



Ε Μ Γ Ε

Ελληνική Μαιευτική και
Γυναικολογική Εταιρεία

Κατευθυντήρια Οδηγία No 66

Σε αντικατάσταση της Οδηγίας 31/2020

ΘΡΟΜΒΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΛΟΧΕΙΑ

ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ ΠΟΥ ΑΠΑΝΤΩΝΤΑΙ

- Πότε και πώς πρέπει να γίνεται η εκτίμηση του κινδύνου θρομβοεμβολής κατά την κύηση;
- Σε ποιες εγκύους πρέπει να χορηγείται αντιπηκτική αγωγή κατά τη διάρκεια της κύησης;
- Ποιες γυναίκες είναι υποψήφιας για χορήγηση θρομβοπροφύλαξης κατά τη διάρκεια της λοχείας και για πόσο διάστημα θα πρέπει να χορηγείται η αγωγή;
- Ποιο φαρμακευτικό σκεύασμα συστήνεται για τη θρομβοπροφυλακτική αγωγή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της λοχείας, σε ποια δοσολογία και πως πρέπει να παρακολουθείται η χορήγηση του;
- Πώς θα πρέπει να τροποποιείται η αντιπηκτική αγωγή περιγεννητικά;

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

I. Εισαγωγή.....	2
II. Ενδείξεις χορήγησης προφυλακτικής αντιπηκτικής αγωγής κατά την κύηση	2
i. Γυναίκες με ατομικό ιστορικό θρομβοεμβολικής νόσου (ΦΘΕΝ)	3
ii. Γυναίκες με ιστορικό ΦΘΕΝ και συγγενή θρομβοφιλία.....	3
iii. Γυναίκες χωρίς ιστορικό ΦΘΕΝ και συγγενή θρομβοφιλία	3
iv. Γυναίκες με ή χωρίς ιστορικό ΦΘΕΝ και επίκτητη θρομβοφιλία (Αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο).....	4
v. Εξωσωματική γονιμοποίηση.....	4
vi. Μαιευτικές επιπλοκές της κύησης.....	5
III. Ενδείξεις χορήγησης προφυλακτικής αντιπηκτικής αγωγής κατά τη λοχεία.....	5
IV. Αντιμετώπιση των γυναικών με αυξημένο κίνδυνο για ΦΘΕΝ κατά την κύηση και τη λοχεία	6
V. Αντιμετώπιση των γυναικών με αυξημένο κίνδυνο για ΦΘΕΝ κατά τον τοκετό	7
VI. Σύνοψη	7
VII. Τι αλλάζει από την προηγούμενη κατευθυντήρια οδηγία της ΕΜΓΕ	8
VIII. Βιβλιογραφία	8
IX. Παράρτημα.....	11

I. Εισαγωγή

Η εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση (ΕΒΦΘ) και η πνευμονική εμβολή (ΠΕ) αποτελούν τη λεγόμενη φλεβική θρομβοεμβολική νόσο (ΦΘΕΝ). Η εγκυμοσύνη και η λοχεία αποτελούν δύο περιόδους στη ζωή της γυναίκας που η πιθανότητα για ΦΘΕΝ αυξάνεται σημαντικά σε σύγκριση με την υπόλοιπη ζωή της. Πιο συγκεκριμένα, η αύξηση είναι κατά 5-10 φορές στη διάρκεια της κύησης και κατά 15-35 φορές στη διάρκεια της λοχείας. (1-3).

Το 75-80% των περιστατικών ΦΘΕΝ που σχετίζονται με την κύηση, είναι ΕΒΦΘ, ενώ το 20-25% περιλαμβάνουν περιστατικά ΠΕ (4-6). Οι φυσιολογικές και ανατομικές αλλαγές που συντελούνται κατά τη διάρκεια της κύησης, όπως η υπερπηκτικότητα, η πίεση στην κάτω κοίλη φλέβα από την εγκύμονα μήτρα και η μειωμένη κινητοποίηση, αυξάνουν τον κίνδυνο θρόμβωσης στις εγκύους και τις λεχώιδες (7,8). Η πιθανότητα για εμφάνιση ΦΘΕΝ είναι παρόμοια στη διάρκεια των 2 πρώτων τριμήνων κι αυξάνεται σημαντικά στη διάρκεια του 3^{ου} τριμήνου και στις πρώτες 3 εβδομάδες της λοχείας. Η ΠΕ εμφανίζει μεγαλύτερη επίπτωση κατά τη διάρκεια της λοχείας ενώ μειώνεται δραματικά με το πέρας της (6-8 εβδομάδες μετά τον τοκετό) (9-11). Η θνησιμότητα των περιστατικών ΠΕ που σχετίζονται με την κύηση είναι περίπου 1 στις 40. Στη βιβλιογραφία αναφέρεται πως το ποσοστό των μητρικών θανάτων από ΦΘΕΝ στη Βόρεια Αμερική και την Ευρώπη είναι περίπου 1,1-1,5/100.000 γεννήσεις (12).

Οι παρακάτω κατευθυντήριες οδηγίες έχουν ως στόχο τη μείωση της εμφάνισης ΦΘΕΝ κατά την κύηση. Γίνεται αναφορά στη θρομβοπροφύλαξη σε συγκεκριμένες κατηγορίες ασθενών, στις ενδείξεις και τον τρόπο χορήγησης της αντιθρομβωτικής αγωγής κατά τη διάρκεια της κύησης, περί τον τοκετό και κατά τη λοχεία. Οι οδηγίες διαμορφώθηκαν με σκοπό να βοηθήσουν τους μαιευτήρες στη διαχείριση εγκύων που χρήζουν θρομβοπροφύλαξης κατά την κύηση. Βασίζονται, δε, σε δεδομένα της βιβλιογραφίας και στις κατευθυντήριες οδηγίες διεθνών επιστημονικών εταιρειών.

II. Ενδείξεις χορήγησης προφυλακτικής αντιπηκτικής αγωγής κατά την κύηση

- Πότε και πώς πρέπει να γίνεται η εκτίμηση του κινδύνου θρομβοεμβολής κατά την κύηση;
- Σε ποιες εγκύους πρέπει να χορηγείται αντιπηκτική αγωγή κατά τη διάρκεια της κύησης;

Οι περισσότερες επιστημονικές εταιρείες συμφωνούν πως η εκτίμηση του κινδύνου για ΦΘΕΝ πρέπει να γίνεται σε όλες τις έγκυες στην αρχή της κύησης. Το Βασιλικό Κολλέγιο Μαιευτήρων Γυναικολόγων (RCOG), το National Institute of Clinical Excellence (NICE) και το European Foundation of Genetics (EFG), προσθέτουν πως οι παράγοντες κινδύνου πρέπει να αξιολογούνται εκ νέου σε κάθε περίπτωση που η έγκυος χρήζει νοσηλείας στο νοσοκομείο ή αλλάζει η κατάστασή της (πχ, ακινητοποίηση). Οι παράγοντες κινδύνου κατά τη διάρκεια της κύησης, του τοκετού και της λοχείας, παρατίθενται στο Διάγραμμα 1 και με βάση αυτούς γίνεται η κατάταξη των γυναικών σε ομάδες χαμηλού ή υψηλού κινδύνου για ΦΘΕΝ (13). Σε όλες τις εγκύους, η ένδειξη χορήγησης και η διάρκεια της θρομβοπροφύλαξης πρέπει να αξιολογείται ανάλογα με τους προϋπάρχοντες παράγοντες κινδύνου και όσους προκύπτουν κατά τη διάρκεια της κύησης (π.χ. υπερέμεση, λοίμωξη, προεκλαμψία, κατάκλιση κ.ά.).

Συστάσεις καλής πρακτικής

Όλες οι έγκυες πρέπει να αξιολογούνται στην αρχή της κύησης ως προς τους παράγοντες κινδύνου για φλεβοθρόμβωση. Οι παράγοντες κινδύνου πρέπει να επαναξιολογούνται εφόσον προκύψουν κλινικές ενδείξεις στην πορεία της κύησης και, ξανά, αμέσως μετά τον τοκετό.

Κάθε γυναίκα με 4 ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου πρέπει να είναι υποψήφια για χορήγηση προφυλακτικής δόσης χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνης (ΧΜΒΗ) καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και πιθανότατα και για 6 εβδομάδες μετά τον τοκετό (παρόλα αυτά πρέπει να επαναληφθεί η αξιολόγηση μετά τον τοκετό).

Κάθε γυναίκα με τουλάχιστον 3 παράγοντες κινδύνου πρέπει να λαμβάνει προφυλακτική δόση ΧΜΒΗ από την 28η εβδομάδα και, πιθανότατα, και για 6 εβδομάδες μετά τον τοκετό (πρέπει να γίνεται επαναξιολόγηση του κινδύνου μετά τον τοκετό).

