



RETNINGSLINJE:

GRAVIDITETSRELATERET TROMBOSE

RISIKOVURDERING, PROFYLAKSE, UDREDNING OG BEHANDLING

REVIDERET 2023



RETNINGSLINJEN ER UDARBEJDET AF:
DANSK SELSKAB FOR TROMBOSE OG HÆMOSTASE
& DANSK SELSKAB FOR OBSTETRIK OG GYNÆKOLOGI



Tak til medlemmer, kollegaer og samarbejdspartnere

Forfattergruppen, samt bestyrelserne i DSTH og DSOG, vil gerne takke de mange medlemmer, samt kollegaer og samarbejdspartnere, som har bidraget med sparring, gode ideer og konstruktiv kritik til denne behandlingsvejledning.

En særlig tak sendes til den lange række af lægevidenskabelige selskaber, som har haft rapporten i høring. Fra nedenstående selskaber har vi modtaget konstruktive høringssvar og kommentarer, som er indarbejdet i nærværende reviderede udgave af retningslinjen:

Dansk Radiologisk Selskab
Dansk Cardiologisk Selskab
Dansk Selskab for Klinisk Biokemi
Dansk Selskab for Klinisk Immunologi
Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi
Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase
Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin

Udgiver:
 Dansk Selskab for Trombose
 og Hæmostase og Dansk
 Selskab for Obstetrik
 og Gynækologi
Trykt: oktober 2023

Oplag: 600 stk.
Grafisk design og layout:
 Mette Rumpelthiin Bligaard
 SOLOMET - Graphic solutions
Fotos: Istock & Freepik



Indhold

| | |
|--|-----------|
| 1. Indledning | 8 |
| 1.1. Kommissorium og redaktionsgruppens sammensætning..... | 8 |
| 1.2. Forkortelser..... | 10 |
| 1.3. Samlede anbefalinger..... | 11 |
| 1.4. Hvad adskiller gravide fra ikke-gravide?..... | 16 |
| 2. Tromboserisiko under graviditet og post partum | 17 |
| 2.1. Generelle risikofaktorer..... | 19 |
| 2.1.1. Alder..... | 19 |
| 2.1.2. Body Mass Index (BMI)..... | 19 |
| 2.1.3. Rygning..... | 19 |
| 2.1.4. Medicinsk comorbiditet..... | 19 |
| 2.1.5. Tidligere VTE..... | 20 |
| 2.1.6. Infektioner, herunder COVID-19..... | 21 |
| 2.1.7. Aktiv cancer..... | 21 |
| 2.2. Graviditetsspecifikke risikofaktorer..... | 22 |
| 2.2.1. IVF-behandling og ovarie hyperstimulations syndrom (OHSS)..... | 22 |
| 2.2.2. Forløsning ved sectio..... | 23 |
| 2.2.3. Immobilisering i graviditeten..... | 23 |
| 2.2.4. Flyrejser..... | 23 |
| 2.3. Trombofili - risiko og behandlingsindikation..... | 24 |
| 2.3.1. Faktor V Leiden og faktor II (protrombin 20210A) gain-of-function varianter.... | 24 |
| 2.3.2. Mangel på de naturlige antikoagulanter antitrombin, protein C og S..... | 25 |
| 2.3.3. Antifosfolipidantistoffer og antifosfolipidsyndrom..... | 26 |
| 2.3.4. Forhøjet faktor VIII..... | 27 |
| 2.4. Hæmolytiske tilstande, herunder hæmoglobinopater..... | 27 |
| 2.5. Øvrige patienter i kategorien "høj risiko" | 28 |

| | |
|---|-----------|
| 3. Antitrombotisk behandling og monitorering | 29 |
| 3.1. Antikoagulerende præparater, herunder monitorering og evt. antidot | 29 |
| 3.1.1. Ufraktionerede hepariner (UFH) | 29 |
| 3.1.2. Lavmolekylært heparin (LMH) | 29 |
| 3.1.2.1. Monitorering: Anti-Xa måling | 30 |
| 3.1.2.2. Kontrol af trombocytital og nyretal | 31 |
| 3.1.3. Vitamin K-antagonister (VKA)..... | 31 |
| 3.1.3.1. Monitorering: INR-måling | 32 |
| 3.1.4. Acetylsalicylsyre (ASA) | 33 |
| 3.1.5. ADP-receptorhæmmere (øvrige trombocytfunctions hæmmere)..... | 33 |
| 3.1.6. Pentasakkarider | 33 |
| 3.1.7. Tromboseprofylakse ved heparininduceret trombocytopeni (HIT) eller allergi ... | 34 |
| 3.1.7.1. Fondaparinux (Arixtra®)..... | 34 |
| 3.1.7.2. Argatroban (Novastan®) | 34 |
| 3.1.8. Nyere antikoagulantia (DOAK)..... | 34 |
| 3.2. Non-medikamentel profylakse og behandling | 35 |
| 3.2.1. Kompressionsstrømper | 35 |
| 3.3. Medikamentel profylakse og behandling..... | 36 |
| 3.3.1. Vægtjusteret dosering af lavmolekylært heparin..... | 36 |
| 3.3.2. Profylaktisk behandling..... | 37 |
| 3.3.3. Terapeutisk behandling..... | 38 |
| 3.3.4. Kvinder i prægravid antikoagulerende behandling..... | 39 |
| 3.3.5. Akut trombolysebehandling | 39 |
| 3.3.6. Trombektomi hos gravide med apoplexi eller lungeemboli | 40 |
| 3.3.7. Trombofiliudredning efter VTE under graviditeten..... | 40 |
| 3.3.8. Trombofiliudredning efter alvorlige graviditetskomplikationer eller gentagne graviditetstab (abortus habituales)..... | 40 |
| 4. Udredning af venøs tromboembolisk sygdom | 42 |
| 4.1. Prætest sandsynlighed (risikostratificering)..... | 43 |
| 4.2. D-dimer..... | 43 |
| 4.3. Dyb venøs trombose (DVT)..... | 44 |
| 4.4. Lungeemboli (LE) | 44 |
| 4.5. Cerebral venetrombose..... | 47 |
| 4.6. Vena jugularis interna trombose | 47 |
| 4.7. Ovarievenetrombose (OVT) | 47 |

| | |
|--|----|
| 4.8. Superficiel venøs trombose..... | 48 |
| 4.9. Risici ved billeddiagnostiske undersøgelser | 49 |

| | |
|---|-----------|
| 5. Udvalgte kliniske problemstillinger | 51 |
| 5.1. Mekanisk hjerteklap | 51 |
| 5.2. AK-behandling af gravide med mekanisk hjerteklap | 52 |
| 5.2.1. Gravide med særlig høj tromboserisiko | 53 |
| 5.2.2. Øvrige gravide med mekanisk hjerteklap..... | 53 |
| 5.3. Måling af anti-Xa hos gravide med mekaniske hjerteklapper | 53 |
| 5.4. Heparin bridging i forbindelse med fødsel og post partum hos gravide med mekaniske hjerteklapper..... | 54 |
| 5.5. Kirurgi under graviditet..... | 55 |
| 5.6. Arteriel cerebral trombose..... | 55 |
| 5.7. Placentamedierede graviditetskomplikationer | 56 |
| 6. Udvalgte obstetriske problemstillinger hos kvinder i profylaktisk eller terapeutisk antikoagulerende behandling | 58 |
| 6.1. Neuroaxial blokade..... | 58 |
| 6.1.1. Anlæggelse af neuroaxialanalgesi og -anæstesi ved behandling med LMH | 59 |
| 6.1.2. Anlæggelse af neuroaxialanalgesi og -anæstesi ved behandling med VKA | 59 |
| 6.1.3. Anlæggelse af neuroaxialanalgesi og -anæstesi ved behandling med ASA | 59 |
| 6.2. Invasiv fosterdiagnostik og behandling (CVS, amniocentese, amniodrænage)... | 60 |
| 6.3. Forholdsregler ved nydiagnosticeret VTE omkring terminen | 60 |
| 6.4. Igangsætning af fødsel..... | 60 |
| 6.5. Forholdsregler ved LMH dosis \leq 4.500 IE tinzaparin dgl/ 40 mg enoxaparin dgl/ 5.000 IE dalteparin dgl..... | 61 |
| 6.6. Forholdsregler ved LMH dosis $>$ 4.500 IE tinzaparin dgl/ 40 mg enoxaparin dgl/ 5.000 IE dalteparin dgl | 61 |
| 6.7. Rådgivning til patienten..... | 62 |

| | |
|-------------------------|-----------|
| Referencer | 64 |
|-------------------------|-----------|

1. Indledning

1.1. Kommissorium og redaktionsgruppens sammensætning

Denne rapport er en revision af den tidligere rapport om graviditetsrelateret venøs tromboemboli (VTE), og er udgivet i et samarbejde mellem Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase (DSTH) og Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi (DSOG).

