

Venous thromboembolism in pregnancy: what the latest real-world data say

Venózna trombembólia v tehotenstve: čo hovoria najnovšie údaje z reálneho života

Remková A

REMEDIKA s.r.o., Bratislava, Slovenská republika

Remkova A. **Venous thromboembolism in pregnancy: what the latest real-world data say.** Cardiology Lett. 2021;30(1):14–18

Abstract. Venous thromboembolism (VTE) is a leading cause of maternal mortality. Diagnosis of VTE during pregnancy and post-partum period is challenging. Real-world data on clinical presentation and management of VTE in these women have been limited so far. A recent prospective analysis in a cohort of 596 pregnant and 523 post-partum women with objectively confirmed VTE represents the largest study to date in this population. Pregnant and post-partum women were enrolled from a prospective clinical RIETE registry of real-world patients with VTE. This investigation extended our knowledge by showing that pregnant and postpartum women with VTE had a low incidence of death, recurrent VTE, and major bleeding related to therapy. They had a higher prevalence of thrombophilia, but other known risk factors for VTE and other associated comorbid conditions were not more prevalent. Pregnant versus post-partum women with VTE were more commonly treated with low-molecular-weight heparin and more frequently received inferior vena cava filters. Our efforts should focus on consistent prevention and effective diagnosis of VTE in these patients. Tab. 2, Ref. 16, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Key words: pregnancy – post-partum period – pulmonary embolism – low-molecular-weight heparin

Remková A. **Venózna trombembólia v tehotenstve: čo hovoria najnovšie údaje z reálneho života.** Cardiology Lett. 2021;30(1):14–18

Abstrakt. Venózne trombembolizmus (VTE) je hlavnou príčinou materskej úmrtnosti. Diagnostika VTE počas tehotenstva a v popôrodnom období je náročná. Údaje o klinických prejavoch a manažmente VTE z reálneho života boli u týchto žien doteraz obmedzené. Nedávna prospektívna analýza v kohorte 596 tehotných a 523 žien v popôrodnom období s objektívne potvrdeným VTE predstavuje v súčasnosti najväčšiu štúdiu v tejto populácii. Tehotné a ženy v popôrodnom období boli súčasťou pacientov s VTE z prospektívneho klinického registra RIETE v reálnom živote. Tento prieskum rozšíril naše vedomosti tým, že u tehotných a žien v popôrodnom období s VTE poukázal na nízky výskyt úmrtí, recidív VTE a závažných krvácaní v súvislosti s liečbou. Mali vyššiu prevalenciu trombofilie, ale nemali viac známych rizikových faktorov pre VTE a ani ďalšie pridružené komorbidity. U tehotných sa v porovnaní so ženami v popôrodnom období v liečbe častejšie použil heparín s nízkou molekulovou hmotnosťou a častejšie dostali filtre do vena cava inferior. Naše úsilie by sa malo u týchto pacientiek zamerať na dôslednú prevenciu a účinnú diagnostiku VTE. Tab. 2, Lit. 16, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Kľúčové slová: tehotenstvo – popôrodné obdobie – pľúcna embólia – heparín s nízkou molekulovou hmotnosťou

Venózný trombembolizmus (VTE) je v rozvinutých krajinách stále jednou z hlavných príčin materskej úmrtnosti (1). Diagnostika pľúcnej embolizácie (PE) a hĺbkovej venóznej trombózy (HVT) počas tehotenstva a popôrodného obdobia je náročnejšia než u netehotných žien, keďže mnohé symptómy VTE sa môžu prekryvať s normálnymi fyziologickými zmenami v tehotenstve (1). Napokon, pri vývoji dostupných rizikových skórovacích systémov na predikciu pravdepodobnosti PE sa tehotné ženy buď špecificky vylúčili, alebo zahŕňajú také charakteristiky, ktoré sa dajú len zriedkavo aplikovať u tehotných žien, ako je pokročilý vek alebo rakovina (2). Okrem toho sú údaje o klinických prejavoch a manažmente VTE u tehotných a žien v popôrodnom období v reálnom živote obmedzené.