ΕΙΔΙΚΕΣ ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ

i. Γυναίκες με ατομικό ιστορικό ΦΘΕΝ.

Οι γυναίκες με ιστορικό ΦΘΕΝ εμφανίζουν αυξημένη πιθανότητα υποτροπής κατά τη διάρκεια της κύησης και της λοχείας, σε ποσοστά που κυμαίνονται από 2-11% (14,15). Η πιθανότητα για ΦΘΕΝ είναι πολύ χαμηλότερη αν αυτή σχετίζεται με μεγάλης βαρύτητας χειρουργείο που δεν είχε σχέση με την εγκυμοσύνη (16,17). Επίσης, σε μη εγκύους ασθενείς, το ποσοστό υποτροπής της ΦΘΕΝ που είχε προκύψει σε έδαφος προϋπάρχουσας μεγάλης βαρύτητας επέμβασης είναι πολύ χαμηλό.

Συστάσεις καλής πρακτικής
Οι έγκυες που αναφέρουν ιστορικό ΕΒΦΘ πρέπει να μπορούν να προσκομίσουν αξιόπιστα δεδομένα της διάγνωσης της ΦΘΕΝ. Σε περίπτωση που αυτό δεν είναι εφικτό, η διάγνωση μπορεί να τεκμηριωθεί με βάση το ιστορικό και εφόσον αναφέρει ότι έλαβε αντιπηκτική αγωγή για διάστημα μεγαλύτερο των 6 εβδομάδων.
Οι έγκυες με ιστορικό υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ, χρήζουν υψηλότερων δόσεων ΧΜΒΗ.
Οι γυναίκες που βρίσκονται σε μακροχρόνια αγωγή με ακενοκουμαρόλη (Sintrom®) πρέπει να τη διακόπτουν και να ξεκινούν να χρησιμοποιούν ΧΜΒΗ το νωρίτερο δυνατό, ιδανικά τις πρώτες δύο εβδομάδες από την αναμενόμενη περίοδο και όχι αργότερα από την 6η εβδομάδα της κύησης.

ii. Γυναίκες με ιστορικό ΦΘΕΝ και συγγενή θρομβοφιλία

Η συγγενής θρομβοφιλία αφορά το 20-50% των περιστατικών ΦΘΕΝ που σχετίζονται με την εγκυμοσύνη (18). Τα δεδομένα που υπάρχουν όσον αφορά την αντιμετώπιση εγκύων γυναικών

με ιστορικό ΦΘΕΝ και συγγενή θρομβοφιλία δεν είναι επαρκή και οι περισσότερες από αυτές τις γυναίκες θα λάβουν ούτως ή άλλως θρομβοπροφύλαξη κατά τη διάρκεια της κύησης (19). Ο κίνδυνος υποτροπής της ΦΘΕΝ είναι μεγαλύτερος σε γυναίκες με οικογενειακό ιστορικό και ανεπάρκεια των «φυσικών» αναστολέων της πήξης (αντιθρομβίνη ΙΙΙ, πρωτεΐνες C και S), παρά σε εκείνες με ετεροζυγωτία στον παράγοντα Leiden V, ή στην προθρομβίνη (20-22) (αναφέρονται στο Διάγραμμα 1). Σε ασθενείς με ανεπάρκεια της αντιθρομβίνης, συστήνεται η ενδιάμεση προφυλακτική ή η θεραπευτική δόση ΧΜΒΗ καθ' όλη τη διάρκεια της κύησης και για 6 εβδομάδες μετά τον τοκετό (23).

Συστάσεις καλής πρακτικής
Σε γυναίκες με ιστορικό ΦΘΕΝ σχετιζόμενης με ανεπάρκεια αντιθρομβίνης ΙΙΙ (οι οποίες λαμβάνουν συνήθως μακροχρόνια αντιπηκτική αγωγή) πρέπει να χορηγείται υψηλή δόση θρομβοπροφύλαξης με ΧΜΒΗ (στο 50 ή 75% της πλήρους θεραπευτικής δόσης). Η αγωγή πρέπει να χορηγείται καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και για 6 εβδομάδες μετά τον τοκετό. Στη διάρκεια της λοχείας η αντιπηκτική αγωγή μπορεί να χορηγείται από το στόμα.
Η αγωγή πρέπει να καθορίζεται με τη συνεργασία εξειδικευμένου αιματολόγου με εμπειρία στην κύηση και ο θεραπευτικός στόχος πρέπει να αξιολογείται με βάση τα επίπεδα antiXa, όταν η δόση της ΧΜΒΗ είναι μεγαλύτερη από την προφυλακτική. Η αιμοληψία για τον καθορισμό των επιπέδων antiXa πρέπει να γίνεται 4 ώρες μετά τη χορήγηση της ΧΜΒΗ.
Όλες οι υπόλοιπες συγγενείς θρομβοφιλίες εμφανίζουν μικρότερο κίνδυνο θρόμβωσης και επομένως σε αυτές τις ασθενείς συνιστάται η ενδεδειγμένη προφυλακτική δόση. Σε αυτές τις περιπτώσεις δεν είναι απαραίτητος ο προσδιορισμός των επιπέδων antiXa.

iii. Γυναίκες χωρίς ιστορικό ΦΘΕΝ και συγγενή θρομβοφιλία

Ο έλεγχος θρομβοφιλίας έχει, πιθανώς, ένδειξη σε γυναίκες με οικογενειακό ιστορικό θρομβοφιλίας υψηλού κινδύνου για θρόμβωση και σε γυναίκες με οικογενειακό ιστορικό θρόμβωσης

σε συγγενείς πρώτου βαθμού, κάτω από την ηλικία των 50 ετών όταν το επεισόδιο της θρόμβωσης σχετίστηκε ή όχι με εγκυμοσύνη, ή τη λήψη αντισυλληπτικών ή με την παρουσία παράγοντα κινδύνου μικρής βαρύτητας (19). Η χορήγηση θρομβοπροφύλαξης κατά τη διάρκεια της κύησης δεν συνίσταται σε περιπτώσεις γυναικών με θρομβοφιλία χαμηλού κινδύνου (ετεροζυγωτία του παράγοντα V Leiden, μετάλλαξη του γονιδίου της προθρομβίνης), εκτός αν υπάρχουν και επιπρόσθετοι κλινικοί παράγοντες κινδύνου ή ισχυρό οικογενειακό ιστορικό (ιδιαίτερα θρόμβωση κατά τη διάρκεια της κύησης) (25) (αναφέρονται στο *Διάγραμμα 1*). Η ομοζυγωτία του γονιδίου της μεθυλενοτετραϋδροφολικής αναγωγάσης (methyl enetetrahydrofolatereductase MTHFR) δεν σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης κατά την κύηση και πρέπει να αγνοείται ως παράγοντας κινδύνου (13).

iv. *Γυναίκες με ή χωρίς ιστορικό ΦΘΕΝ και επίκτητη θρομβοφιλία (Αντιφωσφολιπιδικό Σύνδρομο)*

Όσον αφορά το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (ΑΦΣ) πρόκειται για μια επίκτητη θρομβοφιλία που χαρακτηρίζεται από θρομβώσεις φλεβών ή αρτηριών ή/και από μαιευτική νοσηρότητα, παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων (αντιπηκτικό του Λύκου-LA, αντισώματα έναντι της καρδιολιπίνης-aCL και έναντι της β2 γλυκοπρωτεΐνης 1-anti β2GP1) (26). Η μαιευτική νοσηρότητα περιλαμβάνει τα εξής:

- 1) Έναν ανεξήγητο θάνατο μορφολογικά φυσιολογικού εμβρύου ηλικίας >10W ή
- 2) Τρεις αποβολές <10W ή
- 3) Έναν ιατρογενή πρόωρο τοκετό (<34W) λόγω βαριάς προεκλαμψίας, εκλαμψίας ή σοβαρής πλακουντιακής ανεπάρκειας.

Η θεραπεία του στη διάρκεια της κύησης ελαττώνει την πιθανότητα εμφάνισης θρόμβωσης και, ίσως, και την πιθανότητα εμφάνισης δυσμενούς περιγεννητικής έκβασης. Η διάγνωση τίθεται με την παρουσία των θετικών αντισωμάτων σε 2 διαφορετικές αιμοληψίες με τουλάχιστον 12 εβδομάδες διαφορά και κάποιο από τα παραπάνω κλινικά ευρήματα (θρόμβωση ή μαιευτικό σύμβαμα). Ανάλογα με την κλινική εικόνα διακρίνουμε το μαιευτικό ΑΦΣ (θετικά αντισώματα και μαιευτικό σύμβαμα) και το θρομβωτικό ΑΦΣ, χωρίς να αποκλείεται η συνύπαρξη και των 2 (26).