Baggrunden for en separat guideline for gravide er, at graviditetsrelateret VTE er udfordret på flere fronter - både af selve trombosen, den antikoagulerende behandling, hensynet til fosteret ved både udredning og behandling, og den blødningsudfordring den kommende fødsel udgør, ligesom AK-behandling i forbindelse med amning også udgør en særlig problemstilling.

Formålet med rapporten er:

- » At optimere profylakse, udredning og behandling ved graviditetsrelateret VTE
- » At reducere forekomsten af graviditetsrelateret VTE
- » At reducere antallet af recidiv-tromboser
- » At reducere antallet af dødsfald forårsaget af lungeemboli
- » At reducere udviklingen af følgevirkninger som posttrombotisk syndrom og pulmonal hypertension

Bag nuværende opdatering af rapporten står en tværfaglig gruppe udpeget af DSTH og DSOG. Gruppens tværfaglige sammensætning afspejler, at graviditetsrelateret VTE er en multidisciplinær sygdom, der inddrager en lang række lægefaglige specialer.

Første version af rapporten blev udarbejdet i 2014 af professor, overlæge, ph.d. Anne-Mette Hvas, Klinisk Biokemisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital (DSTH), ledende overlæge, ph.d. Jannie Dalby Salvig, Gynækologisk Obstetrisk Afdeling Y, Aarhus Universitetshospital (DSOG), overlæge, ph.d. Thomas Bergholt, Gynækologisk Obstetrisk Afdeling G, Hillerød Hospital (DSOG), samt afdelingslæge, ph.d. Anita Sylvest Andersen (DSTH, tovholder).

Bag nuværende opdatering af rapporten står en tværfaglig gruppe udpeget af DSTH og DSOG. Gruppens tværfaglige sammensætning afspejler, at graviditetsrelateret VTE er en multidisciplinær sygdom, der inddrager en lang række lægefaglige specialer.

Den reviderede version af rapporten er udarbejdet i 2023 med følgende deltagere:

| | |
|---|--|
| Anita Sylvest Andersen (tovholder) Overlæge, PhD Mail: anita.sylvest.andersen@regionh.dk | Gynækologisk Obstetrisk Afdeling Herlev Gentofte Hospital (DSOG) |
| Anne Merete Boas Soja Overlæge, Lektor, PhD | Medicinsk Afdeling 1, Hjertemedicinsk afsnit Holbæk Sygehus (DSTH) |
| Eva Leinøe Overlæge, PhD | Afdelingen for blodsygdomme Rigshospitalet (DSTH) |
| Jens Fuglsang Overlæge, Lektor, PhD | Afdeling for Kvindesygdomme og Fødsler Aarhus Universitetshospital (DSOG) |

Den opdaterede rapport om graviditetsrelateret VTE er udvidet betydeligt, og intentionen har været at fokusere på danske forhold og daglig klinisk virkelighed. Vi har forsøgt at give mere detaljerede anbefalinger og mere "hands on" for de situationer, der erfaringsmæssigt er en udfordring i klinikken for denne patientgruppe. Hensigten har været at angive så klare retningslinjer som muligt på baggrund af den foreliggende viden. Det skal dog understreges, at antallet af randomiserede studier, hvor gravide indgår, er begrænset, og retningslinjerne for antitrombotisk behandling til gravide bygger ofte på resultater og erfaringer fra ikke-gravide patienter eller observationelle studier med få patienter. Anbefalinger for graviditetsrelateret VTE har derfor oftere baggrund i traditioner, ekspertudtalelser og casebaserede publikationer end klinisk kontrollerede undersøgelser. Nærværende retningslinje er ment som en rådgivning og støtte i klinikken, men der findes fortsat en række situationer, hvor "bedste kliniske skøn" må anvendes på grund af inkonsistente undersøgelsesresultater eller utilstrækkelig evidensbaseret viden. Derudover kan den kliniske hverdag byde på situationer, hvor den behandlende læge kan afvige fra de anførte rekommandationer, idet enhver patientbehandling og procedure er underlagt en individuel klinisk risikovurdering, ligesom kvindens eget informerede valg influerer på valg af behandling.

Den opdaterede rapport om graviditetsrelateret VTE er udvidet betydeligt, og intentionen har været at fokusere på danske forhold og daglig klinisk virkelighed. Vi har forsøgt at give mere detaljerede anbefalinger og mere "hands on" for de situationer, der erfaringsmæssigt er en udfordring i klinikken for denne patientgruppe.

1.2. Forkortelser

| | |
|--------------|--|
| AK | Antikoagulerende behandling |
| APS | Antifosfolipidsyndrom |
| APAS | Antifosfolipid antistoffer |
| ASA | Acetylsalicylsyre |
| BMI | Body mass index |
| CT | Computer tomografi |
| CVS | Chorionic villus sampling (placentabiopsi) |
| DOAK | Direkte orale antikoagulantia |
| DVT | Dyb venøs trombose |
| EKG | Elektrokardiografi |
| HIT | Heparin induceret trombocytopeni |
| IE | Internationale enheder |
| INR | International normaliseret ratio |
| IVF | In vitro fertilisation |
| LA | Lupus antikoagulans |
| LE | Lungeemboli |
| LMH | Lav molekulær heparin |
| MPN | Myeloproliferativ neoplasme |
| MR | Magnetisk resonans |
| NSAID | Non-steroide antiinflammatoriske midler |
| OHSS | Ovarielt hyperstimulationssyndrom |
| OVT | Ovarievenetrombose |
| PNH | Paroxystisk nokturn hæmoglobinuri |
| PTS | Posttrombotisk syndrom |
| RCT | Randomized controlled trial |
| SVT | Superficiel venøs trombose |
| TCI | Transitorisk cerebralt infarkt |
| UFH | Ufraktioneret heparin |
| VKA | Vitamin K antagonist |
| VTE | Venøs tromboemboli |

1.3. Samlede anbefalinger

Risikovurdering

Alle kvinder bør tidligt i graviditeten risikovurderes for venøs tromboembolisk sygdom.

Risikovurderingen gentages post partum eller under graviditeten, hvis der tilkommer komplikationer.

Gravide med intermediær eller let øget risiko anbefales ikke rutinemæssig LMH.

Kvinder med høj tromboserisiko anbefales antikoagulerende behandling fra erkendt graviditet til 6 uger post partum.

For gravide, som har haft recidiverende VTE, er indikationen for AK behandling i graviditeten og post partum indiskutabel.

Kvinder med tidligere VTE og trombose hos førstegradsslægtning betragtes som højrisiko gravide.

Kvinder i prægravid antikoagulerende behandling anbefales omstilling til LMH i terapeutisk dosering ved erkendt graviditet.

Tromboseprofylakse

Profylakse startes ved erkendt graviditet, når tromboseprofylakse er indiceret.

For kvinder i antikoagulerende behandling ante partum anbefales, at der foreligger en individuel plan for dosering op til forventet fødselstidspunkt, pausering og genoptagelse af behandling i forbindelse med fødslen, samt for varigheden af behandlingen post partum.

Kompressionsstrømper, fysisk aktivitet og optimal hydrering er central for non-medikamentel VTE-profylakse.

LMH er førstevalgspræparat til gravide.

Ved behov for LMH-profylakse ante partum anbefales, at denne doseres efter prægravid vægt. For behandling post partum anbefales det, at patientens aktuelle vægt benyttes, da vægten efter fødslen antages at afspejle en mere reel maternel kropsvægt.

Det anbefales at måle trombocytal og nyrefunktion (eGFR) inden opstart af LMH.

For gravide, som behandles med LMH i terapeutiske doser, anbefales at kontrollere trombocytaltal og nyrefunktion (eGFR) i 3. trimester forud for planlægning af den antikoagulerende behandling omkring fødslen.

For gravide i profylaktisk doseret LMH anbefales ikke rutinemæssig kontrol af nyrefunktion i graviditeten.

Anti-Xa anbefales ikke til rutinemæssig monitorering af LMH-behandling under graviditet.

Warfarin anvendes kun på særlig indikation hos gravide, men passerer kun i beskeden grad over i modermælk, og kan således anvendes som tromboseprofylakse post partum.

