

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

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

J.Gumulec¹, P.Dulíček², A.Bulíková³, P.Otevřel⁴, D.Rumpík⁵, M.Štelcl⁶, Š.Machač⁷, T.Kvasnička⁸

¹ Klinika hematologie FNO a LF OU, ² IV. interní hematologická klinika FN HK, ³ Oddělení klinické hematologie FN Brno, ⁴ Reprofit International s.r.o. Brno, ⁵ Klinika reprodukční medicíny a gynekologie Zlín, ⁶ Reprogenesis Brno, ⁷ IVF Clinic Olomouc a.s., ⁸ Trombotické centrum VFN

Použité zkratky: APA – antiphospholipid antibodies (antifosfolipidové protilátky), APS – antifosfolipidový syndrom, ART – Assisted Reproductive Techniques (techniky asistované reprodukce), ASA – acetylsalicylic acid (acetylsalicylová kyselina), AT – arteriální trombózy, BMI – body mass index (index tělesné hmotnosti), DOAC – direct oral anticoagulants (přímá antikoagulantia), FVL – Factor V Leiden, HA – hormonální antikoncepce, LA – lupus antikoagulans, IVF – *in vitro* fertilizace, LMWH – low molecular weight heparin (nízkomolekulární heparin), OA – osobní anamnéza, OHSS – ovariální hyperstimulační syndrom, PE – plicní embolie, RA – rodinná anamnéza, RF – rizikový faktor, SLE – systémový lupus erythematosus, SPC – Summary of Product Characteristics (Souhrn údajů o léčivém přípravku), UFH – unfractionated heparin (nefrakcionovaný heparin), VTE – venózní tromboembolismus

Riziko a výskyt 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 rizikosti pacientky z hlediska VTE při ovariální stimulaci, vychází 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: hormonálně dependentní VTE > idiopatická VTE > provokovaná, hormonálně nezávislá VTE.

Známá trombofilie zvyšuje riziko VTE v graviditě/při ovariální stimulaci podle typu a podle přítomnosti dalších rizikových faktorů (viz tabulka číslo 1 a 2).

- Vysoce rizikové trombofilie: FVL homozygot, mutace genu protrombinu G20210A homozygot, kombinovaný trombofilní stav heterozygot FVL a protrombin G20210A, deficit proteinu C, proteinu S nebo antitrombinu, APS
- Středně rizikové trombofilie: FVL heterozygot, mutace genu protrombinu G20210A heterozygot

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

U žen se SLE a/nebo APS mohou být ART procedury bezpečně použity je-li základní onemocnění neaktivní a stabilizované. Iničiálně 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.

Doporučení pro vyšetřování trombofilních stavů

Vyšetření trombofilie je doporučováno v případech:

- 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, ACLA a anti-B2GPI.
- Po tepenné trombóze je doporučováno vyšetření lupus antikoagulans, ACLA a anti-B2GPI nejsou-li přítomny jiné rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění.

Vyšetření trombofilie je na zvážení v případech:

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

Vyšetření trombofilie se nedoporučuje v případech

- Rutinní vyšetřování trombofilie k predikci trombózy se nedoporučuje (tzn. při negativní anamnéze z hlediska VTE, AT). Rutinní vyšetřování asymptomatických žen s pozitivní 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 tromboterapii během IVF, gravidity a šestinedělí.
- Vyšetřování vrozených trombofilii není doporučeno u žen s anamnézou těhotenských komplikací jako jsou časná ztráta plodu, gestační hypertenze, preeklampsie, intrauterinní restrikce růstu plodu, abrupce placenty, porod mrtvého plodu.
- Vyšetření hereditárních trombofilii není doporučováno u pacientů po arteriální trombóze.
- Testování dalších variant genů (např. MTHFR, SERPINE1 varianty (plasmatická 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 rizikovostí různých stimulačních protokolů z hlediska VTE. Tedy žádný ze stimulačních protokolů nelze *a priori* upřednostnit u pacientek s trombofilii.