Προγνωστικοί παράγοντες δυσμενούς έκβασης φαίνεται να είναι η παρουσία του LA ή η παρουσία και των 3 παραπάνω αντισωμάτων (27-29). Η πιθανότητα θρόμβωσης στη διάρκεια της κύησης ή της λοχείας εκτιμάται στο 5-12% όταν συνυπάρχει ΑΦΣ (30). Σε γυναίκες με ΑΦΣ και ιστορικό ΦΘΕΝ, η πιθανότητα εμφάνισης ΠΕ αυξάνεται περίπου κατά 13 φορές ενώ, αντίστοιχα για την ΕΒΦΘ, αυξάνεται περίπου κατά 5 φορές κατά τη διάρκεια της κύησης (31).

Οι επιλογές, όσον αφορά την πρόληψη της θρόμβωσης, είναι η ασπιρίνη σε χαμηλή δόση (100-150mg), η κλασική ηπαρίνη και η ΧΜΒΗ. Οι ενδείξεις χορήγησης του κάθε σκευάσματος στην κύηση και στη λοχεία φαίνονται στον *Πίνακα 1*.

Συστάσεις καλής πρακτικής

Σε γυναίκες με ΑΦΣ (οι οποίες συνήθως λαμβάνουν μακροχρόνια αντιπηκτική αγωγή) πρέπει να χορηγείται υψηλή δόση θρομβοπροφύλαξης με ΧΜΒΗ (στο 50 ή 75% της πλήρους θεραπευτικής δόσης, μαζί με 150mg ασπιρίνης). Η αγωγή πρέπει να χορηγείται καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και για 6 εβδομάδες μετά τον τοκετό (η ασπιρίνη διακόπτεται στη λοχεία). Στη διάρκεια της λοχείας η αντιπηκτική αγωγή μπορεί να χορηγείται από το στόμα και πάντα με τη συνεργασία εξειδικευμένου αιματολόγου με εμπειρία στην κύηση.

v. *Εξωσωματική γονιμοποίηση*

Ο κίνδυνος ΦΘΕΝ σε γυναίκες που υποβάλλονται σε τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής είναι περίπου 0,11% ανά κύκλο IVF και σε περιπτώσεις Συνδρόμου Υπερδιέγερσης Ωοθηκών (ΣΥΩ, Ovarian Hyperstimulation Syndrome OHSS) ο κίνδυνος μπορεί να φτάνει έως το 0,78% (32). Σε ποσοστό μεγαλύτερο του 70% η ΕΒΦΘ σε περιπτώσεις ΣΥΩ αφορά το άνω άκρο. Η ΦΘΕΝ που σχετίζεται με υποβοηθούμενη αναπαραγωγή ή ΣΥΩ μπορεί να παρουσιαστεί εβδομάδες ή και μήνες μετά την ύφεση του συνδρόμου. Οι περισσότερες επιστημονικές εταιρείες, συγκλίνουν στην άποψη πως η θρομβοπροφύλαξη δεν πρέπει να αποτελεί πρακτική ρουτίνας σε όλες τις γυναίκες που υποβάλλονται σε εξωσωματική γονιμοποίηση (13, 33, 34).

Συστάσεις καλής πρακτικής
Δεν συνιστάται η χορήγηση θρομβοπροφύλαξης σε όλες τις γυναίκες στις οποίες διενεργείται διέγερση των ωοθηκών.
Σε περιπτώσεις σοβαρού ΣΥΩ, οι ασθενείς αυτές πρέπει να λαμβάνουν θρομβοπροφύλαξη για 8-12 εβδομάδες μετά από την υποχώρηση του συνδρόμου.
Θρομβοπροφύλαξη με ΧΜΒΗ μπορεί να χορηγηθεί σε γυναίκες στις οποίες διενεργείται διέγερση ωοθηκών και εμφανίζουν παράγοντες κινδύνου για ΦΘΕΝ.
Οι γυναίκες που παρουσιάζουν ΕΒΦΘ σχετιζόμενη με κάποια τεχνική υποβοηθούμενης αναπαραγωγής χωρίς να προκύψει εγκυμοσύνη, θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπευτική δόση αντιπηκτικής αγωγής για τουλάχιστον 3 μήνες. Σε ασθενείς που προκύπτει εγκυμοσύνη και διαγιγνώσκονται με ΕΒΦΘ, πρέπει να η αντιμετώπιση να γίνεται με βάση τη σχετική οδηγία που αναφέρεται παρακάτω.

vi. Μαιευτικές επιπλοκές της κύησης

Το συγκεκριμένο ερώτημα είναι αρκετά συχνό και προκύπτει από το γεγονός πως πολλές από τις επιπλοκές της κύησης έχουν συσχετιστεί με πλακουντιακή ισχαιμία και θρομβώσεις, σε μικροσκοπικό επίπεδο, στο αγγειακό δίκτυο του πλακούντα. Οι εκατοντάδες μελέτες που δημοσιεύτηκαν από τη δεκαετία του 1990 έως σήμερα που συσχετίζουν την ύπαρξη θρομβοφιλίας με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καθ' εξιν αποβολών, προεκλαμψίας και ενδομήτριας καθυστέρησης της αύξησης του εμβρύου (Intrauterine Growth Restriction - IUGR), ενισχύουν τη συνήθη πρακτική της χορήγησης ΧΜΒΗ σε εγκύους υψηλού κινδύνου για τις παραπάνω καταστάσεις.

Πιο συγκεκριμένα: Μια μετά-ανάλυση 8 μελετών που συμπεριέλαβαν συνολικά 963 εγκύους (480 στην ομάδα που έλαβαν ηπαρίνη και 483 στην ομάδα χωρίς θεραπεία), δεν έδειξε στατιστικά σημαντική μείωση του κινδύνου εμφάνισης επιπλοκών της κύησης (προεκλαμψία, ενδομήτριο θάνατο, αποκόλληση πλακούντα και IUGR) (35). Σε μια πιο πρόσφατη τυχαίοποιημένη πολυκεντρική μελέτη η οποία συνέκρινε την επιπρόσθετη χορήγηση ενοξαπαρίνης σε ασθενείς

υψηλού κινδύνου που λάμβαναν ασπιρίνη για την πρόληψη προεκλαμψίας πριν τις 34 εβδομάδες, οι συγγραφείς κατέληξαν πως η προσθήκη της ΧΜΒΗ δεν είχε κανένα ουσιαστικό όφελος στην πρόληψη της προεκλαμψίας (36). Στα ίδια συμπεράσματα κατέληξαν και οι συγγραφείς μίας επίσης τυχαίοποιημένης πολυκεντρικής μελέτης με συνολικά 156 ασθενείς από 3 χώρες. Η συγχορήγηση ΧΜΒΗ δεν μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης προεκλαμψίας ή IUGR σε γυναίκες με βεβαρυμένο μαιευτικό ιστορικό (37).

Συστάσεις καλής πρακτικής
Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να υποστηρίζουν τη χορήγηση χαμηλής δόσης ασπιρίνης ή χαμηλής δόσης ασπιρίνης και ΧΜΒΗ σε γυναίκες με μοναδική ένδειξη το ιστορικό καθ' εξιν αποβολών.
Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να υποστηρίζουν τη χορήγηση ΧΜΒΗ με σκοπό την πρόληψη επιπλοκών σχετιζόμενων με τον πλακούντα, σε γυναίκες με ή χωρίς θρομβοφιλία.

III. Ενδείξεις χορήγησης προφυλακτικής αντιπηκτικής αγωγής κατά τη λοχεία

- Ποιες γυναίκες είναι υποψήφιας για χορήγηση θρομβοπροφύλαξης κατά τη διάρκεια της λοχείας και για πόσο διάστημα πρέπει να χορηγείται η αγωγή;

Είναι σημαντικό να γίνεται εκτίμηση της ανάγκης για θρομβοπροφύλαξη αμέσως μετά τον τοκετό επειδή μπορεί να έχουν προκύψει νέοι παράγοντες κινδύνου. Οι γυναίκες οι οποίες ήδη βρίσκονται σε αγωγή με ΧΜΒΗ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, συνήθως χρήζουν αγωγής και κατά τη διάρκεια της λοχείας, αλλά η ένδειξη για τη χορήγηση πρέπει να επανεκτιμάται. Σε κάποιες γυναίκες, ωστόσο, η ένδειξη για θρομβοπροφύλαξη τίθεται για πρώτη φορά κατά τη λοχεία. Η ΠΕ κατά τη διάρκεια της λοχείας αποτελεί μία από τις πλέον συχνές αιτίες μητρικού θανάτου. Η μεγάλη πλειοψηφία των γυναικών που εμφανίζουν ΦΘΕΝ σχετιζόμενη με την κύηση, την εμφανίζουν κατά τη διάρκεια της λοχείας. Επομένως, οι ενδείξεις χορήγησης αντιπηκτικής αγωγής κατά τη

διάρκεια της λοχείας είναι περισσότερες από ότι κατά τη διάρκεια της κύησης. Σε γενικές γραμμές, και σύμφωνα με το *Διάγραμμα 1*, οι γυναίκες κατατάσσονται σε υψηλού, μετρίου και χαμηλού κινδύνου για ΦΘΕΝ, ανάλογα με τη βαρύτητα των παραγόντων κινδύνου που έχουν (*Διάγραμμα 1*). (Η κατάταξη μπορεί να γίνει και ηλεκτρονικά με τη χρήση του ιστότοπου της ΕΜΓΕ: <https://patrisks.com/assessment/>).