Register RIETE

Najnovšie údaje o VTE u tehotných a žien v popôrodnom období sa získali z registra RIETE (*Registro Informatizado Enfermedad TromboEmbolica*) (3). Ide o pokračujúci medzinárodný, multicentrický, prospektívny register, ktorý zahŕňa následne všetkých pacientov s objektívne diagnostikovanou VTE príhodou. Umožňuje analyzovať klinické charakteristiky, prejavy, manažment a výsledky pri VTE. Zaraďuje za sebou pacientov s akútnou symptomatickou aj incidentálnou HVT a PE, potvrdenou objektívnymi vyšetreniami (kontrastná venografia alebo ultrasonografia pri suspektnej HVT; pulmonálna angiografia, špirálová počítačová tomografia alebo scintigrafia pľúc pri suspektnej PE), s ich sledovaním najmenej počas troch mesiacov.

Údaje z registra RIETE za ≥ 18 -ročné obdobie (v rokoch 2001 až 2019) sa využili na štúdiu, ktorá zahŕňala tehotné a ženy v popôrodnom období (do dvoch mesiacov po pôrode) s VTE (3). Od roku 2013 (šesťročné obdobie) sa do registra RIETE zahrnuli aj údaje liečených priamymi perorálnymi antikoagulantami (DOAK). Za ďalší prídavný rizikový faktor sa považovala ktorákoľvek z nasledujúcich možností: imobilnosť (≥ 4 dni v priebehu dvoch mesiacov pred diagnózou VTE), chirurgický výkon (počas dvoch mesiacov pred diagnózou VTE), aktívne nádorové ochorenie alebo nedávne cestovanie (≥ 6 h v priebehu troch týždňov pred diagnostikovaním PE). Za VTE vo vzťahu k operačnému pôrodu cisárskym rezom sa považovala tá príhoda, ktorá sa vyskytla do dvoch mesiacov.

Pacientky sa liečili podľa klinickej praxe v danej inštitúcii. Ako dlhodobá liečba sa definovala akákoľvek liečba, ktorá sa začala 7 až 10 dní po „iniciálnej“ liečbe, okrem pacientiek liečených rivaroxabanom (u nich iniciálna liečba zahŕňala prvých 21 dní).

VTE u tehotných a žien v popôrodnom období: výsledky štúdie z registra RIETE

V období tejto štúdie sa VTE príhoda objektívne diagnostikovala počas tehotenstva alebo v popôrodnom období

u 1 119 žien. Išlo o 596 tehotných žien (priemerný vek 32 rokov, z toho 245 v prvom trimestri, 124 v druhom trimestri a 227 v treťom trimestri) a 523 žien v popôrodnom období (priemerný vek 33 rokov), z nich 380 malo PE $\pm$ HVT a 739 malo len HVT. Ďalšiu skupinu tvorilo 8 084 žien do 50 rokov (priemerný vek 37 rokov), ktoré neboli tehotné ani krátko po pôrode (3).

Popôrodné VTE príhody boli v 40 % v súvislosti s pôrodom cisárskym rezom. V porovnaní s netehotnými ženami s VTE mali ženy s VTE vo vzťahu k tehotenstvu alebo k popôrodnému obdobiu menej často ďalší rizikový faktor VTE, ako je nedávna imobilnosť, aktívny nádor alebo nedávne cestovanie (19 % *versus* 60 %).

Asi u polovice žien sa uskutočnilo testovanie trombofilie, pričom sa ukázalo, že výsledky sú pri VTE častejšie pozitívne u tehotných alebo žien v popôrodnom období oproti netehotným ženám (53,2 % *versus* 46 %).