Ved behov for revertering af AK-behandling anbefales, at dette foregår i samråd med regional koagulationsekspertise.

Indlagte immobiliserede gravide anbefales kompressionsstrømper, ligesom der ved indlæggelse ≥ 3 dage, eller indlæggelse pga. hyperemesis eller infektion, anbefales profylaktisk LMH.

Indlagte gravide patienter med cancer anbefales profylaktisk LMH. Ved tilstedeværelse af andre risikofaktorer anbefales profylaktisk behandling også under ambulant behandling og indtil 6 uger postpartum.

I forbindelse med kirurgisk indgreb under graviditet anbefales postoperativ LMH og kompressionsstrømper.

Tromboseprofylakse anbefales ikke under graviditet til raske gravide, hvis eneste risikofaktor er heterozygoti for faktor V Leiden eller for faktor II (protrombin 20210A).

Kvinder, der er homozygote for faktor V Leiden eller faktor II (protrombin 20210A), eller som har compound heterozygoti, anbefales tromboseprofylakse både ante og post partum til 6 uger post partum.

Kvinder med arvelig antitrombinmangel anbefales antikoagulerende behandling fra erkendt graviditet til og med 6 uger post partum. Monitorering af den gravide og evt. substituering med antitrombin bør håndteres på ekspertniveau.

Gravide med arvelig protein S eller C mangel anbefales tromboseprofylakse post partum.

Kvinder med APS på trombotisk basis er allerede før graviditeten i kontinuerlig antikoagulerende behandling, og denne behandling bør fortsætte med terapeutisk dosis LMH under graviditeten i kombination med ASA 150 mg til natten fra erkendt graviditet til og med 6 uger post partum. Post partum kan ASA dosering ændres til 75 mg dgl., da det efter fødslen alene er den antitrombotiske effekt, der efterspørges.

Kvinder med APS og tidligere spontane aborter anbefales LMH + ASA 150 mg til natten fra erkendt graviditet.

Hos kvinder med persisterende APAS, og som har haft placentamedierede graviditetskomplikationer, anbefales vægtbaseret profylakse med LMH samt ASA 150 mg til natten fra erkendt graviditet.

Raske kvinder med tilfældigt påvist APAS, og som aldrig har haft tromboembolisk sygdom, anbefales ASA 150 mg til natten fra erkendt graviditet mhp. primær profylakse for obstetrisk APS, hvor ASA kan seponeres umiddelbart før fødslen.

Kvinder med tidligere svær præeklamsi eller IUGR anbefales ASA 150mg til natten fra graviditetsuge 10+0.

Fra brug af ASA som profylakse mod præeklamsi og svær væksthæmning, samt de særlige forhold ved APS, er der ikke evidens for brug af ASA og/eller LMH til forebyggelse af placentamedierede komplikationer.

Tromboseprofylakse med LMH anbefales til gravide med behandlingskrævende moderat, svær eller kritisk OHSS fra diagnostidspunkt indtil graviditetsuge 13.

Hos gravide med ikke-transfusionsafhængig thalassemia intermedia og samtidig tilstedeværelse af andre risikofaktorer for VTE, må LMH profylakse overvejes fra erkendt graviditet, og indtil 6 uger postpartum. Hvis der ikke er øvrige risikofaktorer end thalassemia, anbefales LMH profylakse 1 uge post partum ved vaginal fødsel, og til 6 uger post partum efter sectio.

Gravide med seglcelleanæmi og samtidig tilstedeværelse af andre risikofaktorer for VTE anbefales vægtbaseret profylaktisk LMH fra erkendt graviditet, og indtil 6 uger postpartum.

Anlægsgærere af seglcelleanæmi og personer med thalassemia minor har ikke øget risiko for VTE.

Udredning

Rettidig diagnosticering af VTE er afgørende for at nedsætte risikoen for progression og alvorlige senfølger.

Ved stærk mistanke om VTE bør kvinden sættes i behandling med LMH, inden yderligere diagnostik foretages.

Ved klinisk mistanke om DVT og negativ doppler ultralyd anbefales undersøgelsen gentaget efter en uge.

Anvendelse af fibrin D-dimer til diagnostik af VTE i graviditeten er uafklaret.

Høj klinisk risikovurdering for VTE hos gravide bør resultere i radiologisk udredning for VTE, mens en lav D-dimer, og samtidig lav klinisk mistanke taler imod VTE, og man kan ofte afstå fra videre udredning.

Det anbefales, at der altid udføres en ekkokardiografi inden udskrivelsen ved konstateret lungeemboli, eller at denne planlægges udført i ambulant regi inden forventet fødsel.

Hos gravide med tromboser med usædvanlig lokalisation uden oplagt forklaring anbefales at teste for kronisk myeloproliferativ neoplasme og evt. paroxystisk nokturn hæmoglobinuri. VTE i overekstremitetsgebetet kan dog ses ved IVF-behandling.

Behandling

Terapeutisk behandling bør påbegyndes ved stærk klinisk mistanke om eller diagnosticering af VTE.

Ved regelret VTE, også på usædvanlig lokalisation, gives terapeutisk AK-behandling fra diagnosetidspunkt til min. 3-6 mdr. efter event, dog min. indtil 6 uger post partum.

Ved nylig DVT anbefales elevation af det afficerede ben, tidlig mobilisering og støttestrømper klasse 2 på begge ben. Derudover er analgetika oftest indiceret. Hvis pt er ryger, anbefales rygestop.

Brug af støttestrømper anbefales fra diagnosticering af DVT og i op til 2 år.

Pga. den grundlæggende pro-trombogene tilstand og kompression fra den voksende uterus anbefales en mere intensiv behandlingsstrategi ved SVT under graviditet end for ikke-gravide.

Særlige Obstetriske Problemstillinger

Kvinder med tidligere iskæmisk stroke eller transitorisk cerebralt infarkt (TCI) skiftes ved erkendt graviditet til ASA (75 mg x 1 dagligt), der fortsættes under hele graviditeten uden pausering i forbindelse med fødslen. Ved ammeophør kan patienten genoptage behandling med sædvanlig trombocytfunctions-hæmmende middel.

Behandlingen af gravide med mekaniske hjerteklapper er en specialist-opgave og bør håndteres i et tværfagligt team.

Ved indikation for invasiv fosterdiagnostik hos kvinder i behandling med profylaktisk LMH og/eller ASA er der ikke restriktioner. Kvinder i behandling med terapeutisk dosis anbefales minimum 20 timer pause med LMH før invasive procedurer. Ved behandling med VKA foretrækkes amniocentese for at nedsætte blødningsrisikoen.

Behandling med LMH kontraindicerer ikke anvendelse af neuroaxial blokade, når relevante tidsgrænser overholdes.

Neuroaxial anæstesi foretrækkes, da risikoen for VTE anses for mindre i forhold til generel anæstesi.

Ved comorbiditet, svær adipositas eller andre højrisikosituationer kan anlæggelse af neuroaxial blokade, selv ved kortere tidsinterval fra sidste LMH injektion end anbefalet, alligevel være at foretrække, og samlet nedsætte patientens risiko for per- og postoperative komplikationer.

Hos kvinder i profylaktisk dosis antikoagulerende behandling anbefales at afvente spontan fødsel.

For gravide i terapeutisk doseret LMH kan spontan fødsel afventes, eller fødslen igangsættes for at time fødslen i forhold til LMH, blødningsrisiko og mulighederne for at kunne tilbyde neuroaxial analgesi eller anæstesi ved behov.

Ved indikation for elektivt sectio fastsættes dette tidsmæssigt i henhold til afdelingens vanlige retningslinjer.

Ved behov for igangsætning af fødslen / sectio kan LMH i lav dosis overvejes (3.500 IE tinzaparin dagligt, 20 mg enoxaparin dagligt eller 2.500 IE dalteparin dagligt), da blødningsrisikoen i denne dosering skønnes minimal, og neuroaxial blokade kan anlægges uden tidsmæssige restriktioner.

Ved veloverstået fødsel bør relevant LMH opstartes 4-6 timer postpartum i profylaktisk dosering, forudsat tilladelig blødning, med stigning til terapeutisk dosering 48-72 timer postpartum.

Trombofiliudredning efter VTE under graviditeten anbefales foretaget minimum 3 mdr. postpartum.

Det anbefales alene at udrede for APAS (erhvervet trombofili) 3 mdr postpartum hos kvinder, der har haft placentamedierede graviditetskomplikationer.

