

# Doporučený postup stratifikace rizika trombózy a cílené tromboprofylaxe u žen podstupujících asistovanou reprodukci

## Konsenzus České společnosti pro trombózu a hemostázu ČLS JEP a Sekce asistované reprodukce České gynekologické a porodnické společnosti ČLS JEP

### Recommendations for thrombotic risk stratification and targeted thromboprophylaxis in women during assisted reproduction

The consensus statement of the Czech Society for Thrombosis and Haemostasis and The Section for Assisted Reproduction of the Czech Society for Gynaecology and Obstetrics

Gumulec J.<sup>1</sup>, Dulíček P.<sup>2</sup>, Buliková A.<sup>3</sup>, Otevřel P.<sup>4</sup>, Rumpík D.<sup>5</sup>, Štelcl M.<sup>6</sup>, Machač Š.<sup>7</sup>, Kvasnička T.<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Klinika hematologické LF OU a FN Ostrava

<sup>2</sup> IV. interní hematologická klinika FN Hradec Králové

<sup>3</sup> Oddělení klinické hematologie, FN Brno

<sup>4</sup> Reprofit International s.r.o., Brno

<sup>5</sup> Klinika reprodukční medicíny a gynekologie, Zlín

<sup>6</sup> Reprogenesis Brno

<sup>7</sup> IVF Clinic Olomouc a.s.

<sup>8</sup> Trombotické centrum VFN v Praze

#### ÚVOD

Riziko a výskyt venózní tromboembolismu (VTE) roste během gravidity, kulminuje po porodu a klesá po šestinedělí. Ovariální stimulace způsobuje hyperestrogenní stav na podkladě současného růstu většího počtu dominantních folikulů na ovariích. Vzhledem k tomu, že v současné dostupné literatuře není dostatek dat pro stanovení rizikovosti pacientky z hlediska VTE při ovariální stimulaci, vycházejí autoři doporučení z dostupných dat týkajících se gravidních žen.

#### HODNOCENÍ RIZIKA VTE

Pravděpodobně nejsilnějším individuálním rizikovým faktorem u žen s VTE v graviditě / při ovariální stimulaci je pozitivní osobní anamnéza VTE: hormo-

nálně dependentní VTE > idiopatická VTE > provokovaná, hormonálně nezávislá VTE.

Známa trombofilie zvyšuje riziko VTE v graviditě / při ovariální stimulaci podle typu a podle přítomnosti dalších rizikových faktorů (tab. 1 a 2).

- Vysoce rizikové trombofilie – Factor V Leiden (FVL) homozygot, mutace genu protrombinu *G20210A* homozygot, kombinovaný trombofilní stav heterozygot FVL a protrombin *G20210A*, deficit proteínu C, proteínu S nebo antitrombinu, antifosfolipidový syndrom (APS).
- Středně rizikové trombofilie – FVL heterozygot, mutace genu protrombinu *G20210A* heterozygot.

Hodnocení rizika VTE má být provedeno před technikou asistované repro-

dukce (*assisted reproductive techniques – ART*), pacientky mají být srozumitelně informovány (riziko trombózy, riziko komplikací farmakologické tromboprofylaxe se zvláštním zřetelem na krvácení, projevy VTE...) a navazující péče má být upravována za účelem minimalizovat riziko VTE.

U žen se systémovým lupus erythematoses (SLE) a/nebo APS mohou být ART procedury bezpečně použity, je-li základní onemocnění neaktivní a stabilizované. Iniciálně je nutné zhodnocení rizika. Vysoké riziko představuje průkaz LA, kombinace APA, středně vysoký a vysoký titr antifosfolipidových protilátek (*antiphospholipid antibodies – APA*), APS provázející SLE, osobní anamnéza (OA) trombotických příhod nebo těhotenských komplikací v rámci APS.

Tab. 1. Rizikové faktory VTE v obecné populaci [7,73].

Vysoce rizikové faktory	Středně rizikové faktory	Níže rizikové faktory
OR > 10	OR 2–9	OR < 2
předchozí VTE	gravidita a šestinedělí	imobilizace vč. dlouhého letu
aktivní nádorové onemocnění, event. běžící protinádorová terapie	HA	upoutání na lůžko déle než 3 dny
APS	hormonální náhradní léčba	obezita
velké operace	IVF	pokročilý věk
těžké trauma	hereditární trombofilie	povrchová flebitida
	povrchová flebitida nad 5 cm	varixy
	mozková příhoda s hemiparézou nebo hemiplegií	chronická žilní insuficience
	zánětlivé onemocnění	laparoskopické operace
	aktivní nádorové onemocnění, event. běžící protinádorová terapie	
	artroskopie kolena	
	městnavé srdeční nebo respirační selhání	
	žilní katetr	

APS – antifosfolipidový syndrom; HA – hormonální antikoncepce; IVF – *in vitro* fertilizace; OR – odds ratio; VTE – venózní tromboembolismus

## DOPORUČENÍ PRO VYŠETŘOVÁNÍ TROMBOFILNÍCH STAVŮ

Vyšetření trombofilie je doporučováno:

- Vyšetření má být prováděno u žen se závažnou osobní nebo rodinnou anamnézou VTE bez jasných rizikových faktorů.
- Po idiopatické VTE je doporučeno vyšetření lupus antikoagulans (LA), protilátek proti kardiolipidům (*anticardiolipin antibodies* – ACLA) a anti-B2GPI.
- Po tepenné trombóze je doporučováno vyšetření LA, ACLA a anti-B2GPI, nejsou-li přítomny jiné rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění.

Vyšetření trombofilie je na zvážení:

- U žen s opakovanými nebo pozdními ztrátami plodu je na zvážení vyšetření LA, ACLA a anti-B2GPI.

## VYŠETŘENÍ TROMBOFILIE SE NEDOPORUČUJE:

Rutinní vyšetřování trombofilie k predikci trombózy se nedoporučuje (tzn. při negativní anamnéze z hlediska VTE, arteriální trombóze [AT]). Rutinní vyšetřování asymptomatických žen s pozitivní

rodinnou anamnézou (RA) trombózy bez průkazu hereditární trombofilie se nedoporučuje.

- Rutinní vyšetření trombofilii není indikováno u žen s OA idiopatické nebo hormonálně dependentní VTE, protože taková OA je sama o sobě indikací k tromboprophylaxi během *in vitro* fertilizace (IVF), gravidity a šestinedělí.
- Vyšetřování vrozených trombofilii není doporučeno u žen s anamnézou těhotenských komplikací, jako jsou časná ztráta plodu, gestační hypertenze, pre-eklampsie, intrauterinní restrikce růstu plodu, abrupce placenty, porod mrtvého plodu.
- Vyšetření hereditárních trombofilii není doporučováno u pacientů po AT.
- Testování dalších variant genů (např. MTHFR, SERPINE1 varianty (plazmatická hladina PAI-1), FXIII, mutace haplotypu M2 v genu *ANXA5*...) bez klinicky významného vztahu k VTE není doporučováno.