Pravdepodobnosť vzniku PE bola menšia u tehotných ako u žien v popôrodnom období (27 % *versus* 42 %). Väčšina tehotných (60 %) a žien v popôrodnom období (67 %) s PE mali skóre pre simplifikovaný index závažnosti PE (*sPESI*) ≤ 1 . U tehotných žien s PE sa v porovnaní so ženami v popôrodnom období menej často využívala počítačová tomografia (CT pulmonálna angiografia, CTPA) (56 % *versus* 84 %) a častejšie ventilačno-perfúzna pľúcna scintigrafia (26 % *versus* 14 %). Tehotné ženy mali v porovnaní so ženami po pôrode častejšie ľavostrannú (68 % *versus* 51 %) a proximálnu HVT (78 % *versus* 71 %).

V iniciálnej liečbe sa u 92 % tehotných použil heparín s nízkou molekulovou hmotnosťou (LMWH), u 5,4 % nefrakcionovaný heparín, u 0,5 % fondaparinux, u 0,0 % DOAK, kým zvyšok žien nedostal žiadnu antikoaguláciu; u žien v popôrodnom období sa v 86 % použil LMWH, v 9,2 % nefrakcionovaný heparín, v 1,7 % fondaparinux a v 0,8 % DOAK. Tehotné dostávali LMWH častejšie ako ženy v popôrodnom období ako iniciálnu aj dlhodobú liečbu. U tehotných sa tiež častejšie zaviedol filter do vena cava inferior (IVC) (6,0 % *versus* 4,2 %). IVC filtre sa väčšinou zaviedli počas tretieho trimestra. Výskyt nežiaducich klinických príhod (recidívy VTE, závažné krvácanie) bol počas sledovania u tehotných aj žien v popôrodnom období veľmi nízky. V priebehu 90 dní zomreli dve ženy s masívnou PE (potvrdenou aj pitvou) a dve ženy s popôrodnou HVT, ktoré mali zároveň aktívne nádorové ochorenie.

VTE u tehotných a žien v popôrodnom období: výsledky v reálnom živote

Vo veľkom medzinárodnom multicentrickom prospektívnom registri RIETE sa identifikovali pacientky s objektívne diagnostikovanou VTE (3). Pri využití týchto údajov sa charakterizovali klinické prejavy, manažment a výsledky VTE

v tehotenstve a popôrodnom období. Hlavnými nálezmi tejto štúdie sú: 1. V porovnaní s netehotnými ženami s VTE sú iné známe rizikové faktory VTE u tehotných a u žien v popôrodnom období menej časté. Hoci prevalencia trombofilie bola vyššia u tehotných a u žien v popôrodnom období, mala by sa interpretovať opatrne, keďže niektoré markery trombofilie sú ovplyvnené normálnym tehotenstvom s pokračovaním do popôrodného obdobia. To však nie je v prípade faktora V Leiden alebo mutácie génu protrombínu G20210A, ktoré boli v tejto štúdii častejšie u tehotných žien s VTE. 2. V porovnaní so ženami v popôrodnom období, u tehotných sa častejšie zaviedol IVC filter a častejšie sa v liečbe použil LMWH. 3. Tehotné a ženy v popôrodnom období mali pri VTE nízky výskyt úmrtí, recidív VTE a krvácaní súvisiacich s liečbou.

Špecifiká VTE v tehotenstve a popôrodnom období

Počas tehotenstva a popôrodného obdobia sa zisťuje stav hypervolémie a zmeny v koagulačnej kaskáde, menovite zvýšená produkcia koagulačných faktorov, zníženie hladiny proteínu S a zníženie fibrinolytických faktorov, čo vedie k hyperkoagulačnému stavu. Napriek tomuto zvýšenému riziku zostáva celkový výskyt VTE v tehotenstve a popôrodnom období nízky (absolútna incidencia 0,025 – 0,1 %) (4 – 7). Modely na predikciu rizika ukázali, že urgentný operačný pôrod, narodenie mŕtveho dieťaťa (plodu), varikózne veny, preeklampsia/eklampsia, popôrodná infekcia a komorbidity sú najvýznamnejšími rizikovými faktormi VTE v popôrodnom období (8). Ako sa však zistilo v štúdii z registra RIETE u pacientov s VTE (3), u tehotných a žien v popôrodnom období sa iné rizikové faktory VTE zisťujú menej často ako u netehotných žien.