Ved hormonassocieret VTE informeres kvinden om, at hun ved fremtidig graviditet anbefales LMH, samt knælange støttestrømper klasse 2, fra erkendt graviditet. Med hensyn til prævention frarådes behandling med østrogenholdige præparater, mens barrieremetoder og præparater med gestagen uden østrogen kan anvendes.

Korte støttestrømper anbefales til gravide under flyrejser af mere end 4 timers varighed. Til udvalgte patienter kan det være relevant at supplere med kortvarig vægtbaseret enkelt-doseret LMH profylakse under længerevarende flyrejser.

1.4. Hvad adskiller gravide fra ikke-gravide?

VTE er én af de hyppigste årsager til maternel morbiditet og mortalitet i den vestlige verden på trods af muligheden for at forebygge og behandle denne lidelse [1-2]. Hos kvinder i den fertile alder er mere end halvdelen af venøse tromboembolier relateret til graviditet, om end den relative risiko er lav, og forekommer i ca. 1/1000 graviditeter [3-5]. Risikoen for VTE er cirka 6 gange højere hos gravide end hos ikke-gravide på samme alder, og cirka 60 gange forøget i de første 3 måneder af puerperiet [3-6].

Den øgede risiko for VTE under graviditet skyldes, at alle aspekter af Virchows triade er accentueret med hyperkoagulabilitet, venøs stase og vævsskade. Biokemisk ses en øget produktion af prokoagulante faktorer som faktor II, VII, VIII, IX og X, fibrinogen og von Willebrand faktor, der starter ved konceptionen og peaker omkring terminen. Disse ændringer kan medføre en relativ forkortelse af APTT. Desuden falder protein S aktiviteten med 40-60%, og fibrinolysen hæmmes pga. nedsat koncentration og aktivitet af trombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI), plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) og plasminogen activator inhibitor-2 PAI-2 [7-12]. Samtidigt er det venøse tilbageløb fra under-ekstremiteterne reduceret på grund af mekanisk obstruktion fra den voksende livmoder og en formodet østrogen/progesteron-medieret vasodilaterende effekt [13]. Slutteligt øger traumer i forbindelse med fødslen med skader på bækkenets kar og væv også risikoen for VTE. Andre graviditetsrelaterede årsager til øget tromboserisiko er hyperemesis, flerfoldsgraviditet, svangerskabsforgiftning, ovarie hyperstimulationssyndrom (OHSS) og immobilisering [14-15].

Den øgede risiko for VTE under graviditet skyldes, at alle aspekter af Virchows triade er accentueret med hyperkoagulabilitet, venøs stase og vævsskade.

Rettidig diagnosticering af VTE er afgørende for at nedsætte risikoen for progression og alvorlige senfølger [16]. Udredning og diagnostik af VTE under graviditet vanskeliggøres dog af de fysiologiske forandringer, der både påvirker den kliniske præsentation af symptomer, samt referenceintervallet og pålideligheden af den biokemiske markør fibrin D-dimer [17-19]. Samtidigt medfører nogle af de billeddiagnostiske procedurer en risiko for teratogenicitet og onkogenicitet for både den gravide og det ufødte barn, ligesom farmakoterapi kan vanskeliggøres af graviditeten, den kommende fødsel og amning. Det må derfor pointeres, at VTE under graviditet er en multidisciplinær sygdom, der med fordel håndteres i et tæt tværfagligt samarbejde.

Ved fødslen er det væsentligt at forholde sig til risikoen for blødning under og efter fødslen, og muligheden for at kunne tilbyde den gravide neuroaxial blokade som peripartum smertelindring eller som anæstesi ved sectio. Graviditeten i sig selv udgør således en udfordring i klinikken ved behov for antitrombotisk profylakse eller behandling, og ved udredning på mistanke om VTE.

2. Tromboserisiko under graviditet og post partum

Alle kvinder bør før graviditeten eller tidligt i graviditeten have foretaget en risikovurdering for venøs tromboembolisk sygdom, og en vurdering af, om der er indikation for tromboseprofylakse under graviditeten og/eller post partum, se tabel 1, side 17-18. Risikovurderingen gentages under graviditeten eller post partum, hvis der tilkommer komplikationer, der bidrager til øget tromboserisiko. I nærværende afsnit omtales kun risikoen for tromboembolisk sygdom og således ikke andre graviditetskomplikationer.

TABEL 1 ANBEFALET TROMBOSEPROFYLAKSE TIL GRAVIDE OG BARSLENDE

| RISIKOGRUPPER | ANTE PARTUM PROFYLAKSE | POST PARTUM PROFYLAKSE |
|---|--|---|
| HØJ RISIKO | | |
| <ul style="list-style-type: none"> - Ét tilfælde med tidligere VTE og <ul style="list-style-type: none"> » Familiær trombose-anamnese (førstegrads- slægtning) eller » Ingen kendt udløsende årsag til trombosen* eller » Østrogen-relateret trombose (p-piller, østrogen-behandling eller graviditet) - Recidiverende VTE - Alvorlig trombofili: <ul style="list-style-type: none"> » Antitrombinmangel » Homozygot for faktor V Leiden » Homozygot for faktor II (G20210A) » Compound trombofili » Samtidig Protein S og C mangel - Antifosfolipidsyndrom - Indlæggelseskrævende infektion (fortsat LMH indikation vurderes ved udskrivelse)* - Indlagte gravide med aktiv cancer | LMH fra erkendt graviditet + kompressionsstrømper til 6 uger post partum | LMH + kompressionsstrømper til 6 uger post partum |

* Infektion er en forbigående højrisiko faktor. Ved udskrivelsen vurderes, om LMH kan seponeres, eller der fortsat er behov for LMH-profylakse til pt. er sygdomsfri og fuldt mobiliseret.

Tabel fortsætter...

| INTERMEDIÆR RISIKO | | |
|---|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> – Ét tilfælde med tidligere VTE med kendt udløsende årsag** – Protein S eller C mangel – Persisterende antifosfolipidantistoffer uden nuværende eller tidligere klinisk manifestation*** – Medicinsk grundsygdom f.eks. systemisk lupus erythematosus, aktiv cancer, behandlingskrævende inflammatorisk tarmsygdom, nefrotisk syndrom, hæmolytisk anæmi, thalassemia intermedia eller seglcelleanæmi – Prægravid BMI > 40 kg/m² – Immobilisering ≥ 3 dage | <ul style="list-style-type: none"> – LMH kan overvejes – Ved 2 eller flere tromboserisici gives profylaktisk LMH i graviditeten – Profylaktisk LMH ved: <ul style="list-style-type: none"> » Flyvture > 4 timer » Kirurgi » Traumer | <ul style="list-style-type: none"> – Ved < 3 risikofaktorer anført under "let øget risiko": LMH + kompressionsstrømper til mobilisering – Ved ≥ 3 risikofaktorer anført under "let øget risiko": LMH + kompressionsstrømper til 6 uger post partum |
| LET ØGET RISIKO | | |
| <ul style="list-style-type: none"> – Familiær tromboseanamnese (første-gradsslægting) – Heterozygoti for faktor V Leiden eller faktor II (protrombin) variant – Alder > 35 år – Præ-gravid BMI > 30 kg/m² – Rygning > 10 cigaretter dgl. – Udtalte varicer – Paritet ≥ 3 – Dehydrering, herunder hyperemesis – In vitro fertilisationsbehandling (kun relevant som risikofaktor før fødsel) – Flerfoldsgraviditet – Svær præeklampsi – Akut sectio – Fødsel med varighed over 24 timer – Post partum blødning > 1 liter eller blodtransfusion – Centrale intravenøse katetre (CVK, longline etc.) | <ul style="list-style-type: none"> – LMH anbefales ikke – Ved ≥ 4 risikofaktorer: LMH kan overvejes | <ul style="list-style-type: none"> – Ved 3 risikofaktorer: LMH + kompressionsstrømper til 1 uge post partum – Ved ≥ 4 risikofaktorer: LMH + kompressionsstrømper til 6 uger post partum overvejes |

** Kendte udløsende årsager er kirurgi, flyturer > 4 timer, traume, immobilisering.

*** Kliniske manifestationer er: Trombose, habituel abort, intrauterin fosterdød, svær intrauterin væksthæmning og/eller svær præeklampsi.

2.1. Generelle risikofaktorer

Der er en lang række af generelle risikofaktorer for VTE, som er gældende både for ikke-gravide såvel som for gravide. Derudover er der en række konstitutionelle risikofaktorer for VTE, som må tages i betragtning, når den samlede risiko for VTE for den enkelte gravide kvinde skal vurderes.