## POUŽÍVANÉ PROTOKOLY OVARIÁLNÍ STIMULACE

- V dostupné literatuře není k dispozici žádná studie, která by se zabývala rizi-

kovostí různých stimulačních protokolů z hlediska VTE. Tedy žádný ze stimulačních protokolů nelze apriori u pacientek s trombofilii upřednostnit.

## DOPORUČENÍ ANTITROMBOTICKÉ PROFYLAXE

- U žen se známou trombofilii bez anamnézy VTE se doporučuje postupovat podle rizikosti trombofilie, podle osobní a rodinné anamnézy VTE a podle dalších přítomných rizikových faktorů.
- Vždy je potřeba zhodnotit riziko hemoragických komplikací tromboprophylaxe.
- Preferenčně je v profylaxi VTE během gravidity/ovariální stimulace podáván nízkomolekulární heparin (*low molecular weight heparin* – LMWH) (fondaparinux je alternativa při kontraindikaci LMWH), u žen s APS v kombinaci s acetylsalicylovou kyselinou (*acetylsalicylic acid* – ASA).
- Podávání ASA má být přerušeno 3 dny před odběrem vajíček a obnoveno následující den. LMWH má být přerušeno 10–14 h před odběrem vajíček a obnoveno, není-li krvácení 6–12 h po výkonu.

Tab. 2. Rizikové faktory VTE během gravidity [7,58].

Preexistující rizikové faktory aOR (95 % CI)	Faktory spojené s graviditou aOR (95 % CI)	Přechodné rizikové faktory aOR (95 % CI)
předchozí VTE 24,8 (17,1–6)	vícečetné těhotenství 2,7 (1,6–4,5)	IVF 2,7 (2,1–3,6)
RA VTE 2,2 (1,9–2,6)	nárůst hmotnosti více než 21 kg 3,1 (1,8–5,3)	OHSS 87,3 (54,1–140,8)
obezita s BMI nad 30 kg/m <sup>2</sup> 4,4 (3,4–5,7)	preeklampsie 3,1 (1,8–5,3)	upoutání na lůžko před porodem déle než týden + BMI před porodem nad 25 kg/m <sup>2</sup> 62,3 (11,5–337)
věk nad 35 let 1,5 (1,1–2,2)	mrtvě narozené dítě 6,2 (2,8–14,1)	upoutání na lůžko před porodem déle než týden + BMI před porodem pod 25 kg/m <sup>2</sup> 7,7 (3,2–19)
anémie 2,6 (2,2–2,9)	předčasný porod před 37 g.t. 2,7 (2–6,6)	
varixy 2,69 (1,53–4,7)	císařský řez 2,1 (1,8–2,4)	
	peripartální krvácení 4,1 (2,9–5,7)	
	transfuze 7,6 (6,2–9,4)	

BMI – body mass index; CI – interval spolehlivosti; IVF – *in vitro* fertilizace; OHSS – ovariální hyperstimulační syndrom; OR – *odds ratio*; VTE – venózní tromboembolismus

Profylaxe VTE od začátku ovariální stimulace je doporučována:

- Všem ženám s OA idiopatické VTE, rekurentní nebo hormonálně dependentní VTE (VTE v předchozí graviditě nebo při užívání hormonální antikoncepce [HA] nebo během IVF) nebo po jedné epizodě VTE asociované s trombofilii bez potřeby dlouhodobé antikoagulační léčby je doporučována tromboprofylaxe s LMWH (v dávce podle dalších rizikových faktorů) od začátku ovariální stimulace nebo stimulace estrogény, přerušení podávání LMWH 10–14 h před odběrem vajíček, návrat k tromboprofylaxi 6–12 h po odběru a pokračování během celé gravidity až do konce šestinedělí.
- Ženám s OA rekurentní VTE užívajícím perorální antikoagulancia je doporučováno před ovariální stimulací převedení na antikoagulační terapii/profylaxi s LMWH (přerušení podávání LMWH 10–14 h před odběrem vajíček, návrat k tromboprofylaxi 6–12 h po odběru) podávanými během celé gravidity. V případě neúspěšné IVF je indikováno bezodkladné převedení zpět na per-

orální antikoagulancia (postup podle souhrnu údajů o léčivém přípravku (*summary of product characteristics* – SPC) jednotlivých přípravků).

- Všem ženám s vysoce rizikovou trombofilii bez OA VTE je farmakologická tromboprofylaxe doporučovaná i bez pozitivní RA VTE. Dávka LMWH a termín zahájení tromboprofylaxe záleží na přítomnosti ostatních rizikových faktorů. Během IVF je doporučována tromboprofylaxe s LMWH od začátku ovariální stimulace nebo stimulace estrogény (periprocedurální přerušení podávání LMWH viz výše). Doporučeno je pokračování během celé gravidity až do konce šestinedělí.
- U žen s deficitem antitrombinu a OA VTE nebo bez OA VTE s kombinací RF je v situacích s vystupňovaným rizikem VTE (např. kolem operací ovariálního hyperstimulačního syndromu [OHSS] nebo porodu a postpartálně) vedle adekvátní dávky LMWH doporučována substituce antitrombinu. Péče má být prováděna ve spolupráci s hematologem.
- U žen s vyjádřeným primárním nebo sekundárním APS je doporučována

kombinace LMWH s ASA s cílem snížit riziko rozvoje VTE a/nebo těhotenských komplikací. Podávání ASA má být přerušeno 3 dny před odběrem vajíček a obnoveno následující den, pravidlo pro periprocedurální přerušení podávání LMWH viz výše.

- Ženy s OA AT užívající profylakticky ASA mají v léčbě pokračovat během ART až do 34.–36. gestačního týdne gravidity (periprocedurální přerušení podávání ASA viz výše).

Profylaxe VTE od začátku ovariální stimulace je na zvážení:

- U žen s anamnézou jediné VTE epizody provokované pouze přechodným rizikovým faktorem (trauma, operace, imobilizace...), bez současného vlivu gravidity nebo hormonální léčby / antikoncepce s kumulací přídatných rizikových faktorů (těžká obezita, vyšší věk, osobní anamnéza VTE...) v době IVF. U těchto žen je doporučován odborný dohled, tromboprofylaxe s LMWH (v dávce podle dalších přítomných rizikových faktorů). Na zvážení je použití kompresivních punčoch.