Diagnostika VTE v tehotenstve a popôrodnom období je náročná, pretože mnohé prejavy VTE sa môžu prekrývať

s fyziologickými zmenami v tehotenstve, ako sú opuchy dolných končatín, dýchavica a tachykardia (1, 9). V spomínanej štúdii sa zistilo, že každé dve z troch tehotných žien alebo žien v popôrodnom období s diagnostikovanou PE mali na začiatku normálnu saturáciu artériovej krvi kyslíkom (3). To naznačuje, že diagnóza PE počas tehotenstva a v popôrodnom období by sa pri normálnej hodnote saturácie kyslíkom nemala vylúčiť. Vo všetkých doterajších štúdiách (3, 7, 10) sa zistilo, že prevalencia PE je vyššia v popôrodnom období. Dýchavica, ktorá je najčastejším symptómom u tehotných pacientiek s PE, je tiež bežným prejavom počas normálneho tehotenstva (1, 3, 9). Pre obavy zo žiarenia sa PE v tehotenstve nemusí vždy správne diagnostikovať alebo potvrdiť. Nález nízkeho počtu vykonaných CTPA u tehotných žien v štúdii z registra RIETE tento predpoklad podporuje (3). Napriek tomu malé retrospektívne štúdie poukazujú na to, že CTPA má u tehotných žien pri vylúčení PE dobrú negatívnu prediktívnu hodnotu (11, 12). V doterajších štúdiách sa zistilo, že u tehotných žien sa oproti netehotným častejšie vyskytuje proximálna a ľavostranná HVT (3, 9), ktorá je pravdepodobne v dôsledku tlaku gravidného uteru na IVC a aj zo zvýšenej venózneho stázy na ľavej strane z kompresie pravou iliakálnou artériou (13).

Špecifikám diagnostiky VTE v tehotenstve sa venujú aj medzinárodné odporúčania (14, 15). Podľa **odporúčaní Americkej hematologickej spoločnosti (ASH)** sa pri podozrení na VTE u tehotných žien preferuje ventilačno-perfúzný (V/Q) sken pľúc pred CTPA (14). U tehotných s podozrením na HVT sa navrhujú prídavné vyšetrenia vrátane sériovej kompresívnej ultrasonografie (CUS) alebo venografie pomocou magnetickej rezonancie, bez ďalších vyšetrení po iníciaľne negatívnej CUS so znázornením iliakálnych vén (14). V **tabuľke 1** sú uvedené postupy pre diagnostiku PE v tehotenstve podľa **odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC)** (15).

Tabuľka 1 Diagnostika pľúcnej embólie v tehotenstve podľa odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti (15)

Table 1 Diagnosis of pulmonary embolism in pregnancy according to the European Society of Cardiology guidelines (15)

Odporúčania (Recommendations)	Trieda dôkazu (Class)	Stupeň (Level)
Pri podozrení na PE počas tehotenstva alebo v popôrodnom období sa odporúča formálny diagnostický postup validovanými metódami. (Formal diagnostic assessment with validated methods is recommended if PE is suspected during pregnancy or in the post-partum period).	I	B
Na vylúčenie PE v tehotenstve a v popôrodnom období by sa malo zvážiť stanovenie D-diméru a použitie pravidiel na klinickú predpoveď. (D-dimer measurement and clinical prediction rules should be considered to rule out PE during pregnancy or the post-partum period).	IIa	B
U tehotnej pacientky s podozrením na PE (najmä ak má prejavy HVT) by sa mala zvážiť venózna CUS, aby sa zabránilo zbytočnému ožarovaniu. [In a pregnant patient with suspected PE (particularly if she has symptoms of DVT), venous CUS should be considered to avoid unnecessary irradiation].	IIa	B
Na vylúčenie suspektnej PE u tehotných žien by sa mala zvážiť perfúzna scintigrafia alebo CTPA (podľa protokolu s nízkou radiačnou dávkou); CTPA by mala byť líniou prvej voľby pri abnormálnom náleze na röntgenovej snímke hrudníka. [Perfusion scintigraphy or CTPA (with a low-radiation dose protocol) should be considered to rule out suspected PE in pregnant women; CTPA should be considered as the first-line option if the chest X-ray is abnormal].	II	C