Doporučení antitrombotické profylaxe

- U žen se známou trombofilií bez anamnézy VTE se doporučuje postupovat podle rizikovosti trombofilie, podle osobní a rodinné anamnézy VTE a podle dalších přítomných rizikových faktorů.
- Vždy je potřeba zhodnotit riziko hemoragických komplikací tromboprofylaxe.
- Preferenčně jsou v profylaxi VTE během gravidity/ovariální stimulace podávány LMWH (fondaparinux je alternativa při kontraindikaci LMWH), u žen s APS v kombinaci s ASA
- Podávání ASA má být přerušeno 3 dny před odběrem vajíček a obnoveno následující den, LMWH má být přerušeno 10-14 hodin před odběrem vajíček a obnoveno není-li krvácení 6-12 hodin po výkonu.

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 jedné epizody VTE asociované s trombofilií bez potřeby dlouhodobé antikoagulační léčby je doporučována tromboprofylaxe s LMWH (v dávce podle dalších rizikových faktorů) od začátku ovariální stimulace nebo stimulace estrogeny, přerušeni podávání LMWH 10-14 hodin před odběrem vajíček, návrat k tromboprofylaxi 6-12 hodin po odběru a pokračování během celé gravidity až do konce šestinedělí.
- Ženám s OA rekurentní VTE užívajících perorální antikoagulační terapii/profylaxi s LMWH (přerušeni podávání LMWH 10-14 hodin před odběrem vajíček, návrat k tromboprofylaxi 6-12 hodin po odběru) podávanou během celé gravidity. V případě neúspěšné IVF je indikováno bezodkladné převedení zpět na perorální antikoagulační (postup podle SPC jednotlivých přípravků).
- Všem ženám s vysoce rizikovou trombofilií 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 estrogeny (periprocedurální přerušeni 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, OHSS nebo porodu a postpartálně) vedle adekvátní dávky LMWH doporučována substituce antitrombinu. Péče má být prováděna ve spolupráci s hematologi.
- 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 přerušeni 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 přerušeni 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, tromboprolaxe s LMWH (v dávce podle dalších přítomných rizikových faktorů). Na zvažení je použití kompresivních punčoch.
- U žen s permanentní přítomností APA bez klinických projevů APS má být antitrombotická medikace (ASA, LMWH či kombinace obou) zvažena podle rizikového profilu APA, předchozí gynekologické anamnézy, další rizikových faktorů VTE a dle preferencí pacientky (periprocedurální přerušování podávání LMWH viz výše).
- U žen se středně rizikovou trombofilií bez OA VTE s kumulací přídatných rizikových faktorů (BMI nad 30 kg/m², věk nad 39 let, kouření...) v době IVF je na zvažení tromboprolaxe s LMWH (v dávce podle dalších přítomných rizikových faktorů) od začátku ovariální stimulace nebo stimulace estrogeny, přerušování podávání LMWH 10-14 hodin před odběrem vajíček, návrat k tromboprolaxi 6-12 hodin po odběru a pokračování během celé gravidity až do konce šestinedělí.

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 zvažení je použití kompresivních punčoch, po porodu je doporučována farmakologická tromboprolaxe nejméně během šestinedělí.
- U žen se středně rizikovou trombofilií 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

- Péče o ženy s vysoce rizikovou trombofilií, 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.
- Péče o ženy s rekurentními, idiopatickými nebo hormonálně-dependentními epizodami VTE.
- Péče o ženy se závažnými komplikacemi nebo selháním antitrombotické profylaxe/léčby (krvácení, rezistence na heparin, anamnéza heparinem indikovaná trombocytopenie, významný renální insuficience...).

Podklady pro doporučený postup stratifikace rizika trombózy a cílené tromboterapie u žen podstupujících asistovanou reprodukci

Hodnocení rizika VTE

Riziko VTE roste v průběhu gravidity, kulminuje časně po porodu¹⁻³, trvá během celého šestinedělí^{2,4,5}, strmě klesá po šesti týdnech po porodu^{3,6} a vrací se k původnímu stavu asi 12 týdnů po porodu⁷.