- U žen s permanentní přítomností APA bez klinických projevů APS má být antitrombotická medikace (ASA, LMWH či kombinace obou) zvážena podle rizikového profilu APA, předchozí gynekologické anamnézy, dalších rizikových faktorů VTE a dle preferencí pacientky (periprocedurální přerušení podávání LMWH viz výše).
- U žen se středně rizikovou trombofilii bez OA VTE s kumulací přídatných rizikových faktorů (index tělesné hmotnosti [*body mass index* – BMI] nad 30 kg/m<sup>2</sup>, věk nad 39 let, kouření...) v době IVF je na zvážení tromboprolaxe s LMWH (v dávce podle dalších přítomných rizikových faktorů) od začátku ovariální stimulace nebo stimulace estrogeny, přerušení podávání LMWH 10–14 h před odběrem vajíček, návrat k tromboprolaxi 6–12 h po odběru a pokračování během celé gravidity až do konce šestinedělí.

Profylaxe VTE od začátku ovariální stimulace není doporučována:

- Ženám s anamnézou jediné VTE epizody provokované pouze přechodným rizikovým faktorem (trauma, operace, imobilizace...), bez současného vlivu gravidity nebo hormonální léčby / antikoncepcie a bez dalších přídatných rizikových faktorů v době IVF nebo gravidity. U těchto žen je během IVF a gravidity doporučován odborný dohled, na zvážení je použití kompresivních punčoch, po porodu je doporučována farmakologická tromboprolaxe nejméně během šestinedělí.
- U žen se středně rizikovou trombofilii bez OA VTE a bez dalších přídatných rizikových faktorů není farmakologická tromboprolaxe během IVF, resp. před porodem doporučována ani u žen s pozitivní RA VTE.

## INDIKACE K VYŠETŘENÍ/PÉČI KLINICKÝM HEMATOLOGEM

- Vysoce riziková trombofilie.; zvláštní péči vyžadují ženy s deficitem antitrombinu nebo se SLE a/nebo APS nebo

s permanentní přítomností APA bez klinických projevů APS podstupujících ART procedury.

- Rekurentní, idiopatické nebo hormonálně-dependentní epizody VTE.
- Závažné komplikace nebo selhání antitrombotické profylaxe/léčby (krvácení, rezistence na heparin, anamnéza heparinem indikované trombocytopenie, významný renální insuficience...).

## PODKLADY PRO DOPORUČENÝ POSTUP STRATIFIKACE RIZIKA TROMBÓZY A CÍLENÉ TROMBOPROFYLAZE U ŽEN PODSTUPUJÍCÍCH ASISTOVANOU REPRODUKCI

### Hodnocení rizika VTE

Riziko VTE roste v průběhu gravidity, kulminuje časně po porodu [1–3], trvá během celého šestinedělí [2,4,5], strmě klesá po 6 týdnech po porodu [3,6] a vrací se k původnímu stavu asi 12 týdnů po porodu [7].

Ve srovnání s netěhotnými ženami představuje těhotenství 4–5× vyšší riziko VTE [4,8–10] a mortalita VTE se odhaduje na 0,8–1,5 na 100 000 gravidit [11–14]. Přes užívání profylaxe hepariny u žen s vyšším rizikem je v západním světě nejčtenější příčinou mateřské mortality plicní embolie (PE) [15]. Stále chybí dostatečné důkazy pro optimální používání tromboprolaxe [7].

Ovariální stimulace způsobuje hyperestrogenní stav na podkladě současného růstu většího počtu dominantních folikulů na ovariích. Vzhledem k tomu, že v současné dostupné literatuře není dostatek dat pro stanovení rizikosti pacientky z hlediska VTE při ovariální stimulaci, vycházejí autoři doporučení z dostupných dat týkajících se gravidních žen.

Na rozdíl od přirozeně vzniklých gravidit výskyt VTE, PE i AT v graviditách po IVF roste již během prvního trimestru [16–19], nicméně absolutní riziko zůstává nízké (0,1–0,3 %) [10,16–18,20,21].

Obezita, kouření, trombofilie, sedavý životní styl a zánětlivá onemocnění zvyšují

riziko VTE v graviditě / během ovariální stimulace obecně.

Pravděpodobně nejsilnějším individuálním rizikovým faktorem u žen s VTE v graviditě i během ART je pozitivní osobní anamnéza DVT a/nebo PE [22]. Těhotné ženy s pozitivní osobní anamnézou VTE mají 3,5× vyšší riziko rekurence během gravidity (odhadované absolutní riziko 6–10 %), pokud nemají tromboprolaxi hepariny [23]. Anamnéza hormonálně dependentní VTE (tzn. v souvislosti s hormonální léčbou, hormonální antikoncepcí, graviditou nebo šestinedělím) zvyšuje riziko výrazněji než OA idiopatické nebo provokované VTE hormonálně nezávislé [24]. OA idiopatické VTE zvyšuje riziko rekurence v graviditě více než anamnéza provokované VTE [25].

Trombofilie zvyšuje riziko rozvoje VTE v celé populaci vč. žen podstupujících ovariální stimulaci a gravidních žen. Nejlépe definované trombofilie jsou FVL, mutace genu protrombinu *G20210A*, deficit proteinu C, deficit proteinu S, deficit antitrombinu, APS, paroxysmální noční hemoglobinurie, gravidita, myeloproliferativní onemocnění a/nebo přítomnost JAK2 mutace [26,27]. Pro stanovení strategie antitrombotické profylaxe je zásadní rozdělení trombofilie na vysoce rizikové (FVL homozygot, mutace genu protrombinu *G20210A* homozygot, kombinovaný trombofilní stav heterozygot FVL a protrombin *G20210A*, deficit proteinu C, proteinu S nebo antitrombinu, APS), resp. na středně vysoce rizikové (FVL heterozygot, mutace genu protrombinu *G20210A* heterozygot).

U žen s anamnézou VTE v graviditě je prevalence FVL v heterozygotní podobě 28 %, mutace genu protrombinu *G20210A* v heterozygotní podobě 8 %, kombinovaný trombofilní stav heterozygot FVL a mutace genu protrombinu *G20210A* 8 % a FVL v homozygotní podobě 2,6 %. Nosičství zvyšuje riziko VTE nezávisle na rodinné anamnéze [28].

Deficity antitrombinu, proteinu C, resp. S jsou v obecné populaci méně časté (prevalence 0,02 %, 0,2 %, resp.

0,03–0,13 %) [29] a riziko VTE v graviditě pravděpodobně závisí na rodinné anamnéze VTE. Incidence VTE u žen s deficitem proteinu C, resp. S a s pozitivní RA VTE je 1,7 (95% CI: 0,4–8,9), resp. 6,6 (95% CI: 2,2–14,7) a bez pozitivní RA VTE 0,7 (95% CI: 0,3–1,5), resp. 0,5 (95% CI: 0,2–1,0) [30]. Riziko VTE u pacientů s deficitem antitrombinu kolísá v závislosti na tíži a typu deficitu [30].