Συστάσεις καλής πρακτικής
Η ΧΜΒΗ είναι ασφαλής κατά τη διάρκεια της λοχείας.
Δεν συνιστάται η θρομβοπροφύλαξη σε όλες τις γυναίκες μετά από κολπικό τοκετό ή καισαρική τομή.
Όλες οι γυναίκες που γεννούν με καισαρική τομή (ΚΤ) πρέπει να φορούν κάλτσες διαβαθμισμένης συμπίεσης πριν από την ΚΤ και πρέπει να ενθαρρύνονται να κινητοποιούνται το συντομότερο δυνατό.

IV. Αντιμετώπιση των γυναικών με αυξημένο κίνδυνο για ΦΘΕΝ κατά την κύηση και τη λοχεία

- *Ποιο φαρμακευτικό σκεύασμα συστήνεται για τη θρομβοπροφύλαξη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της λοχείας, σε ποια δοσολογία και πώς πρέπει να παρακολουθείται η χορήγησή του;*

Η ηπαρίνη και η ΧΜΒΗ δεν διαπερνούν τον πλακούντα και θεωρούνται ασφαλείς για τη χορήγηση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (38,39). Οι ενδεικνυόμενες θρομβοπροφυλακτικές δόσεις παρατίθενται στον *Πίνακα 2*. Οι προφυλάξεις σχετικά με τη χορήγηση ΧΜΒΗ κατά την κύηση, παρατίθενται στον *Πίνακα 3*. Οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες της χορήγησης ΧΜΒΗ, παρατίθενται στον *Πίνακα 4*.

Τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά (Direct Oral Anticoagulants-DOAC) δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται στη διάρκεια της κύησης αφού δεν υπάρχουν, επί του παρόντος, δεδομένα ούτε για την αποτελεσματικότητα τους στην κύηση αλλά ούτε και για την ασφάλεια του εμβρύου. Σε περίπτωση μη προγραμματισμένης κύησης συστήνεται η άμεση αλλαγή σε ΧΜΒΗ (40).

Το fondaparinux είναι ένας συνθετικός πεντασακχαρίτης με αντιπηκτική δράση. Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία από τη χρήση του σε κύσεις, χωρίς να έχουν παρατηρηθεί ωστόσο, εμβρυικές δυσμορφίες ή αυξημένη πιθανότητα αιμορραγίας. Δεν πρέπει να αποτελεί την πρώτη επιλογή και η χρήση του πρέπει να περιορίζεται σε εκείνες τις περιπτώσεις όπου έχει σημειωθεί υπερευαισθησία ή θρομβοπενία μετά από χορήγηση της ΧΜΒΗ ή της κλασικής ηπαρίνης (41,42).

Συστάσεις καλής πρακτικής
Η ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους αποτελεί το σκεύασμα εκλογής για τη θρομβοπροφύλαξη στην κύηση.
Η παρακολούθηση της χορήγησης του αφορά μόνο τη μέτρηση των αιμοπεταλίων 8-10 ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας.
Η παρακολούθηση του anti-Xa δε συνιστάται κατά τη χορήγηση ΧΜΒΗ σε προφυλακτικές δόσεις κατά τη διάρκεια της κύησης.
Οι δόσεις πρέπει να προσαρμόζονται, με μέτρηση του antiXa, σε περιπτώσεις εγκύων με διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας.
Όταν η πιθανότητα εμφάνισης ΦΘΕΝ είναι εξαιρετικά υψηλή, η κλασική ηπαρίνη προτιμάται περί τον τοκετό σε περιπτώσεις όπου υπάρχει σημαντικός κίνδυνος αιμορραγίας ή όταν πρόκειται να εφαρμοστούν τεχνικές περιοχικής αναλγησίας.
Η χορήγηση ασπιρίνης δε συνιστάται ως αγωγή θρομβοπροφύλαξης σε μαιευτικούς ασθενείς
Η χορήγηση των ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ (ακενοκουμαρόλη, βαρφαρίνη) δεν επιτρέπεται κατά τη διάρκεια της κύησης εκτός από εξαιρετικά σπάνιες περιπτώσεις εγκύων γυναικών με μεταλλική βαλβίδα στην καρδιά. Σε γυναίκες που λάμβαναν τέτοιο ανταγωνιστή πριν από την κύηση, πρέπει χορηγηθεί ΧΜΒΗ από την 5 ^η μέχρι τη 12 ^η εβδομάδα της κύησης, σε θεραπευτικές δόσεις μαζί με χαμηλή δόση ασπιρίνης (80-100mg). Στη συνέχεια, επαναχορηγείται ο ανταγωνιστής της βιταμίνης Κ μέχρι την 36 ^η εβδομάδα, οπότε και διακόπτεται κι αντικαθίσταται με ΧΜΒΗ ή κλασική ηπαρίνη. Ο ανταγωνιστής μπορεί να χορηγηθεί ξανά 5-7 ημέρες μετά τον τοκετό. Θεωρείται ασφαλής για τον θηλασμό.

V. Αντιμετώπιση των γυναικών με αυξημένο κίνδυνο για ΦΘΕΝ κατά τον τοκετό

- Πώς θα πρέπει να τροποποιείται η αντιπηκτική αγωγή περιγεννητικά;

Σε γυναίκες που λαμβάνουν προφυλακτική δόση ΧΜΒΗ, η διακοπή πρέπει να γίνεται τουλάχιστον 12 ώρες πριν από την προγραμματισμένη πρόκληση τοκετού ή την καισαρική τομή. Σε γυναίκες που λαμβάνουν θεραπευτική δόση η διακοπή πρέπει να έχει γίνει πριν από 24 ώρες τουλάχιστον (43).

Συστάσεις καλής πρακτικής
Οι γυναίκες που λαμβάνουν ΧΜΒΗ κατά τη διάρκεια της κύησης πρέπει να ενημερώνονται πως σε περιπτώσεις που έχουν κολπική αιμόρροια ή σημεία έναρξης τοκετού, δεν πρέπει να συνεχίζουν την προγραμματισμένη χορήγηση αν δεν εξεταστούν από το ιατρικό προσωπικό.
Η περιοχική αναλγησία πρέπει να αποφεύγεται αν δεν έχουν παρέλθει 12 ώρες από την τελευταία προφυλακτική δόση ΧΜΒΗ.
Η ΧΜΒΗ δεν πρέπει να χορηγείται σε διάστημα μικρότερο των 4 ωρών μετά από τη ραχιαία αναισθησία ή από την αφαίρεση του καθετήρα της επισκληριδίου και ο καθετήρας της επισκληριδίου δεν πρέπει να αφαιρείται αν δεν έχουν παρέλθει 12 ώρες από την τελευταία ένεση ΧΜΒΗ.
Οι γυναίκες που λαμβάνουν ΧΜΒΗ σε προφυλακτική δόση και πρόκειται να υποβληθούν σε προγραμματισμένη ΚΤ πρέπει να λαμβάνουν τη δόση την ημέρα πριν από την ΚΤ. Η πρωινή δόση της ΧΜΒΗ πρέπει να παραλείπεται την ημέρα της ΚΤ.
Η πρώτη θρομβοπροφυλακτική δόση μετά τον τοκετό πρέπει να χορηγείται το συντομότερο δυνατό με την προϋπόθεση ότι δεν υπάρχει αιμορραγία μετά τον τοκετό και δεν έχει εφαρμοστεί περιοχική αναισθησία.

Αν εμφανιστεί αιμορραγία σε γυναίκα υπό αγωγή με ΧΜΒΗ πρέπει να ζητείται η συνεργασία αιματολόγου και η αγωγή να ξεκινά ξανά όταν ο άμεσος κίνδυνος έχει παρέλθει.