PE – pľúcna embólia (pulmonary embolism), HVT – hĺbková venózna trombóza (DVT – deep venous thrombosis), CUS – kompresívna ultrasonografia (compression ultrasonography), CTPA – pulmonálna angiografia počítačovou tomografiou (computed tomography pulmonary angiography)

Odporúčania pre liečbu a prevenciu VTE v tehotenstve a popôrodnom období

Existuje len málo štúdií skúmajúcich vhodnú liečbu VTE v tehotenstve a popôrodnom období. Odporúčania odborných spoločností sú proti antagonistom vitamínu K, osobitne počas prvého trimestra, pre ich teratogénne účinky. Taktiež nie sú dostatočné údaje o bezpečnosti a účinnosti DOAK v tehotenstve (14, 15).

Podľa odporúčaní Americkéj hematologickej spoločnosti (ASH) pre manažment VTE v tehotenstve (14) sa pri akútnej VTE príhode preferuje LMWH pred nefrakcionovaným heparínom. Väčšina z týchto odporúčaní má podmienený charakter, vrátane dávkovania LMWH buď raz, alebo dvakrát denne a iniciálnej ambulantnej liečby oproti hospitalizácii pri akútnej VTE príhode s nízkym rizikom mortality, ako aj stanoviska proti rutinnému monitorovaniu faktora anti-Xa na usmernenie dávkovania LMWH pri liečbe VTE. Pri akútnej HVT v tehotenstve sa preferuje len samotná antikoagulácia oproti prídavnej katétrom riadenej trombolýze. Pri akútnej PE s dysfunkciou pravej komory bez hemodynamickej nestability sa u tehotných preferuje len samotná antikoagulácia, bez prídavnej systémovej trombolytickej liečby. Táto sa navrhuje len v prípade život ohrozujúcej hemodynamickej nestability (14).

Podľa amerických odporúčaní (14) sa antitrombotická profylaxia pred pôrodom osobitne odporúča pri anamnéze neprovokovanej VTE príhody alebo spojenej s hormonálnym rizikovým faktorom a podmienenčne sa pred pôrodom neodporúča pri predchádzajúcej VTE príhode spojenej s dočasným (doriešeným) nehormonálnym provokujúcim rizikovým faktorom (14). Vhodná je u žien podstupujúcich asistovanú reprodukciu, ak sa u nich vyvinie závažný ovarálny hyperstimulačný syndróm. Antitrombotická profylaxia sa odporúča po pôrode u žien s anamnézou VTE, ktoré sú už bez dlhodobej antikoagulačnej liečby.

U žien, ktoré majú heterozygotnú formu faktora V Leiden alebo mutácie protrombínu G20210A a ktoré majú poruchu proteínu C alebo proteínu S, bez zreteľa na ich rodinnú anamnézu VTE, nie je pred pôrodom nevyhnutná primárna antitrombotická profylaxia. Primárna antitrombotická profylaxia pred pôrodom nie je nevyhnutná ani u žien s poruchou antitrombínu alebo pri homozygotnej forme mutácie protrombínu G20210A bez rodinnej anamnézy VTE. Ak však ide o poruchu antitrombínu spolu s rodinnou anamnézou VTE, homozygotnú formu faktora V Leiden alebo o kombinované trombofilie bez zreteľa na rodinnú anamnézu VTE, primárna antitrombotická profylaxia pred pôrodom je vhodná (14).