Ve srovnání s netěhotnými ženami představuje těhotenství 4 až 5x vyšší riziko VTE^{4,8-10}, mortalita VTE se odhaduje na 0,8-1,5 na 100 000 gravidit¹¹⁻¹⁴. Přes užívání profylaxe hepariny u žen s vyšším rizikem je v západním světě nejčtenější příčinou mateřské mortality PE.¹⁵ Stále chybí dostatečné důkazy pro optimální používání tromboterapie.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 rizikovosti pacientky z hlediska VTE při ovariální stimulaci, vychází 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 trimestru¹⁶⁻¹⁹, nicméně absolutní riziko zůstává nízké (0,1 až 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 3,5x vyšší riziko rekurence během gravidity (odhadované absolutní riziko 6-10 %) pokud nemají tromboterapii 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 včetně 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, paroxyzmální noční hemoglobinurie, myeloproliferativní onemocnění a/nebo přítomnost JAK2 mutace a gravidita.^{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 (lupus antikoagulans, ACLA, anti-B2GPI) u pacientů s anamnézou arteriální nebo žilní trombózy nebo těhotenských komplikací (např. opakované aborty, intrauterinní úmrtí plodu, preeklampsie) je heterogenní syndrom spojený s kolísavým rizikem trombóz 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 1000 pacientoroků³³ 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:

- Vyšetření má být prováděno u žen se závažnou osobní nebo rodinnou anamnézou VTE bez jasných rizikových faktorů²⁶
- Po idiopatické VTE je doporučeno vyšetření lupus antikoagulans, ACLA a anti-B2GPI
- Po tepenné trombóze je doporučováno vyšetření lupus antikoagulans, ACLA a anti-B2GPI nejsou-li přítomny jiné rizikové faktory kardiovaskulárních onemocnění²⁶

Vyšetření trombofilie je na zvážení v případech:

- U žen s opakovanými nebo pozdními ztrátami plodu je na zvážení vyšetření lupus antikoagulans, ACLA a anti-B2GPI, protože výsledek může ovlivnit rozhodování o péči²⁶
- Po provokované VTE vzniklé po banální provokaci je na zvážení vyšetření lupus antikoagulans, ACLA a anti-B2GPI²⁶
- U gravidních žen s pozitivní RA deficitem 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 péče²⁶
- U gravidních žen s projevy rezistence na heparin je na zvážení vyšetření antitrombinu²⁶
- Vyšetření antitrombinu má být v indikovaných případech provedeno nejméně tři měsíce od akutní VTE příhody a kdykoli k vyloučení rezistence na heparin²⁶
- 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 warfarinu²⁶
- Vyšetření PNH klonu, JAK2 V617F a JAK2 v exonu 12 je indikováno ve specifických situacích na základě doporučení hematologa²⁶

Vyšetření trombofilie se nedoporučuje v případech

- Rutinní vyšetřování k predikci trombózy se nedoporučuje (tzn. při negativní anamnéze z hlediska VTE, AT). Rutinní vyšetřování asymptomatických žen s pozitivní RA trombózy bez průkazu hereditární trombofilie se nedoporučuje ²⁶
- Rutinní vyšetření trombofilií 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 trombofilií není doporučeno u žen s anamnézou těhotenských komplikací jako jsou časná ztráta plodu, gestační hypertenze, preeklampsie, intrauterinní restrikce růstu plodu, abrupce placenty, porod mrtvého plodu ²⁶
- Vyšetření hereditárních trombofilií není doporučováno u pacientů po arteriální trombóze, protože kauzální souvislost mezi vrozenými trombofiliemi a tepennými trombózami je nízká a průkaz neovlivní strategii léčby ²⁶
- Testování dalších variant genů (např. MTHFR, SERPINE1 varianty (plasmatická 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 rizikovostí různých stimulačních protokolů z hlediska VTE. Tedy žádný ze stimulačních protokolů nelze *apriori* upřednostnit u pacientek s trombofilií.