APS, tj. opakovaný průkaz antifosfolipidových protilátek (LA, ACLA, anti-B2GPI) u pacientů s anamnézou arteriální nebo žilní trombozy nebo těhotenských komplikací (např. opakované aborty, intrauterinní úmrtí plodu, preeklampsie) je heterogenní syndrom spojený s kolísavým rizikem tromboz a těhotenských komplikací v závislosti na počtu, typu a titru antifosfolipidových protilátek [31,32]. Incidence VTE u žen s anamnézou opakovaných ztrát plodu a APS je 6 na 1 000 pacientů [33] a riziko VTE během gravidity u žen s APS je spojeno s OR 15,8 (95% CI: 10,9–22,8) [34]. Význam opakovaného výskytu APA u osob bez klinických projevů APS je nejistý (v běžné populaci 1–10 %, u normálních gravidních 1–13,5 %) [35], nicméně přes nedostatek dat nelze zvýšené riziko VTE vyloučit [7].

### Doporučení pro vyšetřování trombofilních stavů

Vyšetření trombofilie je doporučováno v případech:

- U žen se závažnou osobní nebo rodinnou anamnézou VTE bez jasných rizikových faktorů [26].
- Po idiopatické VTE je doporučeno vyšetření LA, ACLA a anti-B2GPI.
- Po tepenné tromboze je doporučováno vyšetření LA, ACLA a anti-B2GPI, nejsou-li přítomny jiné rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění [26].

Vyšetření trombofilie je na zvážení v případech:

- U žen s opakovanými nebo pozdními ztrátami plodu je na zvážení vyšetření LA, ACLA a anti-B2GPI, protože výsledek může ovlivnit rozhodování o péči [26].

- Po provokované VTE vzniklé po banální provokaci je na zvážení vyšetření LA, ACLA a anti-B2GPI [26].
- U gravidních žen s pozitivní RA deficitu antitrombinu, proteinu C nebo proteinu S. U příbuzných prvního řádu je na zvážení vyšetření antitrombinu, proteinu C nebo proteinu S, protože výsledek může ovlivnit strategii péče [26].
- U gravidních žen s projevy rezistence na heparin je na zvážení vyšetření antitrombinu [26].
- Vyšetření antitrombinu má být v indikovaných případech provedeno nejméně tři měsíce od akutní VTE příhody a kdykoli k vyloučení rezistence na heparin [26].
- Vyšetření proteinu C nebo proteinu S má být v indikovaných případech provedeno nejméně tři měsíce od akutní VTE příhody, mimo graviditu a mimo dobu užívání estrogenů nebo warfarinu [26].
- Vyšetření PNH klonu, mutací V617F a v exonu 12 genu JAK2 je indikováno ve specifických situacích na základě doporučení hematologa [26]

Vyšetření trombofilie se nedoporučuje v případech:

- Rutinní vyšetřování k predikci trombozy se nedoporučuje (tzn. při negativní anamnéze z hlediska VTE, AT). Nedoporučuje se rutinní vyšetřování asymptomatických žen s pozitivní RA trombozy bez průkazu hereditární trombofilie [26].
- Rutinní vyšetření trombofilii není indikováno u žen s OA idiopatické nebo hormonálně dependentní VTE, protože taková OA je sama o sobě indikací k tromboprophylaxi během IVF, gravidity a šestinedělí [26].
- Vyšetřování vrozených trombofilii není doporučeno u žen s anamnézou těhotenských komplikací, jako jsou časné ztráty plodu, gestační hypertenze, preeklampsie, intrauterinní restrikce růstu plodu, abrupce placenty, porod mrtvého plodu [26].
- Vyšetření hereditárních trombofilii není doporučováno u pacientů po arteriální

tromboze, protože kauzální souvislost mezi vrozenými trombofilii a tepennými trombozami je nízká a průkaz neovlivní strategii léčby [26].

- Testování dalších variant genů (např. MTHFR, SERPINE1 varianty (plazmatická hladina PAI-1), FXIII, mutace haplotypu M2 v genu ANXA5...) bez klinicky významného vztahu k VTE není doporučováno [26].

### Používané protokoly ovariální stimulace

V dostupné literatuře není k dispozici žádná studie, která by se zabývala rizikostí různých stimulačních protokolů z hlediska VTE. Tedy žádný ze stimulačních protokolů nelze apriori upřednostnit u pacientek s trombofilii.

ART procedury představují specifická protrombotická rizika. Riziko trombotických příhod po ART zvyšují věk nad 39 let, pozitivní OA a/nebo RA VTE, imobilizace, vícečetné těhotenství, obezita (BMI nad 30 kg/m<sup>2</sup>), vysoce rizikové trombofilie a středně vysoké trombofilie kombinované s dalšími riziky [36–39].

Zvýšení koncentrace estrogenů je během ovariální stimulace spojeno s řadou protrombotických změn koagulace, fibrinolýzy a dalších systémů [40–51]. Riziko VTE se sice během ovariální stimulace zdvojnásobí (OR: 2,2; 95% CI: 1,6–2,9) [22], nicméně absolutní riziko zůstává nízké (podle přístupu 0,1–0,3 %) [10,16–18,20,21].

Nejvyšší riziko VTE je spojeno s ovariálním hyperstimulačním syndromem [16,18,22,52]. Trombozy se častěji objevují na horních končetinách [53,54] a u žen s vystupňovaným rizikem VTE (např. s pozitivní OA VTE) je riziko obzvláště vysoké [55]. Méně často se u OHSS vyskytují AT [19].

Příjemkyně darovaných vajíček nemusí podstupovat ovariální stimulaci, nicméně absolvují hormonální náhradní léčbu připravující endometrium před transferem embrya. Riziko VTE je menší, pokud současně nejsou nositelkami dalších protrombotických rizik [55]. Protože pouze 25 % IVF cyklů vede k produ ži-

vého plodu, absolvuje řada žen několik navazujících IVF cyklů, přičemž neexistují spolehlivé informace o riziku kardiovaskulárních příhod u těchto žen [56].

### Doporučení antitrombotické profylaxe

Konsensus tromboprofylaxe během ART neexistuje a dostupné zkušenosti jsou omezeny na kazuistická sdělení [42,57]. V klinické praxi je proto preferován pragmatický přístup s respektem k názorům expertů [55]. Respektovaná doporučení tromboprofylaxe řeší OHSS významně častěji než riziko VTE u ART. *ASH guidelines* nedoporučují farmakologickou tromboprofylaxi u nekomplikovaného ART [36]. Britská doporučení považují ART za jeden z mnoha rizikových faktorů VTE během gravidity (viz <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg37a/>). Švédská doporučení specifikují start tromboprofylaxe, její trvání a péči v období ovariální punkce (viz <https://www.sfog.se/start/raadriktlinjer/sfog-riktlinjer/>).