VI. Σύνοψη

- Σε όλες τις εγκύους πρέπει να γίνεται εκτίμηση της πιθανότητας εμφάνισης ΦΘΕΝ στην αρχή της κύησης. Η εκτίμηση αυτή πρέπει να επαναλαμβάνεται όταν η έγκυος χρήζει νοσηλείας για οποιονδήποτε λόγο αλλά και αν αλλάξει η κατάστασή της (πχ, ακινητοποίηση, χειρουργική επέμβαση).
- Η πιθανότητα εμφάνισης ΦΘΕΝ προκύπτει με βάση τους παράγοντες που αναφέρονται στο Διάγραμμα 1 κι ανάλογα με αυτήν καθορίζεται τόσο η δόση της ΧΜΒΗ όσο και το χρονικό διάστημα για το οποίο πρέπει αυτή να χορηγηθεί. (<https://patrisks.com/ερωτηματολόγιο/>)
- Ειδική κατηγορία αποτελούν οι γυναίκες που έχουν υποστεί επεισόδιο ΦΘΕΝ (με ή χωρίς συνυπάρχουσα θρομβοφιλία), οι γυναίκες που δεν έχουν υποστεί ΦΘΕΝ αλλά έχουν εργαστηριακά ευρήματα που υποδεικνύουν την ύπαρξη θρομβοφιλίας και οι γυναίκες με γνωστό αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο. Επίσης, χρήζουν προσοχής και οι γυναίκες που υποβάλλονται σε εξωσωματική γονιμοποίηση όπως κι εκείνες που στο μαιευτικό τους ιστορικό περιλαμβάνεται επεισόδιο ισχαιμικής νόσου του πλακούντα (προεκλαμψία, IUGR).
- Αμέσως μετά τον τοκετό πρέπει να γίνεται επανεκτίμηση της πιθανότητας εμφάνισης ΦΘΕΝ αφού μπορεί να έχουν προκύψει νέοι παράγοντες κινδύνου.
- Τα σκευάσματα που χρησιμοποιούνται για θρομβοπροφύλαξη είναι η κλασική και η χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη (ΧΜΒΗ), με ή χωρίς τη συγχορήγηση ασπιρίνης σε δόση 160mg. Η ακενοκουμαρόλη (Sintrom®) μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο σε συγκεκριμένα περιστατικά και για συγκεκριμένα χρονικά διαστήματα. Τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται στην κύηση. Το fondaparinux (Arixtra®) ίσως να μπορεί να χορηγηθεί σε πολύ συγκεκριμένες περιπτώσεις καθώς τα στοιχεία ασφαλείας που υπάρχουν για την κύηση είναι ελάχιστα.

- Όταν η έγκυος κάνει χρήση ΧΜΒΗ σε προφυλακτική δόση, συστήνεται να διακόπτεται τουλάχιστον 12 ώρες πριν από την προγραμματισμένη καισαρική τομή ή την πρόκληση τοκετού. Όταν η δόση που προσλαμβάνει είναι υψηλή προφυλακτική ή θεραπευτική το διάστημα αυτό πρέπει να είναι 24 ώρες.

VII. Τι αλλάζει από την προηγούμενη κατευθυντήρια οδηγία της ΕΜΓΕ

- Προστέθηκε η βεμηπαρίνη ως φαρμακευτικός παράγοντας για την πρόληψη της εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης.
- Διευκρινίστηκαν περαιτέρω οι παράγοντες κινδύνου για εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση.

Ομάδα σύνταξης

Ουρανία Κούκουρα

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Λάρισα

Απόστολος Αθανασιάδης

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Θεσσαλονίκη

Εμμανουήλ Παπαδάκης

Αιματολόγος, Θεσσαλονίκη

Παρασκευή Κώτση

Αιματολόγος, Αθήνα

Ιωάννης Τσακιρίδης

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Θεσσαλονίκη

Απόστολος Μαμόπουλος

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Θεσσαλονίκη

Ομάδα συντονισμού

Απόστολος Αθανασιάδης

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Θεσσαλονίκη

Θεμιστοκλής Δαγκλής

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Θεσσαλονίκη

Παναγιώτης Μπεναρδής

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Αθήνα

Βασίλειος Περγιαλιώτης

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Αθήνα

VIII. Βιβλιογραφία

1. Kourlaba G, Relakis J, Kontodimas S, Holm MV, Maniatakis N. A systematic review and meta-analysis of the epidemiology and burden of venous thromboembolism among pregnant women. *Int J Gynaecol Obstet.* 2016;132:4-10.
2. Pomp E R, Lenselink A M, Rosendaal F R, Doggen C J. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost.* 2008;6:632-7.
3. Abbasi N, Balayla J, Laporta D P, Kezouh A, Abenhaim H A. Trends, risk factors and mortality among women with venous thromboembolism during labour and delivery: a population-based study of 8 million births. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;289:275-84.
4. 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;194:1311-5.
5. Simpson EL, Lawrenson RA, Nightingale AL, Farmer RD. Venous thromboembolism in pregnancy and puerperium: incidence and additional risk factors from a London perinatal database. *BJOG* 2001;108:56-60.
6. Blanco-Molina A, Rota LL, Di Micco P, Brenner B, Trujillo-Santos J, Ruiz-Gamietea A, et al. Venous thromboembolism during pregnancy, postpartum or during contraceptive use. *RIETE Investigators. Thromb Haemost* 2010;103:306-11.
7. Danilenko-Dixon DR, Heit JA, Silverstein MD, Yawn BP, Petterson TM, Lohse CM, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism during pregnancy or post partum: a population-based, case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:104-10.
8. Macklon NS, Greer IA. Venous thromboembolic disease in obstetrics and gynaecology: the Scottish experience. *Scott Med J* 1996;41:83-6.
9. Sultan AA, Tata L, West J, Fiaschi L, Fleming K, Nelson-Piercy C, et al. Risk factors for first venous thromboembolism around pregnancy: a population-based cohort study from the United Kingdom. *Blood* 2013;121:3953-61.
10. Virkus RA, Lokkegaard ECL, Bergholt T, Mogensen U, Langhoff-Roos J, Lidegaard O. Venous thromboembolism in pregnant and puerperal women in Denmark 1995–2005. *Thromb Haemost* 2011;106:304-9
11. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med* 2005;143:697-706.
12. Clark SL, Belfort MA, Dildy GA, Herbst MA, Meyers JA, Hankins GD. Maternal death in the 21st century: Causes, prevention, and relationship to cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199:36.e1-36.e5.
13. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. Green Top Guideline No. 37a. London (UK): RCOG; 2015.
14. Kane EV, Calderwood C, Dobbie R, Morris C, Roman E, Greer IA. A population-based study of venous thrombosis in pregnancy in Scotland 1980–2005. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;169:223-9.

15. Liu S, Rouleau J, Joseph KS, Sauve R, Liston RM, Young D, et al.; Maternal Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. Epidemiology of pregnancy-associated venous thromboembolism: a population-based study in Canada. *J Obstet Gynaecol Can* 2009;31:611-20.
16. 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;100:1060-2.
17. 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;135:386-91.
18. McColl MD, Walker ID, Greer IA. The role of inherited thrombophilia in venous thromboembolism associated with pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:756-66.
19. Baglin T, Gray E, Greaves M, Hunt BJ, Keeling D, Machin S, et al.; British Committee for Standards in Haematology. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 2010;149:209-20.
20. De Stefano V, Simioni P, Rossi E, Tormene D, Za T, Pagnan A, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with inherited deficiency of natural anticoagulants antithrombin, protein C and protein S. *Haematologica* 2006;91:695-8.
21. Brouwer JL, Lijfering WM, ten Kate MK, Kluin-Nelemans HC, Veeger NJ, van der Meer J. High long-term absolute risk of recurrent venous thromboembolism in patients with hereditary deficiencies of protein S, protein C or antithrombin. *ThrombHaemost* 2009;101:93-9.
22. Segal JB, Brotman DJ, Necochea AJ, Emadi A, Samal L, Wilson LM, et al. Predictive value of factor V Leiden and prothrombin G20210A in adults with venous thromboembolism and in family members of those with a mutation: a systematic review. *JAMA* 2009;301:2472-85.
23. Bramham K, Retter A, Robinson SE, Mitchell M, Moore GW, Hunt BJ. How I treat heterozygous hereditary antithrombin deficiency in pregnancy. *ThrombHaemost* 2013;110:550-9.
24. Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *BMJ* 1997;314:253-7
25. Mahmoodi BK, Brouwer JL, ten Kate MK, Lijfering WM, Veeger NJ, Mulder AB, et al. A prospective cohort study on the absolute risks of venous thromboembolism and predictive value of screening asymptomatic relatives of patients with hereditary deficiencies of protein S, protein C or antithrombin. *J Thromb Haemost* 2010;8:1193-200.
26. Lim W. Antiphospholipid syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:675-80.
27. Yelnik CM, Laskin CA, Porter TF et al. Lupus anticoagulant is the main predictor of adverse pregnancy outcomes in aPL-positive patients: validation of PROMISSE study results. *Lupus Sci Med*. 2016;3(1):e000131.
28. Saccone G, Berghella V, Maruotti GM, et al (PREGNancy in women with Antiphospholipid Syndrome working group). Antiphospholipid antibody profile based obstetric outcomes of primary antiphospholipid syndrome: the PREGNANTS study. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(5):525.e1.
29. Lazzaroni MG, Fredi M, Andreoli L, et al. Triple Antiphospholipid (aPL) Antibodies Positivity Is Associated With Pregnancy Complications in aPL Carriers: A Multicenter Study on 62 Pregnancies. *Front Immunol*. 2019;10:1948
30. Lima F, Khamashta MA, Buchanan NM, et al. A study of sixty pregnancies in patients with the antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 1996;14(2):131.
31. de Jong PG, Kaandorp S, Di Nisio M, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;7: Cd004734.
32. Nelson SM, Greer IA. Artificial reproductive technology and the risk of venous thromboembolic disease. *Haemostasis* 2006;4:1661-3.
33. Chan WS, Rey E, Kent NE, et al; Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada. Venous thromboembolism and antithrombotic therapy in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2014;36:527-53.
34. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. 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-e736S.
35. Rodger MA, Gris JC, de Vries JIP, Martinelli I, Rey É, Schleussner E, et al. Low-Molecular-Weight Heparin for Placenta-Mediated Pregnancy Complications Study Group. Low-molecular-weight heparin and recurrent placenta-mediated pregnancy complications: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet* 2016;388:2629-41.