ART procedury představují specifická protrombotická rizika. Riziko trombotických příhod po ART zvyšuje věk nad 39 let, pozitivní OA a/nebo RA VTE, imobilizace, vícečetné těhotenství, obezita (BMI nad 30 kg/m²), 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 (odds ratio [OR]: 2,2; 95 % [CI] > 1,6-2,9)²², nicméně absolutní riziko zůstává nízké (podle přístupu 0,1 až 0,3 %).^{10, 16-18, 20, 21}

Nejvyšší riziko VTE je spojeno s ovariálním hyperstimulačním syndromem.^{16, 18, 22, 52} Trombózy 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 porodu živého plodu, absolvuje řada žen několik navazujících IVF cyklů, přičemž neexistují spolehlivé informace o riziku kardiovaskulárních příhod u těchto žen.⁵⁶

Doporučení antitrombotické profylaxe

Neexistuje konsensus tromboprophylaxe během ART a dostupné zkušenosti jsou omezeny na kasuistická sdělení.^{42, 57} V klinické praxi je proto preferován pragmatický přístup s respektem k názorům expertů.⁵⁵ Respektovaná doporučení tromboprophylaxe řeší OHSS významně častěji

než riziko VTE u ART. ASH guidelines nedoporučují farmakologickou tromboprolaxi 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 tromboprolaxe, její trvání a péči v období ovariální punkce (viz <https://www.sfog.se/start/raadriktlinjer/sfog-riktlinjer/>).

Farmakologická tromboprolaxe má být zvažována, pokud absolutní riziko VTE přesáhne 1 až 5 % – v případě IVF se absolutní riziko podle přístupu pohybuje mezi 0,1 až 0,3 %^{10, 16-18, 20, 21} – viz tabulka číslo 1 a 2

Hodnocení rizika VTE má být provedeno před ART, pacientky mají být srozumitelně informovány (riziko trombózy, riziko komplikací farmakologické tromboprolaxe 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 tromboprolaxe u gravidních žen se známou trombofilií bez anamnézy VTE jsou omezená a doporučuje se postupovat podle rizikosti 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 Iničiálně 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, hydrochloroquin...)⁶⁰

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

Vždy je potřeba zhodnotit riziko hemoragických komplikací tromboprolaxe. Významné krvácení komplikuje 2 % (95 % CI: 1,50-2,61) gravidit s tromboprolaxí⁶¹ a 0,02 % (95 % CI: 0,002-0,05) gravidit s intermediární dávkou LMWH.⁶² Tromboprolaxe enoxaparinem 40 mg denně může být komplikována poporodní ztrátou krve přesahující 500 mL u 36,6 % a přesahující 1000 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 Tromboprolaxe 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 hodin před odběrem vajíček a obnoveno není-li krvácení 6-12 hodin po výkonu.⁶⁰

Vždy je nezbytné respektovat SPC jednotlivých přípravků (dle SPC přípravku Fraxiparine je lék v profylaxi tromboembolické 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 jedné epizody VTE asociované s trombofilií bez potřeby dlouhodobé antikoagulační léčby je doporučována tromboprolaxe s LMWH (v dávce podle dalších přítomných rizikových faktorů) od začátku ovariální stimulace nebo stimulace estrogeny, přerušeni podávání LMWH 10-14 hodin před odběrem vajíček, návrat k tromboprolaxi 6-12 hodin 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 terapii/profylaxi s LMWH (přerušeni podávání LMWH 10-14 hodin před odběrem vajíček, návrat k tromboprolaxi 6-12 hodin po odběru) podávanou během celé gravidity.⁵⁵ V případě neúspěšné IVF je indikováno bezodkladné převedení zpět na perorální antikoagulační terapii (postup podle SPC jednotlivých přípravků).
- Všem ženám s vysoce rizikovou trombofilií bez OA VTE je farmakologická tromboprolaxe doporučována i bez pozitivní RA VTE. Dávka LMWH a termín zahájení tromboprolaxe závisí na přítomnosti ostatních rizikových faktorů.^{21, 58, 66} Během IVF je doporučována tromboprolaxe s LMWH od začátku ovariální stimulace nebo stimulace estrogeny (periprocedurální přerušeni 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 přerušeni 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 přerušeni 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, tromboprolaxe 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/m², 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, přerušování podávání LMWH 10-14 hodin před odběrem vajíček, návrat k tromboprolaxi 6-12 hodin 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 punčoch⁵⁵, po porodu je doporučována farmakologická tromboprolaxe 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 tromboprolaxe během IVF, resp. před porodem doporučována ani u žen s pozitivní RA VTE.^{7, 21, 58, 66}

