/J.R. Bala

- ▶ **trudnice s trombofilijom niskog rizika i preboljelom VTE – primijeniti u trudnoći i poslije porođaja**
- ▶ **trudnice s trombofilijom visokog rizika – primijeniti u trudnoći i poslije porođaja**
- ▶ **trudnice s trombofilijom visokog rizika i preboljelom VTE – NMH u trudnoći i nakon porođaja**

# Primjena niskomolekularnog heparina DA:



- ▶ **trudnice s preboljelijom VTE (*u svezi s trudnoćom ili drugim hiperestrogenom stanjem*), a bez trombofilije – NMH u trudnoći i nakon porođaja**
- ▶ **trudnice s dvije ili više VTE, bez obzira na trombofiliju, NMH u trudnoći i nakon porođaja**

# Primjena niskomolekularnog heparina NE:

- ▶ u trudnica s trombofilijom niskog rizika bez dodatnih rizičnih faktora
- ▶ u pacijentica s višestrukim neuspjelim implantacijama
- ▶ u trudnica s prethodnim neuspjelim trudnoćama



Hvala na pažnji!





Hvala na pažnji.... !