Farmakologická tromboprofylaxe má být zvažována, pokud absolutní riziko VTE přesáhne 1–5 % – v případě IVF se absolutní riziko podle přístupu pohybuje mezi 0,1–0,3 % [10,16–18,20,21] (tab. 1 a 2).

Hodnocení rizika VTE má být provedeno před ART, pacientky mají být srozumitelně informovány (riziko trombózy, riziko komplikací farmakologické tromboprofylaxe se zvláštním zřetelem na krvácení, projevy VTE...) a navazující péče má být upravována s cílem minimalizovat riziko VTE [50,55].

Spolehlivá data pro racionální používání farmakologické tromboprofylaxe u gravidních žen se známou trombofilii bez anamnézy VTE jsou omezená a doporučuje se postupovat podle rizikovitosti trombofilie, podle osobní a rodinné anamnézy VTE a podle dalších přítomných rizikových faktorů [7,58,59].

Doporučení pro ženy se SLE a/nebo APS podstupujících ART procedury: ART procedury mohou být bezpečně použity, je-li základní onemocnění neaktivní

a stabilizované [60]. Iniciálně je nutné zhodnocení rizika. Vysoké riziko představuje průkaz LA, kombinace APA, středně vysoký a vysoký titr APA, APS provázející SLE, OA trombotických příhod nebo těhotenských komplikací v rámci APS. Současně je nutné hodnocení dalších faktorů (kontrola hypertenze, dosavadní farmakoterapie – antitrombotika, hydroxychlorochin...) [60].

Gravidní ženy se SLE/APS mají být sledovány obzvláště pozorně ve třetím trimestru s cílem včas zachytit placentární insuficienci, poruchu růstu plodu, fetální dysrytmie nebo myokarditida, resp. trombotické komplikace [60]. Hydroxychlorochin je u SLE doporučován prekonceptčně i během celé gravidity [60].

Vždy je potřeba zhodnotit riziko hemoragických komplikací tromboprofylaxe. Významné krvácení komplikuje 2 % (95% CI: 1,50–2,61) gravidit s tromboprofylaxí [61] a 0,02 % (95% CI: 0,002–0,05) gravidit s intermediární dávkou LMWH [62]. Tromboprofylaxe enoxaparinem 40 mg denně může být komplikována poporodní ztrátou krve přesahující 500 ml u 36,6 % a přesahující 1 000 ml u 9,3 % případů [63]. Optimální profylaktická dávka LMWH není jasná [25]. Antikoagulační léčba hepariny je komplikována těžkým krvácením během gravidity v 1,4 % (95% CI: 0,60–2,41) případů a první den po porodu v 1,9% (95 % CI: 0,80–3,60) případů [64].

Preferenčně jsou v profylaxi VTE během gravidity podávány LMWH (fondaparinux je alternativa při kontraindikaci LMWH) [20]. Tromboprofylaxe s LMWH během gravidity a šestinedělí snižuje riziko VTE podobně jako v jiných situacích spojených s rizikem VTE [36,65].

Podávání ASA má být přerušeno 3 dny před odběrem vajíček a obnoveno následující den, LMWH má být přerušeno 10–14 h před odběrem vajíček a obnoveno, neobjeví-li se krvácení 6–12 h po výkonu [60].

Vždy je nezbytné respektovat SPC jednotlivých přípravků (dle SPC přípravku Fraxiparine je lék v profylaxi tromboem-

bolické choroby indikován u vysoce rizikových interních pacientů upoutaných na lůžko pro akutní onemocnění nebo hospitalizovaných na jednotce intenzivní péče).

Profylaxe VTE od začátku ovariální stimulace je doporučována:

- Všem ženám s OA idiopatické VTE, rekurentní nebo hormonálně dependentní VTE (VTE v předchozí graviditě nebo při užívání HA nebo během IVF) nebo po jedné epizodě VTE asociované s trombofilii bez potřeby dlouhodobé antikoagulační léčby je doporučována tromboprofylaxe s LMWH (v dávce podle dalších přítomných rizikových faktorů) od začátku ovariální stimulace nebo stimulace estrogenu, přerušování podávání LMWH 10–14 h před odběrem vajíček, návrat k tromboprofylaxi 6–12 h po odběru a pokračování během celé gravidity až do konce šestinedělí [3,20,21,36,55,58,66,67].
- Ženám s OA rekurentní VTE užívajících perorální antikoagulační léčbu je doporučováno před ovariální stimulací převedení na antikoagulační terapii/profylaxi s LMWH (přerušování podávání LMWH 10–14 h před odběrem vajíček, návrat k tromboprofylaxi 6–12 h po odběru) podávanou během celé gravidity [55]. V případě neúspěšné IVF je indikováno bezodkladné převedení zpět na perorální antikoagulační (postup podle SPC jednotlivých přípravků).
- Všem ženám s vysoce rizikovou trombofilii bez OA VTE je farmakologická tromboprofylaxe doporučována i bez pozitivní RA VTE. Dávka LMWH a termín zahájení tromboprofylaxe závisí na přítomnosti ostatních rizikových faktorů [21,58,66]. Během IVF je doporučována tromboprofylaxe s LMWH od začátku ovariální stimulace nebo stimulace estrogenu (periprocedurální přerušování podávání LMWH viz výše). Doporučeno je pokračování během celé gravidity až do konce šestinedělí [3,20,21,36,55,58,66,67].
- U žen s deficitem antitrombinu a OA VTE nebo bez OA VTE s kombinací RF je v situacích s vystupňovaným rizikem

VTE (např. kolem operací, OHSS nebo porodu a postpartálně) vedle adekvátní dávky LMWH doporučována substituce antitrombinu. Péče má být prováděna ve spolupráci s hematologem [3,68].

- U gravidních žen s vyjádřeným primárním nebo sekundárním APS je doporučována kombinace LMWH s ASA s cílem snížit riziko rozvoje VTE a/nebo těhotenských komplikací [60]. Podávání ASA má být přerušeno 3 dny před odběrem vajíček a obnoveno následující den, pravidlo pro periprocedurální přerušování podávání LMWH viz výše [60].
- Ženy s OA AT užívající profylakticky ASA mají v léčbě pokračovat během ART až do 34.–36. gestačního týdne gravidity (periprocedurální přerušování podávání ASA viz výše) [55,69–71].