36. Haddad B, Winer N, Chitrit Y, Houfflin-Debargue V, Chauleur C, Bages K. Enoxaparin and Aspirin Compared With Aspirin Alone to Prevent Placenta-Mediated Pregnancy Complications: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol* 2016;128:1053-63.
37. Groom KM, McCowan LM, Mackay LK, Lee AC, Said JM, Kane SC, et al. Enoxaparin for Prevention of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction Trial Investigator Group. Enoxaparin for the prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction in women with a history: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:296.e1-296.e14.
38. Flessa HC, Kapstrom AB, Glueck HI, Will JJ. Placental transport of heparin. *Am J Obstet Gynecol* 1965;93:570-3.
39. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systemic review of safety and efficacy. *Blood* 2005;106:401-7
40. Cohen H, Arachchillage DR, Middeldorp J, Beyer-Westendorf J, Abdul-Kadir R. Management of direct oral anticoagulants in women of childbearing potential: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2016; 14: 1673-6.
41. Elsaigh E, Thachil J, Nash MJ, Tower C, Hay CR, Bullough S, Byrd L The use of fondaparinux in pregnancy. *Br J Haematol*. 2015 Mar;168(5):762-4.
42. Knol HM, Schultinge L, Erwich JJ, Meijer K. Fondaparinux as an alternative anticoagulant therapy during pregnancy. *J Thromb Haemost*. 2010;8(8):1876.
43. Leffert L, Butwick A, Carvalho B, Arendt K, Bates SM, Friedman A, et al. The Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology consensus statement on the anesthetic management of pregnant and postpartum women receiving thromboprophylaxis or higher dose anticoagulants. Members of the SOAP VTE Taskforce. *Anesth Analg* 2018;126:928-44.
44. Nicolaidis AN, Fareed J, Spyropoulos AC, Kakkar RH, Antignani PL, Avgerinos, et al. Prevention and management of venous thromboembolism. International Consensus Statement. Guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol* 2024;43:1-222.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες που αναρτώνται στην επίσημη ιστοσελίδα της Ελληνικής Μαιευτικής και Γυναικολογικής Εταιρείας, βασίζονται σε αντίστοιχες οδηγίες/κείμενα Μαιευτικών και Γυναικολογικών Εταιρειών του εξωτερικού προσαρμοσμένες στην Ελληνική πραγματικότητα και για τη σύνταξή τους χρησιμοποιούνται έγκυρες βιβλιογραφικές αναφορές.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες δεν μπορούν να εφαρμοστούν σε όλες ανεξαιρέτως τις περιπτώσεις και δεν έχουν σκοπό να υποκαταστήσουν την κλινική κρίση του θεράποντος γιατρού. Η περίπτωση κάθε ασθενούς είναι ξεχωριστή και ο γιατρός οφείλει να προσαρμόσει την επιστημονική γνώση στις ιδιαιτερότητες του συγκεκριμένου περιστατικού.

ΙΧ. Παράρτημα

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 1: Αλγόριθμος της αξιολόγησης των παραγόντων κινδύνου για ΦΘΕΝ κατά τη διάρκεια της κύησης, του τοκετού και της λοχείας. Ενδείξεις και διάρκεια χορήγησης αντιπηκτικής αγωγής. (Η κατάταξη μπορεί να γίνει και ηλεκτρονικά με τη χρήση του ιστότοπου της <https://patricks.com/assessment/>, που βρίσκεται στην ιστοσελίδα της ΕΜΓΕ).

Οι παράγοντες κινδύνου κατά τη διάρκεια της κύησης, του τοκετού και της λοχείας

Προϋπάρχοντες παράγοντες κινδύνου	
Ιστορικό ΦΘΕΝ μη σχετιζόμενο με επέμβαση μεγάλης βαρύτητας	4
Ιστορικό ΦΘΕΝ σχετιζόμενο με επέμβαση μεγάλης βαρύτητας	3
Γνωστή υψηλού κινδύνου θρομβοφιλία*	3
Συνοπάρχοντα νοσήματα όπως καρκίνος, καρδιακή ανεπάρκεια, ΣΕΛ, ΙΦΕΝ, φλεγμονώδης πολυαρθρίτιδα, νεφρωσικό σύνδρομο, ΣΔ τύπου Ι με νεφροπάθεια, δρεπανοκυτταρική αναιμία, χρήση ενδοφλέβιων τοξικών ουσιών.	3
Οικογενειακό ιστορικό ΦΘΕΝ σχετιζόμενο με έκθεση σε οιστρογόνα σε συγγενή πρώτου βαθμού	1
Γνωστή χαμηλού κινδύνου θρομβοφιλία (χωρίς ιστορικό ΦΘΕΝ)**	1*
Ηλικία***	1
Παχυσαρκία****	1-2
Τόκος ≥ 3	1
Κάπνισμα	1
Κιρσοί κάτω άκρων	1
Μαιευτικοί παράγοντες	
Προεκλαμψία	1
Υποβοηθούμενη αναπαραγωγή – Εξωσωματική γονιμοποίηση (στην κύηση)	1
Πολύδυμη κύηση	1
Καισαρική τομή μετά την έναρξη τοκετού	2
Προγραμματισμένη καισαρική τομή	1
Παρατεταμένος τοκετός [†]	1
Αιμορραγία μετά τον τοκετό ^{††}	1
Πρόωρος τοκετός	1
Ενδομήτριος θάνατος στην παρούσα κύηση	1
Παροδικοί παράγοντες κινδύνου	
Οποιαδήποτε επέμβαση κατά τη διάρκεια της κύησης ή της λοχείας ^{†††}	3
Υπερέμεση	3
ΣΥΩ ^{††††}	4
Συστηματική λοίμωξη	1
Ακίνησια (≥ 3 ημέρες) ^{†††††} , αφυδάτωση	1



(ΦΘΕΝ: Φλεβική Θρομβοεμβολική Νόσος, ΣΕΛ: Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος, ΙΦΕΝ: Ιδιοπαθής Φλεγμονώδης Εντερική Νόσος, ΣΔ: Σακχαρώδης Διαβήτης, ΣΥΩ: Σύνδρομο Υπερδιέγερσης Ωθηκών)

* η έλλειψη αντιθρομβίνης, η ομοζυγωτία για το γονίδιο FV Leiden, η ομοζυγωτία για το γονίδιο της προθρομβίνης G20210A καθώς και η μικτή ετεροζυγωτία αυτών και η έλλειψη των πρωτεϊνών C και S

** οι ετεροζυγωτίες των γονιδίων FV Leiden, της προθρομβίνης G20210A

*** >35 ετών

**** $BMI > 30 \text{ mgr/m}^2$

***** σε ταξίδι > 4 ώρες συστήνεται η χρήση καλτσών διαβαθμισμένης συμπίεσης

[†] >24 ώρες

^{††} απώλεια αίματος > 1 λίτρο ή ανάγκη για μετάγγιση

^{†††} εκτός από την αποκατάσταση της περινεοτομής αμέσως μετά τον τοκετό

^{††††} μόνο για το πρώτο τρίμηνο

ΠΙΝΑΚΑΣ 1: Ενδείξεις θρομβοπροφύλαξης στην κύηση και στη λοχεία σε γυναίκες με ΑΦΣ.