2.1.1. Alder

Det er velkendt fra studier af ikke-gravide populationer, at risikoen for VTE stiger med stigende alder. Ved studier af gravide populationer er der divergerende resultater i forhold til betydningen af alder som risikofaktor hos kvinder i den fertile alder. Flere undersøgelser finder en 30-40% øget risiko for VTE ved maternel alder over 35 år [20-21], hvorimod et stort norsk studie ikke kunne identificere alder som en risikofaktor, hverken for antenatal eller postnatal VTE, hos kvinder i den fertile alder [15].

2.1.2. Body Mass Index (BMI)

Højt BMI er et stigende problem globalt, også hos kvinder i den fertile alder. I den seneste Inquiry into Maternal Deaths i UK [22] var tromboembolisk sygdom den 4. hyppigste dødsårsag med knapt 1 tilfælde pr. 100.000 mødre. Blandt 32 dødsfald af VTE fandt de 23 (72%) sted hos gravide med overvægt og fedme, heraf 19 (59%) med et BMI > 30 kg/m².

Ifølge tal fra Sundhedsstyrelsen er næsten 40% af de 25-34-årige danske kvinder moderat til svært overvægtige, og heraf er lidt over 17% svært overvægtige. For fertile kvinder i alderen 35-44 år er omtrent 50% moderat til svært overvægtige, hvoraf lidt over 20% er svært overvægtige [23]. Betydningen af BMI > 30 i forhold til risiko for VTE er belyst i flere studier, og den justerede odds ratio (OR) varierer fra 1,7 til 5,3. BMI mellem 25 og 30 er ligeledes forbundet med en let øget risiko for VTE svarende til en justeret OR på ca. 2 [15]. I et større dansk studie fra 2007 fandt man, at svær overvægt (BMI >30) var forbundet med en øget risiko for VTE under graviditet og postpartum (justeret OR: 5,3 (95% CI: 2.1-13.5)), som hovedsagelig var drevet af en væsentlig højere risiko for LE (OR: 14.9 (95% CI: 3.0-74.8)) end DVT (OR: 4.4 (95% CI: 1.6-11.9)) [24].

2.1.3. Rygning

Rygning er en velkendt risikofaktor for VTE med stigende risiko ved stigende forbrug [25]. Selvom andelen af gravide, der ryger, har været støt faldende de seneste årtier, reterer der fortsat en gruppe gravide med et stort tobaksforbrug (>10 stk./dag). Disse gravide har i størrelsesordenen en fordoblet risiko for VTE i graviditeten [15].

2.1.4. Medicinsk comorbiditet

Visse medicinske lidelser bidrager til øget tromboserisiko i graviditeten [26-27] herunder:

- Behandlingskrævende inflammatorisk tarmsygdom
- Systemisk infektion, herunder COVID-19
- Prægestationel diabetes mellitus

- Seglcelleanæmi
- Thalassemia intermedia
- Systemisk lupus erythematosus
- Aktiv cancer eller behandling med kemoterapi inden for 6 mdr.
- Nefrotisk syndrom
- Hæmolytisk anæmi
- Antifosfolipidsyndrom

2.1.5. Tidligere VTE

Gravide kvinder med tidligere VTE i anamnesen kan inddeles i flere grupper med forskellig risikoprofil:

- » Et tidligere tilfælde af VTE
- » Flere tilfælde af VTE
- » Uprovokeret VTE
- » VTE provokeret af kendte udløsende årsager som kirurgi, flyture > 4 timer, traume, immobilisering
- » Østrogen-provokeret VTE (p-piller, graviditet)
- » VTE ved kendt trombofili (se afsnit 2.3, side 24) eller familiær trombose hos førstegrads-slægtning

Kvinder med flere tilfælde af VTE vil ofte være i vedvarende antikoagulerende (AK) behandling. Det anbefales, at kvinder med flere tilfælde af VTE og som er i AK behandling med Direkte Orale Antikoagulantia (DOAK) eller Vitamin K antagonist (VKA) skiftes til terapeutisk dosis lavmolekylær heparin (LMH) fra erkendt graviditet til 6 uger postpartum [28]. Post partum kan man dog vælge at skifte til Warfarin, såfremt kvinden ønsker det. Fertile kvinder i AK behandling bør være orienteret om den føtale risiko ved behandling med direkte orale antikoagulantia (DOAK) og vitamin K-antagonister (VKA), samt relevansen af at omstille til LMH i tilfælde af graviditet. Risikoen for recidiv i forbindelse med graviditet er markant, og indikationen for AK behandling i graviditet og post partum er indiskutabel for gravide, som har haft recidiverende VTE.

Uprovokeret VTE er forbundet med højere recidivrisiko i forhold til VTE i forbindelse med en forbigående risikofaktor, der ikke længere er til stede. I et prospektivt studie af Brill-Edwards [29] fandtes en markant forskel på risikoen for recidiv af VTE i forbindelse med graviditet afhængig af, om den tidligere VTE kunne korreleres til permanente risikofaktorer. Kun kvinder med uprovokeret VTE eller trombofili havde en øget risiko for VTE i graviditeten; ca. 5 x højere risiko i forhold til kvinder, der aldrig havde haft VTE, eller hvor VTE optrådte i forbindelse med en forbigående risikofaktor inkl. østrogen provokation. Andre studier har dog senere fundet forøget recidivrisiko ved tidligere VTE i relation til østrogenpåvirkning. I en samlet analyse af 4 kohorte studier var recidivraten under graviditet uden LMH-profylakse på hhv. 1.1% (95% CI, 0.2-5.8) 6.4% (95% CI, 3.9-10.4) og 3.6% (95% CI, 1.4-8.9) for tidligere tilfælde med provokeret (non-hormonal), østrogen-relateret, og uprovokeret VTE [30].

Kvinder med tidligere VTE og trombose hos førstegrads-slægtning betragtes som højrisiko gravide, idet den familiære ophobning anses for at afspejle en endnu ukendt arvelig trombofili [31].

2.1.6. Infektioner, herunder COVID-19

Infektion øger risikoen for trombose via et øget inflammatorisk respons med stigende proinflammatoriske cytokiner, trombocytaktivering og -aggregering, øget oxidativ stress og nedsat endotelfunktion, hvilket aktiverer koagulationskaskaden med øget risiko for trombose til følge. Derudover bidrager evt. samtidig dehydrering og immobilisering til at dreje koagulationen i protrombotisk retning.

Både bakterielle og virale infektioner øger risikoen for trombose under graviditet. Bakterielle infektioner som urinvejsinfektion er således vist at øge VTE risikoen med 88% og 15% (henholdsvis ante- og postpartum), ligesom øvre luftvejsinfektion også ses at øge VTE-risikoen med henholdsvis 70 og 65% (henholdsvis ante- og postpartum) [32]. Intrapartum chorioamnionitis er også fundet associeret med en øget risiko for DVT (RR 2.52, 95% CI 1.23-5.16) og lungeemboli (LE) (RR 2.46, 95% CI 1.10-5.54 [33].

Samme øgede tromboserisiko ses i forbindelse med virusinfektioner, herunder influenza og HIV infektion [34-35]. Dette blev særligt aktuelt ved den nylige COVID-19 pandemi, hvor svær COVID-19 infektion var forbundet med øget risiko for venøs tromboemboli [36], især LE. Dette genfindes hos gravide, hvor et studie fra USA fandt en aRR = 2.7 for udvikling af trombotisk sygdom hos indlagte gravide testet positiv for COVID-19 [37]. Symptomgivende COVID-19 infektion regnes derfor for en risikofaktor, når VTE-risikoen hos den enkelte kvinde skal vurderes, og mere fokus på tromboseprofylakse end vanligt formodes derfor at være nødvendig. Tromboserisikoen afhænger af sværhedsgraden af infektionen, og ikke mindst af den aktuelle COVID-19 variant [38].

Opsummerende øger infektioner under graviditet risikoen for trombose, hvorfor gravide og barslende indlagt pga. infektion bør tilbydes LMH profylakse under indlæggelse, hvis der ikke er kontraindikation for AK-behandling. Ligeledes bør det ved udskrivelsen vurderes, om der er behov for LMH-profylakse i en periode, til pt. er sygdomsfri og fuldt mobiliseret.

2.1.7. Aktiv cancer

Aktiv cancer eller behandling med kemoterapi inden for de seneste 6 mdr. øger risikoen for VTE hos gravide. Studier har vist, at cancerpatienter er i høj risiko for at udvikle VTE især ved hospitalisering [39], og denne risiko er endnu større hos gravide. Et dansk epidemiologisk studie af 1330 gravide med cancer fandt en øget OR for VTE på 6.5 versus gravide uden cancer [40]. Cancer er en sjælden tilstand hos gravide, og effekten af profylaktisk LMH til gravide med cancer i ambulant forløb er ikke godt belyst.