Profylaxe VTE od začátku ovariální stimulace je na zvážení:

- U žen s anamnézou jediné VTE epizody provokované pouze přechodným rizikovým faktorem (trauma, operace, imobilizace...), bez současného vlivu gravidity nebo hormonální léčby / antikoncepce s kumulací přídatných rizikových faktorů (těžká obezita, vyšší věk, osobní anamnéza VTE...) v době IVF. U těchto žen je doporučován odborný dohled, tromboprofylaxe s LMWH (v dávce podle dalších přítomných rizikových faktorů) před porodem a po porodu nejméně během šestinedělí [3,20,21,36,58,66,67]. Na zvážení je použití kompresivních punčoch [55].
- U žen s permanentní přítomností APA bez klinických projevů APS má být antitrombotická medikace (ASA, LMWH či kombinace obou) zvážena podle rizikového profilu APA, předchozí gynekologické anamnézy, další rizikových faktorů VTE a dle preferencí pacientky (periprocedurální přerušování podávání LMWH viz výše) [72].
- U žen se středně rizikovou trombofilií bez OA VTE s kumulací přídatných rizikových faktorů (BMI nad 30 kg/m<sup>2</sup>, věk nad 39 let, kouření...) v době IVF je na zvážení tromboprofylaxe s LMWH

(v dávce podle dalších přítomných rizikových faktorů) od začátku ovariální stimulace nebo stimulace estrogeny, přerušování podávání LMWH 10–14 h před odběrem vajíček, návrat k tromboprofylaxi 6–12 h po odběru a pokračování během celé gravidity až do konce šestinedělí [3,20,21,36,55,58,66,67].

Profylaxe VTE od začátku ovariální stimulace není doporučována:

- U žen s anamnézou jediné VTE epizody provokované pouze přechodným rizikovým faktorem (trauma, operace, imobilizace...), bez současného vlivu gravidity nebo hormonální léčby / antikoncepce a bez dalších přídatných rizikových faktorů v době IVF nebo gravidity. U těchto žen je během IVF a gravidity doporučován odborný dohled, na zvážení je použití kompresivních punčoch [55], po porodu je doporučována farmakologická tromboprofylaxe nejméně během šestinedělí [3,20,21,36,58,66,67].
- U žen se středně rizikovou trombofilií bez OA VTE a bez dalších přídatných rizikových faktorů není farmakologická tromboprofylaxe během IVF, resp. před porodem doporučována ani u žen s pozitivní RA VTE [7,21,58,66].

### Indikace k vyšetření/péči klinickým hematologem

- Vysoce riziková trombofilie; zvláštní péči vyžadují ženy s deficitem antitrombinu nebo se SLE a/nebo APS nebo s permanentní přítomností APA bez klinických projevů APS podstupujících ART procedury.
- Rekurentní, idiopatické nebo hormonálně-dependentní epizody VTE.
- Závažné komplikace nebo selhání antitrombotické profylaxe/léčby (krvácení, rezistence na heparin, anamnéza heparinem indikovaná trombocytopenie, významný renální insuficience...).

### POUŽITÉ ZKRATKY

- ACLA** – protilátky proti kardiolipidům (*anticardiolipid antibodies*)
- anti-B2GPI** – protilátky proti beta 2 glykoproteinu 1

- APA** – antifosfolipidové protilátky (*antiphospholipid antibodies*)
- APS** – antifosfolipidový syndrom
- ART** – techniky asistované reprodukce (*assisted reproductive techniques*)
- ASA** – acetylsalicylová kyselina (*acetylsalicylic acid*)
- ASH** – Americká hematologická společnost
- AT** – arteriální trombóza
- BMI** – index tělesné hmotnosti (*body mass index*)
- DOAC** – přímá antikoagulantia (*direct oral anticoagulants*)
- FVL** – Factor V Leiden
- HA** – hormonální antikoncepce
- IVF** – in vitro fertilizace
- JAK2** – gen pro Janusovou kinázu 2 (*Janus kinase 2*)
- LA** – lupus antikoagulant
- LMWH** – nízkomolekulární heparin (*low molecular weight heparin*)
- MTHFR** – methylentetrahydrofolátreduktáza
- OA** – osobní anamnéza
- OHSS** – ovariální hyperstimulační syndrom
- PE** – plicní embolie
- PNH** – paroxysmální noční hemoglobinurie
- RA** – rodinná anamnéza
- RF** – rizikový faktor
- SLE** – systémový lupus erythematosus
- SPC** – souhrn údajů o léčivém přípravku (*summary of product characteristics*)
- UFH** – nefrakcionovaný heparin (*unfractionated heparin*)
- VTE** – venózní tromboembolismus

### Literatura

1. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ, 3rd. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Int Med.* 2005;143(10):697–706. doi: 10.7326/0003-4819-143-10-200511150-00006.
2. Sultan AA, West J, Tata LJ, Fleming KM, Nelson-Piercy C, Grainge MJ. Risk of first venous thromboembolism in and around pregnancy: a population-based cohort study. *Br J Haematol.* 2012;156(3):366–373. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08956.x.
3. Bates SM, Middeldorp S, Rodger M, James AH, Greer I. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41(1):92–128. doi: 10.1007/s12399-015-1309-0.
4. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJ. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost.* 2008;6(4):632–637. doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.02921.x.
5. Jackson E, Curtis KM, Gaffield ME. Risk of venous thromboembolism during the postpartum period: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2011;117(3):691–703. doi: 10.1097/AOG.0b013e31820ce2db.