Pri heterozygotnej forme faktora V Leiden alebo mutácie génu protrombínu G20210A bez zreteľa na rodinnú anamnézu VTE primárna antitrombotická profylaxia v popôrodnom období nie je nevyhnutná. Pri poruche antitrombínu, proteínu C alebo proteínu S bez rodinnej anamnézy VTE nie je primárna antitrombotická profylaxia v popôrodnom období nutná; ak však je rodinná anamnéza pozitívna, pri poruche antitrombínu sa odporúča a za vhodnú sa považuje aj pri poruche proteínu C alebo proteínu S. U žien s kombinovanými formami trombofilie alebo pri homozygotnej forme faktora V Leiden alebo mutácie génu protrombínu G20210A je primárna antitrombotická profylaxia bez zreteľa na rodinnú anamnézu VTE v šestonedeli vhodná. U žien s ± 1 klinickým rizikovým faktorom (s výnimkou známej trombofilie alebo anamnézy VTE) primárna antitrombotická profylaxia pred pôrodom alebo po pôrode nie je potrebná. U tehotných, ktoré vyžadujú tromboprofylaxiu, sa preferuje štandardná profylaktická dávka LMWH, kým v popôrodnom období sa môže použiť alebo štandardná, alebo intermediárna dávka LMWH (14).

Postupy pri liečbe pľúcnej embólie v tehotenstve podľa odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC) sú uvedené v tabuľke 2 (15).

Tabuľka 2 Liečba pľúcnej embólie v tehotenstve podľa odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti (15)

Table 2 Treatment of pulmonary embolism in pregnancy according to the European Society of Cardiology guidelines (15)

Odporúčania (Recommendations)	Trieda dôkazu (Class)	Stupeň (Level)
Na liečbu PE u väčšiny tehotných žien bez hemodynamickej nestability sa odporúča terapeutická, fixná dávka LMWH podľa hmotnosti vočasnej gravidite. (A therapeutic, fixed dose of LMWH based on early pregnancy body weight is the recommended therapy for PE in the majority of pregnant women without haemodynamic instability).	I	B
U tehotných žien s vysoko rizikovou PE by sa mala zvážiť trombolýza alebo chirurgická embolektómia. (Thrombolysis or surgical embolectomy should be considered for pregnant women with high-risk PE).	IIa	C
Zavedenie spinálnej alebo epidurálnej ihly sa neodporúča, pokiaľ neuplynú ≥ 24 h od poslednej terapeuticko dávky LMWH. (Insertion of a spinal or epidural needle is not recommended, unless ≥ 24 h have passed since the last therapeutic dose of LMWH).	III	C
Podávanie LMWH sa neodporúča do 4 h od odstránenia epidurálneho katétra. (Administration of LMWH is not recommended within 4 h of removal of an epidural catheter).	III	C
DOAK sa počas tehotenstva a laktácie neodporúčajú. (DOACs are not recommended during pregnancy or lactation).	III	C

PE – pľúcna embólia (pulmonary embolism), LMWH – heparín s nízkou molekulovou hmotnosťou (low-molecular weight heparin), DOAK – priame perorálne antikoagulanty (DOAC – direct oral anticoagulant drugs)

O čom svedčia dôkazy o liečbe VTE u tehotných z reálneho života? V skutočnosti v súlade s medzinárodnými odporúčaniami (14, 15) a aj našimi autormi (16) sa väčšina tehotných v štúdiu z registra RIETE (3) liečila pomocou LMWH. Je zaujímavé, že používanie IVC filtrov nie je u tehotných žien v reálnom živote bežné. Keďže väčšina tehotných, ktorým sa zaviedol IVC filter boli v treťom trimestri, dalo by sa uvažovať, že použitie väčšiny IVC filtrov mohlo súvisieť s predpokladanými problémami v dôsledku antikoagulácie pri blížiacom sa pôrode.