	Κύηση	Λοχεία
ΑΦΣ με ιστορικό θρόμβωσης (φλεβικής ή αρτηριακής), με ή χωρίς μαιευτικό σύμβαμα	Θεραπευτική δόση ΧΜΒΗ + χαμηλή δόση ασπιρίνης	Ακενοκουμαρόλη συνέχεια
ΑΦΣ με θετικά αντισώματα και μαιευτικό σύμβαμα (1 απώλεια >10W ή >3 απόβολές 1 ^{ου} τριμήνου) και χωρίς ιστορικό θρόμβωσης	Προφυλακτική δόση ΧΜΒΗ + χαμηλή δόση ασπιρίνης	Προφυλακτική δόση ΧΜΒΗ + χαμηλή δόση ασπιρίνης για 6 εβδομάδες ανεξάρτητα από τον τρόπο τοκετού
ΑΦΣ με θετικά αντισώματα και μαιευτικό σύμβαμα (1 ιατρογενής πρόωρος τοκετός <34W λόγω προεκλαμψίας, εκλαμψίας ή πλακουντιακής ανεπάρκειας) και χωρίς ιστορικό θρόμβωσης	Προφυλακτική δόση ΧΜΒΗ + χαμηλή δόση ασπιρίνης	<i>Κολπικός τοκετός:</i> κάλτσες διαβαθμισμένης συμπίεσης και χαμηλή δόση ασπιρίνης για 6 εβδομάδες <i>Καισαρική τομή:</i> προφυλακτική δόση ΧΜΒΗ και χαμηλή δόση ασπιρίνης για 6 εβδομάδες
	Η εξέταση του πλακούντα είχε δείξει εκτεταμένη φλεγμονή και αγγειοπάθεια ή/και θρόμβωση τότε προφυλακτική δόση ΧΜΒΗ + χαμηλή δόση ασπιρίνης	Προφυλακτική δόση ΧΜΒΗ + χαμηλή δόση ασπιρίνης για 6 εβδομάδες, ανεξάρτητα από τον τρόπο τοκετού
Θετικά αντιφωσfolιπιδικά αντισώματα χωρίς κλινικές ενδείξεις ύπαρξης ΑΦΣ	Χαμηλή δόση ασπιρίνης	<i>Κολπικός τοκετός:</i> κάλτσες διαβαθμισμένης συμπίεσης και χαμηλή δόση ασπιρίνης για 6 εβδομάδες <i>Καισαρική τομή:</i> προφυλακτική δόση ΧΜΒΗ και χαμηλή δόση ασπιρίνης για 6 εβδομάδες

ΑΦΣ: Αντιφωσfolιπιδικό Σύνδρομο, ΧΜΒΗ: Χαμηλού Μοριακού Βάρους Ηπαρίνη.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2: Οι ενδεικνυόμενες θρομβοπροφυλακτικές δόσεις της ΧΜΒΗ κατά τη διάρκεια της κύησης και της λοχείας (44)**.

Βάρος	Βεμηπαρίνη	Ενοξαπαρίνη	Δαλτεπαρίνη	Τινζαπαρίνη
< 50 kg	2.500 IU x 1	20mg x 1*	2.500 IU x 1	3.500 IU x 1
50-90 kg	3.500 IU x 1	40mg x 1*	5.000 IU x 1	4.500 IU x 1
91-130 kg	5.000 IU x 1	60mg x 1*	7.500 IU x 1	7.000 IU x 1
131-170 kg	7.500 IU x 1	80mg x 1*	10.000 IU x 1	9.000 IU x 1
>170 kg	10.000 IU x 1	0,6mg/kg/ημερησίως	75 IU/kg/ημερησίως	75 IU/kg/ημερησίως

* μπορεί να διαιρεθεί σε δύο δόσεις

** σε ορισμένες περιπτώσεις υψηλού κινδύνου μπορεί να χρειαστεί αυξημένη δόση: 50 ή 75% της πλήρους θεραπευτικής δόσης, σε συνεργασία με Αιματολόγο

ΠΙΝΑΚΑΣ 3: Αντενδείξεις/επιφυλάξεις κατά τη χορήγηση ΧΜΒΗ κατά την κύηση και τη λοχεία (13).

Γνωστή διαταραχή πήξης*
Ενεργή αιμορραγία κατά την εγκυμοσύνη ή μετά τον τοκετό
Αυξημένος κίνδυνος για μαζική μαιευτική αιμορραγία**
Θρομβοπενία***
Οξύ εγκεφαλικό επεισόδιο τις τελευταίες 4 εβδομάδες****
Σοβαρή νεφρική νόσος
Σοβαρή ηπατική νόσος
Μη ρυθμιζόμενη αρτηριακή υπέρταση*****

*αιμορροφιλία, νόσος του von Willebrand, επίκτητη διαταραχή πήξης

** π.χ. προδρομικός πλακούντας

*** PLT <75x10⁹/l

**** αιμορραγικό ή ισχαιμικό

***** >200 mmHg συστολική, ή >120 mmHg διαστολική

ΠΙΝΑΚΑΣ 4: Ανεπιθύμητες ενέργειες της χορήγησης ΧΜΒΗ κατά τη διάρκεια της κύησης. (Τα ποσοστά είναι επί της %)(40).

	Θεραπευτική δόση	Προφυλακτική δόση	Οποιαδήποτε δόση
Αιμορραγία κατά την κύηση	0-0,57	0,42	0-0,43
Αιμορραγία μετά τον τοκετό	1,15-5,6	0,92	0,94-1,6
Αιμάτωμα στο τραύμα	1,39	0	0,5-0,61
Μείζων δερματική αντίδραση/αλλεργία	1,15	0,96	0,5-1,8
Οστεοπόρωση	0	0,26	0,04-0,2
HIT*	0	0	0

* Heparin-Induced Thrombocytopenia, Θρομβοπενία λόγω ηπαρίνης

ΧΜΒΗ: Χαμηλού Μοριακού Βάρους Ηπαρίνη



Ε Μ Γ Ε

Ελληνική Μαιευτική και
Γυναικολογική Εταιρεία

Κατευθυντήρια Οδηγία
No 66α
Ιούνιος 2024

ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΟΔΗΓΙΑ: ΟΡΘΗ ΠΡΑΚΤΙΚΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑΣ ΣΤΗ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ - ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ

Ιωάννης Τσακίριδης

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Θεσσαλονίκη

Εμμανουήλ Παπαδάκης

Αιματολόγος, Θεσσαλονίκη

Απόστολος Μαμόπουλος

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Θεσσαλονίκη

Απόστολος Αθανασιάδης

Μαιευτήρας-Γυναικολόγος, Θεσσαλονίκη

Ο όρος θρομβοφιλία χρησιμοποιείται για να περιγράψει κληρονομικές ή/και επίκτητες παθήσεις που σχετίζονται με αυξημένη προδιάθεση για εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση (ΕΦΘ). Ως **κληρονομική θρομβοφιλία** ορίζεται η κυρίως η παρουσία του παράγοντα V Leiden (FVL) (F5 G1691A), η μετάλλαξη του γονιδίου της προθρομβίνης (F2 G20210A), η έλλειψη της πρωτεΐνης C, η έλλειψη της πρωτεΐνης S και η έλλειψη αντιθρομβίνης (1).

- **Κληρονομική Θρομβοφιλία υψηλού κινδύνου:** ανεπάρκεια αντιθρομβίνης, ανεπάρκεια της πρωτεΐνης C ή ανεπάρκεια της πρωτεΐνης S, ομόζυγη μετάλλαξη FVL, ομόζυγη μετάλλαξη του γονιδίου της προθρομβίνης (F2 G20210A), συνδυασμός διπλής ετεροζυγωτίας για μετάλλαξη FVL και προθρομβίνη (F2 G20210A) (2).
- **Κληρονομική Θρομβοφιλία χαμηλού κινδύνου:** ετερόζυγη μετάλλαξη FVL ή ετερόζυγη μετάλλαξη του γονιδίου της προθρομβίνης (F2 G20210A) (2).

Ως **επίκτητη θρομβοφιλία** ορίζεται το αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο (ΑΦΣ), και πολύ σπανιότερες καταστάσεις όπως η παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία, μυελουπερπλαστικά νεοπλάσματα και η παρουσία της μετάλλαξης JAK2 σε απουσία μυελουπερπλαστικού νεοπλάσματος (3).