6. Kamel H, Navi BB, Sriram N, Hovsepian DA, Devereux RB, Elkind MS. Risk of a thrombotic event after the 6-week postpartum period. *N Engl J Med.* 2014;370(14):1307–1315. doi: 10.1056/NEJMoa1311485.
7. Middeldorp S, Naue C, Köhler C. Thrombophilia, thrombosis and thromboprophylaxis in pregnancy: for what and in whom? *Hamostaseologie.* 2022;42(1):54–64. doi: 10.1055/a-1717-7663.
8. James AH, Jamison MG, Brancazio LR, Myers ER. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(5):1311–1315. doi: 10.1016/j.ajog.2005.11.008.
9. Ray JG, Chan WS. Deep vein thrombosis during pregnancy and the puerperium: a meta-analysis of the period of risk and the leg of presentation. *Obstet Gynecol Surv.* 1999;54(4):265–271. doi: 10.1097/00006254-199904000-00023.
10. Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM. Incidence and risk patterns of venous thromboembolism in pregnancy and puerperium—a register-based case-control study. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(2):233.e231–e237. doi: 10.1016/j.ajog.2007.08.041.
11. Samuelsson E, Hedenmalm K, Persson I. Mortality from venous thromboembolism in young Swedish women and its relation to pregnancy and use of oral contraceptives—an approach to specifying rates. *Eur J Epidemiol.* 2005;20(6):509–516. doi: 10.1007/s10654-005-4266-7.
12. Creanga AA, Berg CJ, Syverson C, Seed K, Bruce FC, Callaghan WM. Pregnancy-related mortality in the United States, 2006–2010. *Obstet Gynecol.* 2015;125(1):5–12. doi: 10.1097/aog.0000000000000564.
13. Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper G, et al. Saving Mothers' Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006–2008. The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. *BJOG: Int J Obstet Gynaecol.* 2011;118(Suppl 1):1–203. doi: 10.1111/j.1471-0528.2010.02847.x.
14. Berg CJ, Chang J, Callaghan WM, Whitehead SJ. Pregnancy-related mortality in the United States, 1991–1997. *Obstet Gynecol.* 2003;101(2):289–296. doi: 10.1016/s0029-7844(02)02587-5.
15. Chang J, Elam-Evans LD, Berg CJ, et al. Pregnancy-related mortality surveillance – United States, 1991–1999. *MMWR Surveill Summ.* 2003;52(2):1–8.
16. Henriksson P, Westerlund E, Wallen H, Brandt L, Hovatta O, Ekblom A. Incidence of pulmonary and venous thromboembolism in pregnancies after in vitro fertilisation: cross sectional study. *BMJ.* 2013;346:e8632. doi: 10.1136/bmj.e8632.
17. Rova K, Passmark H, Lindqvist PG. Venous thromboembolism in relation to in vitro fertilization: an approach to determining the incidence and increase in risk in successful cycles. *Fertil Steril.* 2012;97(1):95–100. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.10.038.
18. Hansen AT, Kesmodel US, Juul S, Hvas AM. Increased venous thrombosis incidence in pregnancies after in vitro fertilization. *Hum Reprod.* 2014;29(3):611–617. doi: 10.1093/humrep/det458.
19. Filipovic-Pierucci A, Gabet A, Deneux-Tharaux C, Plu-Bureau G, Olié V. Arterial and venous complications after fertility treatment: A French nationwide cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019;237:57–63. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.02.034.
20. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. 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(Suppl 2):e691S–e736S. doi: 10.1378/chest.11-2300.
21. Chan WS, Rey E, Kent NE, et al. Venous thromboembolism and antithrombotic therapy in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014;36(6):527–553. doi: 10.1016/s1701-2163(15)30569-7.
22. Sennström M, Rova K, Hellgren M, et al. Thromboembolism and in vitro fertilization – a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017;96(9):1045–1052. doi: 10.1111/aogs.13147.
23. Pabinger I, Grafenhofer H, Kyrle PA, et al. Temporary increase in the risk for recurrence during pregnancy in women with a history of venous thromboembolism. *Blood.* 2002;100(3):1060–1062. doi: 10.1182/blood-2002-01-0149.
24. De Stefano V, Martinelli I, Rossi E, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in pregnancy and puerperium without antithrombotic prophylaxis. *Br J Haematol.* 2006;135(3):386–391. doi: 10.1111/j.1365-2141.2006.06317.x.
25. Rodger M. Pregnancy and venous thromboembolism: 'TIPPS' for risk stratification. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2014;2014(1):387–392. doi: 10.1182/asheducation-2014.1.387.
26. Arachchillage DJ, Mackillop L, Chandratheva A, Motawani J, MacCallum P, Laffan M. Guidelines for thrombophilia testing: A British Society for Haematology guidelines. *Br J Haematol.* 2022. e-pub ahead of print 20220529; doi: 10.1111/bjh.18239.
27. Arachchillage DRJ, Makris M. Inherited thrombophilia and pregnancy complications: should we test? *Semin Thromb Hemost.* 2019;45(1):50–60. doi: 10.1055/s-0038-1657782.
28. Gerhardt A, Scharf RE, Greer IA, Zotz RB. Hereditary risk factors for thrombophilia and probability of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. *Blood.* 2016;128(19):2343–2349. doi: 10.1182/blood-2016-03-703728.
29. Middeldorp S. Inherited thrombophilia: a double-edged sword. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2016;2016(1):1–9. doi: 10.1182/asheducation-2016.1.1.
30. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Int Med.* 2007;146(12):857–867.
31. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4(2):295–306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x.
32. Devreese KMJ, Ortel TL, Pengo V, de Laat B. Laboratory criteria for antiphospholipid syndrome: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2018;16(4):809–813. doi: 10.1111/jth.13976.
33. Quenby S, Farquharson RG, Dawood F, Hughes AM, Topping J. Recurrent miscarriage and long-term thrombosis risk: a case-control study. *Hum Reprod.* 2005;20(6):1729–1732. doi: 10.1093/humrep/deh844.
34. James AH. Pregnancy-associated thrombosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2009;2009:277–285. doi: 10.1182/asheducation-2009.1.277.
35. Petri M. Epidemiology of the Antiphospholipid Syndrome. In: Asherson RA CR, Piette J-CH, Shoenfeld Y (ed) *The antiphospholipid syndrome.* 1st ed. Boca Raton, CRC Press, 1996;13–28.
36. Bates SM, Rajasekhar A, Middeldorp S, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood Adv.* 2018;2(22):3317–3359. doi: 10.1182/bloodadvances.2018024802.
37. 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(6):905–912. doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.02961.x.
38. Grandone E, Colaizzo D, Vergura P, et al. Age and homocysteine plasma levels are risk factors for thrombotic complications after ovarian stimulation. *Hum Reprod.* 2004;19(8):1796–1799. doi: 10.1093/humrep/deh346.
39. Rogolino A, Coccia ME, Fedi S, et al. Hypercoagulability, high tissue factor and low tissue factor pathway inhibitor levels in severe ovarian hyperstimulation syndrome: possible association with clinical outcome. *Blood Coagul Fibrinolysis: Int J Haemost Thromb.* 2003;14(3):277–282. doi: 10.1097/01.mbc.0000061296.28953.d0.
40. Biron C, Galtier-Dereure F, Rabesandratana H, et al. Hemostasis parameters during ovarian stimulation for in vitro fertilization: results of a prospective study. *Fertil Steril.* 1997;67(1):104–109. doi: 10.1016/s0015-0282(97)81864-x.
41. Curvers J, Nap AW, Thomassen MC, et al. Effect of in vitro fertilization treatment and subsequent pregnancy on the protein C pathway. *Br J Haematol.* 2001;115(2):400–407. doi: 10.1046/j.1365-2141.2001.03118.x.
42. Nelson SM. Prophylaxis of VTE in women – during assisted reproductive techniques. *Thromb Res.* 2009;123(Suppl 3):S8–S15. doi: 10.1016/s0049-3848(09)70127-6.
43. Westerlund E, Henriksson P, Wallén H, Hovatta O, Wallberg KR, Antovic A. Detection of a procoagulable state during controlled ova-