Indlagte gravide patienter med cancer anbefales behandling med profylaktisk LMH [41-42]. Ved tilstedeværelse af andre risikofaktorer anbefales profylaktisk behandling også under ambulant behandling og indtil 6 uger postpartum. For ambulante forløb kan det være en hjælp til beslutningen om evt. tromboseprofylakse at foretage en trombofiliudredning.

2.2. Graviditetsspecifikke risikofaktorer

Flere tilstande eller komplikationer i graviditeten såsom flerfoldsgaviditet, hyperemesis, præeklampsi, post partum blødning, udtalt dehydrering og systemisk infektion hører med til vurderingen af den gravide kvindes risiko for trombose. Disse tilstande medfører hver især en mindre risikoøgning for VTE [31], men kan bidrage til, at den gravide kvinde samlet set får en markant højere risiko for trombose ved kombination af konstitutionelle og graviditetsspecifikke risikofaktorer.

2.2.1. IVF-behandling og ovarie hyperstimulations syndrom (OHSS)

IVF behandling giver ikke i sig selv indikation for LMH tromboseprofylakse, men kan ved øvrige risikofaktorer under graviditeten samlet give indikation for LMH profylakse.

Under fertilitetsbehandling stiger østrogenniveauet under ovariestimulation 2 til 10 gange, hvilket udgør en let øget risiko for VTE. Risikoen er højest for gravide, der diagnosticeres med ovarie hyperstimulations syndrom (OHSS). De tromber, der opstår i forbindelse med 1. trimester-graviditet og/eller OHSS, er oftere tromber med en usædvanlig lokalisation, ikke mindst tromber i overekstremitet og på halsen. Det antages, at en væsentlig medvirkende faktor til denne forekomst af DVT hænger sammen med drænage af bughulens væske og lymfedræningen, hvor den intraabdominale væske dræneres via ductus thoracicus til v. subclavia eller nærliggende vene, og kan fremprovokere lokal trombedannelse.

IVF behandling giver ikke i sig selv indikation for LMH tromboseprofylakse, men kan ved øvrige risikofaktorer under graviditeten samlet give indikation for LMH profylakse.

Med hensyn til OHSS er der ikke enighed om, hvornår profylaktisk behandling med LMH skal påbegyndes ved OHSS, og hvor længe LMH skal fortsætte. Dansk Fertilitetsselskab har udgivet retningslinjer [43], hvor der anbefales tromboseprofylakse til gravide med behandlingskrævende moderat, svær eller kritisk OHSS i form af LMH fra diagnosetidspunkt indtil graviditetsuge 13 (jvf. ESHRE Capri Workshop Group 2013) [44].

En særlig gruppe er kvinder med SLE eller APS i fertilitetsbehandling, hvor tromboseprofylakse kan være indiceret allerede i forbindelse med opstart af fertilitetsbehandling pga. en i forvejen øget VTE-risiko. For kvinder med APS på trombotisk basis anbefales det derfor at fortsætte AK-dosering i terapeutisk dosering, samt at tillægge lavdosis ASA, ved opstart af eventuel fast østrogenbehandling under fertilitetsbehandlingen. Dette skal ses i forhold til en op til 10 gange yderligere stigning i østrogenniveauet under opnået graviditet, hvor LMH dosis under alle omstændigheder bør øges til terapeutisk dosering for disse ptt. Ligeledes vurderes tromboserisikoen stor for kvinder med APAS uden tidligere VTE, hvis fertilitetsbehandlingen inkluderer fast behandling med østrogen. For denne patientgruppe kan LMH i profylaksedosering være indiceret, hvorimod der ikke er evidens for at opstarte lavdosis ASA til denne patientgruppe.

Bemærk dog, at anbefalingen alene gælder ved østrogen stimulation, og ikke f.eks. for kvinder, der gennemgår fertilitetsbehandling i naturlig eller naturlig modificeret cyklus. Af samme grund anbefales det at stile mod fertilitetsbehandling i naturlig cyklus om muligt til disse patientgrupper [45].

Ved behov for LMH profylakse anbefales, at denne doseres efter prægravid vægt. Ved regelret VTE, også på usædvanlig lokalisation, følges behandlingsretningslinjerne for VTE, dvs. terapeutisk AK-behandling fra diagnosetidspunkt til min. 3-6 mdr. efter event, dog min. indtil 6 uger post partum.

Ved behandling med LMH under fertilitetsbehandling kan LMH pauseres minimum 10 til 20 timer før ægudtagning afhængigt af LMH-dosis, og opstartes igen 4-6 timer efter proceduren, hvis der ikke ses blødning.

Det bemærkes, at der er en udbredt brug af LMH i fertilitetsregi, hvor LMH ikke gives som tromboseprofylakse eller -behandling. Behandlingen gives i stedet i håbet om større succes ved behandlingen i fertilitetsregi, og nogle studier rapporterer om gevinst ved at tillægge LMH [46]. Der er dog ikke ved RCT eller systematiske reviews rapporteret om dokumenteret effekt af LMH [47-48], hvorfor LMH på denne indikation må anses som eksperimentel behandling.

2.2.2. Forløsning ved sectio

Kirurgi øger i sig selv risikoen for VTE, både for gravide og ikke-gravide. Dette genfindes ved forløsning ved elektivt sectio, som er associeret med en fordobling af risikoen for VTE i forhold til vaginal fødsel [49]. Gravide, der forløses ved akut sectio, har ca. dobbelt så stor risiko for VTE som gravide, der forløses ved elektivt sectio, svarende til en ca. firedobbelt risiko for VTE i forhold til vaginal fødsel [50].

2.2.3. Immobilisering i graviditeten

Der er en markant øget risiko for VTE i forbindelse med immobilisation i graviditeten [51]. Jakobsen et al fandt en justeret odds ratio på 7,1 for VTE ved immobilisation antenatal, og ved samtidig BMI > 25 fandtes en justeret OR på 62,3 (95% CI 11,5-337,7) for antenatal VTE. Samme risikoøgning kunne demonstreres ved postnatal VTE med en justeret odds ratio på 10,8 og 40,1 (ved BMI > 25) [15]. Indlagte immobiliserede gravide anbefales derfor kompressionsstrømper, ligesom der ved indlæggelse ≥ 3 dage, eller indlæggelse pga. hyperemesis eller infektion, anbefales profylaktisk LMH, dog undtaget gravide indlagt til aflastning alene på psykisk indikation.

2.2.4. Flyrejser

Ekstrapoleret fra studier af ikke gravide populationer opfattes rejser af mere end 4 timers varighed generelt som en risikofaktor [52]. En større metaanalyse påviste en RR på 2,8 for VTE i forbindelse med flyrejser med stigende risiko med stigende varighed af flyrejsen [53].

Der er ikke lavet selvstændige studier i forhold til betydningen af lange rejser for risikoen for VTE hos gravide, men dog har et enkelt studie inkluderet gravide, og fandt her en køns- og alderskorrigeret OR for VTE blandt gravide flyrejsende på 14,3 (95% CI 17-1210) [54]. Dette må også formodes at gælde for immobilisering ved andre transportformer som længerevarende tog- eller bilrejser. Korte støttestrømper anbefales på denne baggrund til gravide under flyrejser af mere end 4 timers varighed [55]. Til udvalgte patienter kan det ved allerede eksisterende risikofaktorer for VTE være relevant at tilbyde kortvarig vægtbaseret enkelt-doseret LMH profylakse, samt korte støttestrømper under længerevarende flyrejser.

2.3. Trombofili – risiko og behandlingsindikation

Trombofilier er arvelige eller erhvervede ændringer i koagulationen, som kan medføre en øget tromboserisiko [56]. Tilstedeværelse af en trombofili kan således øge den gravide kvindes tromboserisiko yderligere [57-58]. Trombofili øger primært risikoen for VTE og i mindre grad risikoen for arteriel trombose [59-60]. Compound trombofili (flere samtidige genvarianter for trombofili, eks heterozygoti for Faktor V Leiden og Protrombin variationen) vil yderligere øge risikoen for VTE. I tabel 1 side 17-18 ses en oversigt over anbefaling af forebyggende behandling og tidspunkt for opstart af denne til gravide kvinder med yderligere øget tromboserisiko, herunder kvinder med påvist trombofili.