Záver

Možno je prekvapujúce, že súčasná literatúra o výsledkoch VTE u tehotných žien je pomerne zriedkavá. Rozsiahla observačná analýza z reálneho života u pacientov s objektívne diagnostikovanou VTE, vychádzajúca z prospektívneho klinického registra RIETE, významne prispela k rozšíreniu vedomostí v tejto oblasti. Poukázala na veľmi nízku mortalitu v dôsledku VTE počas tehotenstva a šestonedelia a na nízky výskyt recidív VTE príhod a závažných krvácaní v súvislosti s liečbou (3). Taktiež preukázala, že tehotné a ženy v popôrodnom období pravdepodobne nemajú iné známe rizikové faktory VTE ani iné združené komorbidity (3). V klinickej praxi preto treba častejšie myslieť na túto diagnózu. Napriek absolútne nízkemu výskytu úmrtnosti, recidív VTE a závažných krvácaní (v sledovanom období do 180 dní) by sa malo u tehotných a žien v popôrodnom období úsilie zamerať na prevenciu a efektívnu diagnostiku VTE (3). Spomínaná štúdia predstavuje doposiaľ najrozsiahlejšiu analýzu u tehotných a žien v popôrodnom období s objektívne diagnostikovanou VTE v reálnom živote. Navyše ide o štúdiu, kde po prvýkrát boli do analýzy zahrnuté tehotné ženy a ženy v popôrodnom období, ktoré umožnili v tejto populácii poskytnúť aj údaje o liečbe DOAK.

Literatúra

1. Marik PE, Plante LA. Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N Engl J Med* 2008;359:2025–2033.
2. Lucassen W, Geersing GJ, Erkens PM, et al. Clinical decision rules for excluding pulmonary embolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2011;155:448–460.
3. Elgendy IY, Fogerty A, Blanco-Molina Á, et al. Clinical characteristics and outcomes of women presenting with venous thromboembolism during pregnancy and postpartum period: findings from the RIETE registry. *Thromb Haemost* 2020;120:1454–1462.
4. Ghaji N, Boulet SL, Tepper N, et al. Trends in venous thromboembolism among pregnancy-related hospitalizations, United States, 1994–2009. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:433.e1–433.e8.
5. James AH, Jamison MG, Brancaccio LR, et al. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:1311–1315.
6. Morris JM, Algert CS, Roberts CL. Incidence and risk factors for pulmonary embolism in the postpartum period. *J Thromb Haemost* 2010;8:998–1003.
7. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, et al. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med* 2005;143:697–706.
8. Sultan AA, West J, Grainge MJ, et al. Development and validation of risk prediction model for venous thromboembolism in postpartum women: multinational cohort study. *Brit Med J* 2016;355:i6253.
9. Lacruz B, Tiberio G, Latorre A, et al. RIETE Investigators. Venous thromboembolism in young adults: findings from the RIETE registry. *Eur J Intern Med* 2019;63:27–33.
10. Sultan AA, Grainge MJ, West J, et al. Impact of risk factors on the timing of first postpartum venous thromboembolism: a population-based cohort study from England. *Blood* 2014;124:2872–2880.
11. Shahir K, Goodman LR, Tali A, et al. Pulmonary embolism in pregnancy: CT pulmonary angiography versus perfusion scanning. *Am J Roentgenol* 2010;195:W214–20.
12. Cahill AG, Stout MJ, Macones GA, et al. Diagnosing pulmonary embolism in pregnancy using computed-tomographic angiography or ventilation-perfusion. *Obstet Gynecol* 2009;114:124–129.
13. Chan WS, Spencer FA, Ginsberg JS. Anatomic distribution of deep vein thrombosis in pregnancy. *Canad Med Assoc J (CMAJ)* 2010;182:657–660.
14. Bates SM, Rajasekhar A, Middeldorp S, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood Adv* 2018;2:3317–3359.
15. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020;41:543–603.
16. Remková A (Ed.) et al. Žilová trombóza a pľúcna embólia. Bratislava: Samed; 2013:263. ISBN 978-80-970825-2-9.