- rian hyperstimulation for in vitro fertilization with global assays of haemostasis. *Thromb Res.* 2012;130(4):649–653. doi: 10.1016/j.thromres.2011.11.024.
44. Westerlund E, Antovic A, Hovatta O, et al. Changes in von Willebrand factor and ADAMTS13 during IVF. *Blood Coagul Fibrinolysis: Int J Haemost Thromb.* 2011;22(2):127–131. doi: 10.1097/MBC.0b013e32834363ea.
45. Balandina AN, Koltsova EM, Teterina TA, et al. An enhanced clot growth rate before in vitro fertilization decreases the probability of pregnancy. *PLoS One.* 2019;14(5):e0216724. doi: 10.1371/journal.pone.0216724.
46. Harnett MJ, Bhavani-Shankar K, Datta S, Tsen LC. In vitro fertilization-induced alterations in coagulation and fibrinolysis as measured by thromboelastography. *Anesth Analg.* 2002;95(4):1063–1066. doi: 10.1097/0000539-200210000-00050.
47. Yáñez-Mó M, Siljander PR, Andreu Z, et al. Biological properties of extracellular vesicles and their physiological functions. *J Extracell Vesicl.* 2015;4:27066. doi: 10.3402/jev.v4.27066.
48. Nomura S, Shimizu M. Clinical significance of procoagulant microparticles. *J Intens Care.* 2015;3(1):2. doi: 10.1186/s40560-014-0066-z.
49. Li C, Su YF, Jin L, et al. Association between higher levels of serum estradiol and elevated levels of fibrin (fibrinogen) degradation products in late pregnancy following assisted reproductive technology treatment. *Thromb Res.* 2020;187:63–71. doi: 10.1016/j.thromres.2019.12.024.
50. Lattová V, Dostál J, Vodička J, Procházka M. Riziko tromboembolie v souvislosti s in vitro fertilizací. *Ceska Gynkol.* 2019;84(3):229–232.
51. Olausson N, Mobarrez F, Wallen H, Westerlund E, Hovatta O, Henriksson P. Microparticles reveal cell activation during IVF – a possible early marker of a prothrombotic state during the first trimester. *Thromb Haemost.* 2016;116(3):517–523. doi: 10.1160/th15-12-0970.
52. Olausson N, Discacciati A, Nyman AI, et al. Incidence of pulmonary and venous thromboembolism in pregnancies after in vitro fertilization with fresh respectively frozen-thawed embryo transfer: Nationwide cohort study. *J Thromb Haemost.* 2020;18(8):1965–1973. doi: 10.1111/jth.14840.
53. Chan WS, Ginsberg JS. A review of upper extremity deep vein thrombosis in pregnancy: unmasking the 'ART' behind the clot. *J Thromb Haemost.* 2006;4(8):1673–1677. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.02026.x.
54. Nelson SM, Greer IA. Thrombophilia and the risk for venous thromboembolism during pregnancy, delivery, and puerperium. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2006;33(3):413–427. doi: 10.1016/j.ogc.2006.05.009.
55. Jacobsen AF, Sandset PM. Prior thromboembolic disease and assisted reproductive therapy. *Semin Reprod Med.* 2021;39(5–06):180–185. doi: 10.1055/s-0041-1732375.
56. Henriksson P. Cardiovascular problems associated with IVF therapy. *J Intern Med.* 2021;289(1):2–11. doi: 10.1111/joim.13136.
57. Gurunath S, Vinekar S, Biliangady R. Assisted reproductive techniques in a patient with history of venous thromboembolism: a case report and review of literature. *J Hum Reprod Sci.* 2018;11(2):193–197. doi: 10.4103/jhrs.JHRS\_58\_17.
58. Hart C, Bauersachs R, Scholz U, et al. Prevention of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium with a special focus on women with hereditary thrombophilia or prior VTE-position paper of the Working Group in Women's Health of the Society of Thrombosis and Haemostasis (GTH). *Hamostaseologie.* 2020;40(5):572–590. doi: 10.1055/a-1132-0750.
59. Bistervels IM, Scheres LJJ, Hamulyák EN, Mideldorp S. Sex matters: Practice 5P's when treating young women with venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2019;17(9):1417–1429. doi: 10.1111/jth.14549.
60. Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(3):476–485. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209770.
61. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood.* 2005;106(2):401–407. doi: 10.1182/blood-2005-02-0626.
62. Gándara E, Carrier M, Rodger MA. Intermediate doses of low-molecular-weight heparin for the long-term treatment of pregnancy thromboembolism. A systematic review. *Thromb Haemost.* 2014;111(3):559–561. doi: 10.1160/th13-06-0510.
63. Cox S, Eslick R, McLintock C. Effectiveness and safety of thromboprophylaxis with enoxaparin for prevention of pregnancy-associated venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2019;17(7):1160–1170. doi: 10.1111/jth.14452.
64. Romualdi E, Dentali F, Rancan E, et al. Anticoagulant therapy for venous thromboembolism during pregnancy: a systematic review and a meta-analysis of the literature. *J Thromb Haemost.* 2013;11(2):270–281. doi: 10.1111/jth.12085.
65. Lindqvist PG, Bremme K, Hellgren M. Efficacy of obstetric thromboprophylaxis and long-term risk of recurrence of venous thromboembolism. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011;90(6):648–653. doi: 10.1111/j.1600-0412.2011.01098.x.
66. ACOG Practice Bulletin No. 196: Thromboembolism in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018;132(1):e1–e17. doi: 10.1097/aog.00000000000002706.
67. ACOG Practice Bulletin No. 196: Thromboembolism in pregnancy: correction. *Obstet Gynecol.* 2018;132(4):1068. doi: 10.1097/aog.00000000000002923.
68. Pabinger I, Thaler J. How I treat patients with hereditary antithrombin deficiency. *Blood.* 2019;134(26):2346–2353. doi: 10.1182/blood.2019002927.
69. Clark P, Greer IA. Prevention and treatment of arterial thrombosis in pregnancy. *Semin Thromb Hemost.* 2003;29(2):155–164. doi: 10.1055/s-2003-38830.
70. Haapsamo M, Martikainen H, Tinkanen H, Heinonen S, Nuojua-Huttunen S, Räsänen J. Low-dose aspirin therapy and hypertensive pregnancy complications in unselected IVF and ICSI patients: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Hum Reprod.* 2010;25(12):2972–2977. doi: 10.1093/humrep/deq286.
71. Wang L, Huang X, Li X, et al. Efficacy evaluation of low-dose aspirin in IVF/ICSI patients evidence from 13 RCTs: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(37):e7720. doi: 10.1097/md.00000000000007720.
72. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(10):1296–1304. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215213.
73. Mazzolai L, Ageno W, Alatri A, et al. Second consensus document on diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: updated document elaborated by the ESC Working Group on Aorta and Peripheral Vascular Diseases and the ESC Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function. *Eur J Prev Cardiol.* 2022;29(8):1248–1263. doi: 10.1093/eurjpc/zwab088.

*Do redakce doručeno dne: 21. 11. 2022.*

*prim. MUDr. Jaromír Gumulec  
Klinika hematologie  
FN Ostrava  
17. listopadu 1790/5  
708 52 Ostrava-Poruba  
e-mail: jaromir.gumulec@fno.cz*