Indikace k vyšetření/péči klinickým hematologem

- Péče o ženy s vysoce rizikovou trombofilií, 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.
- Péče o ženy s rekurentními, idiopatickými nebo hormonálně-dependentními epizodami VTE.
- Péče o ženy se závažnými komplikacemi nebo selháním antitrombotické profylaxe/léčby (krvácení, rezistence na heparin, anamnéza heparinem indikovaná trombocytopenie, významný renální insuficience...).

Tabulka číslo 1: Rizikové faktory VTE v obecné populaci^{7, 73}

Vysoce rizikové faktory OR >10	Středně rizikové faktory OR 2-9	Nízce rizikové faktory OR <2
Předchozí VTE	Gravidita a šestinedělí	Imobilizace včetně 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	

Tabulka číslo 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 ² 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 ² 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 ² 7,7 (3,2-19)
Anemie 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)	

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. *Annals of internal medicine* 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. e-pub ahead of print 20111207; 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/s11239-015-1309-0
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. e-pub ahead of print 20080131; 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. e-pub ahead of print 20140213; 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. e-pub ahead of print 20220223; 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.e231-237. e-pub ahead of print 20071112; 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, Dawson A, Drife J, Garrod D *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 : an international journal of obstetrics and gynaecology* 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, Herndon J, Flowers L, Seed KA *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. e-pub ahead of print 20111125; 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. e-pub ahead of print 20140106; 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. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2019; **237**: 57-63. e-pub ahead of print 20190311; doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.02.034
20. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO *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**(2 Suppl): e691S-736S. doi: 10.1378/chest.11-2300
21. Chan WS, Rey E, Kent NE, Chan WS, Kent NE, Rey E *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, Hjertberg R, Nord E, Thurn L *et al.* Thromboembolism and in vitro fertilization - a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017; **96**(9): 1045-1052. e-pub ahead of print 20170608; doi: 10.1111/aogs.13147
23. Pabinger I, Grafenhofer H, Kyrle PA, Quehenberger P, Mannhalter C, Lechner K *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, Battaglioli T, Za T, Mannuccio Mannucci P *et al.* The risk of recurrent venous thromboembolism in pregnancy and puerperium without antithrombotic prophylaxis. *Br J Haematol* 2006; **135**(3): 386-391. e-pub ahead of print 20060919; 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. e-pub ahead of print 20141118; 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 guideline. *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? *Seminars in thrombosis and hemostasis* 2019; **45**(1): 50-60. e-pub ahead of print 20180604; 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. e-pub ahead of print 20160909; 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. *Annals of internal medicine* 2007; **146**(12): 857-867.
 31. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R *et al.* International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 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. e-pub ahead of print 20180313; 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. e-pub ahead of print 20050317; doi: 10.1093/humrep/deh844
 34. James AH. Pregnancy-associated thrombosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009: 277-285. e-pub ahead of print 2009/12/17; doi: 10.1182/asheducation-2009.1.277
 35. M. P. Epidemiology of the antiphospholipid syndrome. In: Asherson RA CR, Piette J-CH, Shoenfeld Y (ed) *The Antiphospholipid syndrome* CRC Press is an imprint of Taylor & Francis Group, an Informa business: Boca Raton, 1996, pp 13-28.
 36. Bates SM, Rajasekhar A, Middeldorp S, McLintock C, Rodger MA, James AH *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. e-pub ahead of print 20080321; doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.02961.x
 38. Grandone E, Colaizzo D, Vergura P, Cappucci F, Vecchione G, Lo Bue A *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, Gori AM, Cellai AP, Scarselli GF *et al.* Hypercoagulability, high tissue factor and low tissue factor pathway inhibitor levels in severe ovarian hyperstimulation syndrome: possible association with clinical outcome. *Blood*

- coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis* 2003; **14**(3): 277-282. doi: 10.1097/01.mbc.0000061296.28953.d0
40. Biron C, Galtier-Dereure F, Rabesandratana H, Bernard I, Aguilar-Martinez P, Schved JF *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, Nienhuis SJ, Hamulyák K, Evers JL *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 ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization with global assays of haemostasis. *Thromb Res* 2012; **130**(4): 649-653. e-pub ahead of print 20111207; doi: 10.1016/j.thromres.2011.11.024
 44. Westerlund E, Antovic A, Hovatta O, Eberg KP, Blombäck M, Wallén H *et al.* Changes in von Willebrand factor and ADAMTS13 during IVF. *Blood coagulation & fibrinolysis : an international journal in haemostasis and thrombosis* 2011; **22**(2): 127-131. doi: 10.1097/MBC.0b013e32834363ea
 45. Balandina AN, Koltsova EM, Teterina TA, Yakovenko AG, Simonenko EU, Poletaev AV *et al.* An enhanced clot growth rate before in vitro fertilization decreases the probability of pregnancy. *PLoS One* 2019; **14**(5): e0216724. e-pub ahead of print 20190523; 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, table of contents. doi: 10.1097/00000539-200210000-00050
 47. Yáñez-Mó M, Siljander PR, Andreu Z, Zavec AB, Borràs FE, Buzas EI *et al.* Biological properties of extracellular vesicles and their physiological functions. *Journal of extracellular vesicles* 2015; **4**: 27066. e-pub ahead of print 20150514; doi: 10.3402/jev.v4.27066
 48. Nomura S, Shimizu M. Clinical significance of procoagulant microparticles. *Journal of intensive care* 2015; **3**(1): 2. e-pub ahead of print 20150107; doi: 10.1186/s40560-014-0066-z
 49. Li C, Su YF, Jin L, Guo YY, Ding GL, Tang 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. e-pub ahead of print 20200110; doi: 10.1016/j.thromres.2019.12.024

50. Lattová V, Dostál J, Vodička J, Procházka M. The risk of thromboembolism in relation to in vitro fertilization. *Ceska gynekologie* 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. e-pub ahead of print 20160714; doi: 10.1160/th15-12-0970
52. Olausson N, Discacciati A, Nyman AI, Lundberg F, Hovatta O, Westerlund E *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. e-pub ahead of print 20200511; 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. e-pub ahead of print 20210714; doi: 10.1055/s-0041-1732375
56. Henriksson P. Cardiovascular problems associated with IVF therapy. *J Intern Med* 2021; **289**(1): 2-11. e-pub ahead of print 20200714; 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, Zotz R, Bergmann F, Rott H *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. e-pub ahead of print 20200626; doi: 10.1055/a-1132-0750
59. Bistervels IM, Scheres LJJ, Hamulyák EN, Middeldorp S. Sex matters: Practice 5P's when treating young women with venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2019; **17**(9): 1417-1429. e-pub ahead of print 20190723; doi: 10.1111/jth.14549
60. Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, Brown S, Cervera R, Costedoat-Chalumeau 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. *Annals of the rheumatic diseases* 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. e-pub ahead of print 2005/04/07; 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. e-pub ahead of print 20131205; 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. e-pub ahead of print 20190606; doi: 10.1111/jth.14452
 64. Romualdi E, Dentali F, Rancan E, Squizzato A, Steidl L, Middeldorp S *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. e-pub ahead of print 20110415; 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.0000000000002706
 67. ACOG Practice Bulletin No. 196: Thromboembolism in Pregnancy: Correction. *Obstet Gynecol* 2018; **132**(4): 1068. doi: 10.1097/aog.0000000000002923
 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. *Seminars in thrombosis and hemostasis* 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. e-pub ahead of print 20101013; doi: 10.1093/humrep/deq286
 71. Wang L, Huang X, Li X, Lv F, He X, Pan Y *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.0000000000007720

72. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N *et al.* EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Annals of the rheumatic diseases* 2019; **78**(10): 1296-1304. e-pub ahead of print 20190515; doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215213

73. Mazzolai L, Ageno W, Alatri A, Bauersachs R, Becattini C, Brodmann M *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