Σχετικά με τον νεότερο ορισμό του ΑΦΣ (4):

- **Θρομβωτικό ΑΦΣ:** ορίζεται η παρουσία αρτηριακής, φλεβικής ή μικροαγγειακής θρόμβωσης, σε συνδυασμό με εμμένουσα παρουσία ΑΦΣ αντισωμάτων.
- **Μαιευτικό ΑΦΣ:** ορίζεται ως το ιστορικό ≥ 3 ανεξήγητων διαδοχικών αποβολών πριν τη 16^η εβδομάδα της κύησης ή ≥ 1 αποβολής (έμβρυο χωρίς καρδιακή λειτουργία) 16-22 εβδομάδων ή ενδομήτριου θανάτου 22-34 εβδομάδων ή σοβαρής πρώιμης προεκλαμψίας (< 34 εβδομάδες) ή σοβαρής πλακουντιακής ανεπάρκειας, σε συνδυασμό με εμμένουσα παρουσία αντιφωσfolιπιδικών αντισωμάτων.

(Η κλινική σημασία οντοτήτων όπως οι 2 ανεξήγητες αποβολές, η όψιμη προεκλαμψία, η αποκόλληση πλακούντα και οι αποτυχίες εμφύτευσης με υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, δεν συμπεριλαμβάνονται στα κλινικά κριτήρια ορισμού του κλασσικού μαιευτικού ΑΦΣ.)

- **Βαλβιδικό (Καρδιολογικό) ΑΦΣ:** Ανεξήγητη σκλήρυνση ή εκβλαστήσεις καρδιακών βαλβίδων, σε συνδυασμό με εμμένουσα παρουσία ΑΦΣ αντισωμάτων.
- **Αιματολογικό ΑΦΣ:** Ανεξήγητη θρομβοπενία με αιμοπετάλια μεταξύ 20 και 130 × 10⁹/λίτρο, σε συνδυασμό με εμμένουσα παρουσία ΑΦΣ αντισωμάτων.

Τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα των οποίων η εμμένουσα παρουσία, σε συνδυασμό με την κλινική εικόνα, θέτει τη διάγνωση του ΑΦΣ είναι:

- Το Αντιπηκτικό του Λύκου (Lupus Anticoagulant-PTT-La)
- Οι μέτρια υψηλοί (40-79IU) ή υψηλοί (≥80IU) τίτλοι των αντικαρδιολιπινικών αντισωμάτων anti-aCL IgM & IgG
- Οι μέτρια υψηλοί (40-79IU) ή υψηλοί (≥80IU) τίτλοι των αντισωμάτων anti-β2GPI IgM & IgG
- Οι χαμηλοί τίτλοι θετικότητας σε anti-aCL, ή anti-β2GPI δεν αποτελούν ισχυρό εργαστηριακό κριτήριο διάγνωσης και δεν θέτουν τη διάγνωση του ΑΦΣ.

Συστάσεις:

- Δεν συστήνεται ο έλεγχος θρομβοφιλίας σε ασθενείς με συγγενείς πρώτου βαθμού και ιστορικό ΕΦΘ.
- Η διερεύνηση θρομβοφιλίας θα πρέπει να γίνεται τουλάχιστον 2-3 μήνες μετά τη διαχείριση της οξείας ΕΦΘ.
- Η διερεύνηση της κληρονομικής θρομβοφιλίας δεν θα πρέπει να γίνεται κατά την κύηση και τη λοχεία όπου τα επίπεδα πρωτεΐνης S και της αντιθρομβίνης πέφτουν. Η κύηση συσχετίζεται με υπερπηκτικότητα λόγω φυσιολογικών αλλαγών τόσο στην πήξη όσο και στην ινωδόλυση.
- Σε ασθενείς με μη προκλητή από χειρουργείο ΕΦΘ που έλαβαν θεραπεία, δε συστήνεται έλεγχος θρομβοφιλίας για να κατευθύνει τη διάρκεια της θεραπείας διότι η θεραπεία έχει όφελος να συνεχιστεί σε όλες τις ασθενείς με μη προκλητή ΕΦΘ.
- Σε ασθενείς με προκλητή από χειρουργείο ΕΦΘ που έλαβαν θεραπεία, δεν απαιτείται έλεγχος θρομβοφιλίας για να κατευθύνει τη διάρκεια της θεραπείας. Η θεραπεία δεν συνεχίζεται επ' αόριστο εφόσον οι παράγοντες κινδύνου δεν υφίστανται πλέον.
- Σε ασθενείς με ΕΦΘ σχετιζόμενη με την κύηση ή τη λοχεία ή με τη χρήση συνδυασμένων αντισυλληπτικών, που έλαβαν θεραπεία, συστήνεται έλεγχος θρομβοφιλίας για να κατευθύνει τη διάρκεια της θεραπείας. Η θεραπεία θα είχε όφελος να συνεχιστεί μόνο σε γυναίκες που έχουν θρομβοφιλία.
- Δεν συστήνεται ως ρουτίνα η διερεύνηση κληρονομικής θρομβοφιλίας σε γυναίκες με επιπλοκές της κύησης, όπως αποβολές, υπέρταση, περιορισμό της εμβρυϊκής αύξησης και αποκόλληση πλακούντα.
- Σε γυναίκες με καθ' ἑξίν αποβολές συστήνεται κυρίως η διερεύνηση των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων (η μέτρησή τους θα πρέπει να εκτιμάται με προσοχή στην κύηση).
- Η διερεύνηση αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων προτείνεται επίσης, σε ασθενείς με μη προκλητή ΕΦΘ ή προκλητή ΕΦΘ από έναν ήπιο παράγοντα ή σε πολλαπλές ΕΦΘ ή σε περιπτώσεις ΕΦΘ σε ασυνήθη σημεία.
- Η παρουσία μόνο αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων σε μία γυναίκα που δεν πληρεί τα κλινικά κριτήρια δεν στοιχειοθετεί την ύπαρξη ΑΦΣ.
- Η διερεύνηση για παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία, μυελουπερπλαστικά νεοπλάσματα και παρουσία της μετάλλαξης JAK2 συστήνεται σε περιπτώσεις ΕΦΘ σε ασυνήθη σημεία.
- Δεν συστήνεται ο έλεγχος μεταλλάξεων γονιδίων (π.χ. MTHFR, ομοκυστεΐνης, PAI-1plasma) που δεν έχουν καμία αποδεδειγμένη συσχέτιση με ΕΦΘ.
- Σε ασθενείς με αρτηριακή θρόμβωση συστήνεται ο έλεγχος αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων και όχι κληρονομικής θρομβοφιλίας.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Προτεινόμενος τυπικός έλεγχος θρομβοφιλίας.

Συγγενής	Επίκτητη
Ανεπάρκεια πρωτεΐνης S	Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο
Ανεπάρκεια πρωτεΐνης C	
Ανεπάρκεια αντιθρομβίνης	
Μετάλλαξη προθρομβίνης G20210A	
Μετάλλαξη V Leiden G16910A	

* Επί ενδείξεων και κυρίως για τη διερεύνηση θρομβωτικών επεισοδίων ίσως θα είχε όφελος και ο έλεγχος των επιπέδων της ομοκυστεΐνης ή παραγόντων πήξης, όπως οι FVIII, FIX και VWf.

Βιβλιογραφία

1. Arachchillage DRJ, Makris M. Inherited Thrombophilia and Pregnancy Complications: Should We Test? *Semin Thromb Hemost.* 2019;45(1):50-60.
2. Middeldorp S, Nieuwlaat R, Baumann Kreuziger L, Coppens M, Houghton D, James AH, et al. American Society of Hematology 2023 guidelines for management of venous thromboembolism: thrombophilia testing. *Blood Adv.* 2023;7(22):7101-38.
3. Arachchillage DJ, Mackillop L, Chandratheva A, Motawani J, MacCallum P, Laffan M. Thrombophilia testing: A British Society for Haematology guideline. *Br J Haematol.* 2022;198(3):443-58.
4. Barbhuiya M, Zuily S, Naden R, Hendry A, Manneville F, Amigo MC, et al. The 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria. *Arthritis Rheumatol.* 2023;75(10):1687-702.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες εγκρίθηκαν από μεικτή ομάδα εξειδικευμένων ιατρών στον προγεννητικό έλεγχο και κλινικών γενετιστών, οι οποίοι συμμετείχαν στο 3^ο Forum προγεννητικού ελέγχου, που διοργανώθηκε από την Ελληνική εταιρεία υπερήχων στην Μαιευτική και Γυναικολογία.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες συντάσσονται με βάση τη διεθνή βιβλιογραφία και δεν απηχούν απαραίτητα τις προσωπικές απόψεις των συντακτών τους. Οι κατευθυντήριες οδηγίες δεν μπορούν να εφαρμοστούν σε όλες ανεξαιρέτως τις περιπτώσεις και δεν έχουν σκοπό να υποκαταστήσουν την κλινική κρίση του θεράποντος γιατρού. Η περίπτωση κάθε ασθενούς είναι ξεχωριστή και ο γιατρός οφείλει να προσαρμόσει την επιστημονική γνώση στις ιδιαιτερότητες του συγκεκριμένου περιστατικού.