Trombofilier er arvelige eller erhvervede ændringer i koagulationen, som kan medføre en øget tromboserisiko.

I nedenstående afsnit omtales hyppighed, alvorlighed og indikation for profylakse ved de mest almindelige trombofilier. Med hensyn til indikationer for trombofiliudredning henvises til DSTH's retningslinje "Retningslinje om udredning for trombofili", der også adresserer mere sjældne trombofilier [61].

Med hensyn til trombofiliudredning ved VTE under graviditet se afsnit 3.3.7 side 40, og for trombofiliudredning efter alvorlige graviditetskomplikationer se afsnit 3.3.8. side 40.

2.3.1. Faktor V Leiden og faktor II (protrombin 20210A) gain-of-function varianter

De hyppigste arvelige trombofilier er faktor V Leiden varianten, der ses i heterozygot form hos ca. 7% af den danske befolkning [62-63], og dernæst faktor II (protrombin 20210A) varianten, der ses i heterozygot form hos ca. 2% [64].

Der er ikke dokumentation for at give tromboseprofylakse under graviditeten til raske gravide, hvis kvindens eneste risikofaktor for tromboembolisk sygdom er at være enten heterozygot for faktor V Leiden eller for faktor II (protrombin 20210A) varianten. Risikoen

for tromboembolisk sygdom er i disse tilfælde kun ganske lidt øget i forhold til gravide med normal genotype [30], [58], [65-67]. Af denne årsag er heterozygoti for disse to arvelige trombofilier ikke medtaget som selvstændig risikofaktor for recidiv i tabel 1 side 17-18 [68]. De britiske og amerikanske guidelines anbefaler heller ikke tromboseprofylakse [65], [69], hvis der ikke er yderligere risikofaktorer til stede.

Kvinder, der er homozygote for faktor V Leiden eller faktor II (protrombin 20210A), eller som har en dobbelt heterozygoti, har en klart øget risiko for tromboembolisk sygdom under graviditet [70-72]. Disse kvinder anbefales derfor tromboseprofylakse fra erkendt graviditet til og med 6 uger post partum [65], [67].

2.3.2. Mangel på de naturlige antikoagulanter antitrombin, protein C og S

Arvelig mangel på de naturlige antikoagulanter antitrombin, protein C og protein S er sjældent, og ses hos under 1% af befolkningen [73-75].

Hereditær antitrombinmangel

Kvinder med hereditær antitrombinmangel har en betydelig øget tromboserisiko [73]. Den absolutte VTE-risiko under graviditet fandtes i en metaanalyse af være på 16% [68]. Derfor anbefales tromboseprofylakse fra erkendt graviditet til og med 6 uger post partum til disse kvinder. Dette gælder også for kvinder, som ikke tidligere har haft tromboembolisk sygdom. Ved profylaktisk LMH og antitrombinmangel anbefales kontrol af anti-Xa i graviditeten for at sikre optimal AK-profylakse. Dette skyldes, at den antikoagulerende effekt af hepariner kræver tilstedeværelse af antitrombin. Kvinder med antitrombinmangel, og som tidligere har haft VTE, anbefales profylakse med vægtdoseret terapeutisk LMH [69]. Kvinder med antitrombinmangel, der forud for graviditeten var i AK behandling (typisk DOAK eller VKA), skiftes ligeledes til terapeutisk dosis LMH. I den midterste del af graviditeten (omkring graviditetsuge 14 - 36) kan pt. antikoaguleres med VKA (se evt. side 53 under VKA-behandling). Derudover skal der gennem hele graviditeten foretages vurdering af behov for substitution med antitrombin for at opnå fuld effekt af LMH. Hos højrisiko gravide med antitrombinmangel og akut VTE gives LMH sammen med antitrombin, og der stiles mod et antitrombin-niveau på 0,80-1,0 int.enh./L [76-78]. Antitrombin niveauet måles før og ca. 20 minutter efter indgift [79].

Anti-Xa målinger ved antitrombinmangel er svært at rådgive om generelt, da man lokalt har forskellige metoder til anti-Xa målinger. Det kan her være nødvendigt at kontakte det lokale laboratorie. Monitorering af den gravide og evt. substitution med antitrombin bør håndteres på ekspertniveau.

Protein C- eller protein S-mangel

Flere retrospektive studier tyder på, at der er en yderligere let øget tromboserisiko under graviditet hos kvinder, der har protein C- eller protein S-mangel [68], [70]. Der foreligger ikke prospektive kliniske studier, som har evalueret effekten af at give profylaktisk LMH under graviditeten til kvinder med protein C- eller protein S-mangel uden tidligere VTE. Der er derfor ikke international konsensus om håndtering af dette, men nogle forfattere

vurderer, at disse kvinder har intermediær tromboseisiklo [67], [80]. På grund af øget tromboseisiklo anbefales tromboseprofylakse post partum til gravide kvinder, der har enten hereditær protein C- eller protein S-mangel. Behandlingsvarigheden post partum afhænger af øvrige risikofaktorer, jævnfør tabel 1, side 17-18.

Protein S falder fysiologisk under graviditeten. Der er ikke indikation for tromboseprofylakse, hvis niveauet svarer til niveauet under den normale graviditet [81].

2.3.3. Antifosfolipidantistoffer og antifosfolipidsyndrom

Antifosfolipidantistoffer (APAS) er en heterogen gruppe autoimmune antistoffer mod fosfolipid-bindende proteiner i cellemembranen. Antistofferne kan diagnosticeres ved tre forskellige laboratorieanalyser: Lupus antikoagulans (LA), β 2-glykoprotein-1-antistoffer af IgG eller IgM type, og cardiolipin antistoffer af IgG eller IgM type [82-84]. Diagnosen antifosfolipidsyndrom (APS) stilles, hvis patienten har haft idiopatisk venøs eller arteriel trombose og/eller gentagne spontane aborter i første trimester, intrauterin fosterdød, svær intrauterin væksthæmning og/eller svær præeklamsi; og hvis to blodprøver foretaget med mindst 12 ugers mellemrum viser tilstedeværelse af LA og/eller klinisk signifikant forhøjede værdier af β 2-glykoprotein-1-antistoffer af IgG eller IgM type og/eller cardiolipin antistoffer af IgG eller IgM typer [82], [85].

Mange af de kvinder, som har APS, og hvor den kliniske manifestation har været venøs trombose, er allerede før graviditeten i kontinuerlig antikoagulerende behandling, og denne behandling bør fortsætte med terapeutisk dosis LMH under graviditeten.

Ikke alle positive APAS-tests er klinisk relevante. Fortolkningen af den kliniske relevans bør inkludere en vurdering af type, isotype, persistens og antal af positive APAS-test. Cardiolipin-antistof eller β 2-glykoprotein 1-antistoffer (IgG og/eller IgM) i plasma anses for klinisk signifikante ved tilstedeværelse i en medium eller høj titer > 40 IU/L [86]. Der er insufficente data vedrørende den kliniske signifikans af cardiolipin-antistof eller β 2-glykoprotein-1-antistof IgG eller IgM i titre, som ligger over laboratoriets 99% percentil for analyserne, men < 40 IU/L. Trombose risikoen stiger generelt med stigende titer, og når flere antistoffer er forhøjet samtidigt, hvor patienter, der er trippel-positive, dvs. samtidigt positive for LA, cardiolipin antistoffer og β 2-glykoprotein-1 antistoffer, har den markant højeste risiko. En moderat risikoprofil defineres som negativ LA og moderat-høj titer cardiolipin antistof, eller β 2-glykoprotein-1 antistof IgG eller IgM > 40 IU/L. Negativ LA og lav titer cardiolipin antistoffer og β 2-glykoprotein-1 antistoffer IgG eller IgM < 40 IU/L defineres som lav risiko. Desuden har IgG isotypen af cardiolipin antistoffer og β 2-glykoprotein-1 antistoffer en bedre korrelation med APS-relaterede events sammenlignet med IgM isotyper [61], [87-89].

Mange af de kvinder, som har APS, og hvor den kliniske manifestation har været venøs trombose, er allerede før graviditeten i kontinuerlig antikoagulerende behandling, og denne behandling bør fortsætte med terapeutisk dosis LMH under graviditeten [90]. LMH gives i kombination med acetylsalicylsyre (ASA) 150 mg til natten fra erkendt graviditet til og med 6 uger post partum [91-92]. Post partum kan ASA dosering ændres til 75 mg dgl, da det efter fødslen alene er den antitrombotiske effekt, der efterspørges.

Hyppigheden af APS er under 1‰ i befolkningen. 2-5% af gravide har APAS uden at have kliniske symptomer. Blandt raske kvinder med tilfældigt påvist APAS, og som aldrig har haft tromboembolisk sygdom, medfører tilstedeværelse af antistofferne alene ikke indikation for tromboseprofylakse med LMH under graviditeten [90]. Det anbefales dog at behandle med ASA 150 mg dgl fra erkendt graviditet hos kvinder med APAS mhp. primær profylakse for obstetrisk APS, hvor ASA kan seponeres umiddelbart før fødslen [91], [93-97]. Hos kvinder med persisterende APAS, og som har haft placentamedierede graviditetskomplikationer, anbefales vægtbaseret profylakse med LMH og ASA 150 mg til natten fra erkendt graviditet [65], [91], [93]. I et studie af 101 graviditeter hos 87 kvinder med refraktært obstetrisk APS fandtes en signifikant højere rate af positivt graviditetsudkomme ved tillæg af hydroxychloroquine og en mindre frekvens af graviditetskomplikationer, særligt for gravide med SLE [98].

Med hensyn til fertilitetsbehandling og evt. tromboseprofylakse til kvinder med APS eller APAS se afsnit 2.2.1. side 22. Med hensyn til udredning for APS efter graviditetskomplikationer henvises til afsnit 5.7. side 56.

2.3.4. Forhøjet faktor VIII

Et vedvarende forhøjet niveau af faktor VIII hos ikke-gravide øger recidivrisikoen for VTE [99], og har også vist sig at øge risikoen for første gangs VTE [100]. Det vides ikke i dag, om gravide kvinder med et vedvarende forhøjet niveau af faktor VIII i lighed med ikke-gravide er i yderligere risiko under graviditeten for at udvikle tromboembolisk sygdom. Da målinger af FVIII ofte ikke er standardiserede ved niveauer > 1,5 IU/L, og der heller ikke foreligger studier, som har beskrevet profylaktisk behandling under graviditet af disse kvinder, anbefales det ikke at inkludere FVIII målinger ved trombofiliudredning af gravide, eller opstarte tromboseprofylakse med LMH til kvinder med forhøjet FVIII-niveauer under graviditet [101-102].

2.4. Hæmolytiske tilstande, herunder hæmoglobinopati

Hæmolytiske tilstande er en risikofaktor for både arterielle og venøse tromboser. Mekanismerne, hvorved hæmolytiske tilstande medfører øget risiko for trombose, er komplekse. Cirkulerende frit hæmoglobin i plasma binder sig til og opfanger frit nitrogenoxid, hvilket medfører vasokonstriktion, aktivering af trombocytter, endotheldysfunktion og dannelsen af neutrofile ekstracellulære traps (NETS) [103]. Antitrombotisk profylakse med LMH anbefales til alle indlagte ikke-gravide patienter med aktiv hæmolyse. Lav haptoglobin

er ikke i sig selv diagnostisk for hæmolyse, og giver ikke i sig selv indikation for tromboseprofylakse. Der er sparsomme data vedrørende effekten af tromboseprofylakse hos gravide med hæmolyse. Det anbefales dog at overveje LMH profylakse hos alle gravide med hæmolytiske tilstande under hele graviditeten og indtil 6 uger postpartum ved tilstedeværelse af øvrige risikofaktorer [104-105]. I denne sammenhæng kan det være en hjælp til beslutningen om tromboseprofylakse at foretage en trombofiliudredning, da dette kan skærpe indikationen for tromboseprofylakse under graviditet [106].

Thalassemia

Thalassemia er en medfødt hæmoglobinopati som medfører mikrocytær anæmi af varierende sværhedsgrad, og en hyperkoagulabel tilstand pga. interaktioner mellem prokoagulante erythrocyt-membranoverflader, trombocytter og beskadiget endothel. Særligt er kvinder med thalassemia intermedia, der ikke transfusionsbehandles, eller som er splenektomerede, i høj risiko for VTE under graviditet [107]. Hos gravide med ikke transfusionsafhængig thalassemia intermedia og tilstedeværelse af andre risikofaktorer må LMH profylakse overvejes fra erkendt graviditet [108], og indtil 6 uger postpartum. Hvis der ikke er øvrige risikofaktorer end thalassemia, anbefales LMH profylakse til 1 uge post partum ved vaginal fødsel, og til 6 uger post partum efter sectio.

Særligt er kvinder med thalassemia intermedia, der ikke transfusionsbehandles, eller som er splenektomerede, i høj risiko for VTE under graviditet.

Seglcelleanæmi

Seglcelleanæmi skyldes syntese af patologisk hæmoglobin S, som er associeret til rigide, tætte og dehydrerede erythrocytter. Kvinder med seglcelleanæmi har en ca. 5 x øget risiko for VTE under graviditet [109]. Det anbefales, at kvinder med seglcelleanæmi ved tilstedeværelse af andre risikofaktorer for VTE behandles med vægtbaseret profylaktisk LMH fra erkendt graviditet, og indtil 6 uger postpartum [110].

Anlægsbærere af seglcelleanæmi og personer med thalassemia minor har ikke øget risiko for VTE.

2.5. Øvrige patienter i kategorien "høj risiko"

Kvinder i høj risiko for VTE anbefales profylaktisk LMH fra erkendt graviditet til og med 6 uger post partum. En nyligt RCT har vist, at det ikke ændrer outcome eller tromboserisikoen at give højere profylaksedosis [111].

Vedrørende kvinder med mekanisk hjerteklap se afsnit 5.1. side 51.

3. Antitrombotisk behandling og monitorering

Forebyggende eller terapeutisk antitrombotisk behandling under graviditet eller post partum består primært af farmakologisk behandling med LMH og/eller behandling med kompressionsstrømper. Den forebyggende behandling bør iværksættes på baggrund af en individuel risikovurdering tidligt i graviditeten, ved tilkomst af komplikationer i graviditeten eller i relation til fødslen, ligesom den terapeutiske behandling bør påbegyndes ved stærk klinisk mistanke om eller diagnosticering af VTE.

3.1. Antikoagulerende præparater, herunder monitorering og evt. antidot

I dette afsnit om antitrombotisk behandling omtales brugen af ufraktioneret heparin (UFH), LMH, VKA, DOAK, trombocytfunctions hæmmere inkl. ASA og pentasakkarider. Derudover behandles monitorering og antidoter, samt antitrombotisk behandling ved heparininduceret trombocytopeni (HIT), eller ved udvikling af allergi overfor hepariner. Ofte bruges monoterapi til denne patientgruppe, men tostopbehandling (typisk LMH eller VKA og ASA) kan være indiceret. Brug af flere antikoagulantia øger blødningsrisikoen, herunder særligt for gastrointestinale og intracerebrale blødningskomplikationer. Ved behov for revertering af AK-behandling anbefales, at dette foregår i samråd med regional koagulationseksptise.

3.1.1. Ufraktionerede hepariner (UFH)

UFH blev tidligere anvendt til såvel tromboseprofylakse som initial behandling ved tromboembolisk sygdom. UFH er i dag erstattet af LMH grundet en ufordelagtig bivirkningsprofil med øget risiko for udvikling af HIT, osteoporose og allergiske reaktioner [112]. I Danmark bruges præparatet kun yderst sjældent under graviditet, hvorfor overvejelser om anvendelse under graviditet bør konfereres med koagulationseksptise.

3.1.2. Lavmolekylært heparin (LMH)

LMH er førstevalgspræparat til gravide, og er mindst lige så effektivt og mere sikkert end UFH. LMH er fremstillet af UFH ved en enzymatisk proces eller kemisk depolymerisation. Den antikoagulerende effekt er associeret til en unik pentasakkaridsekvens, der besidder en meget kraftig affinitet til antitrombin. Ved bindingen til antitrombin induceres en strukturel ændring af antitrombinmolekylet, således at antitrombins inhibering af Xa og trombin øges markant. Dog er kun en mindre del af kæderne i LMH lange nok til også at binde trombin. Derfor har LMH en kraftigere hæmning af Xa-aktiviteten i forhold til trombin-aktiviteten sammenlignet med UFH. LMH har ligeledes en mere specifik binding

til proteiner og celleoverflader, hvilket forklarer den reducerede risiko for blødningskomplikationer, HIT og osteoporose. Risikoen for blødningskomplikationer er dosisafhængig, og med hensyn til HIT og osteoporose også afhængig af behandlingsvarigheden [112]. LMH elimineres renalt, hvorfor risikoen for blødningskomplikationer stiger ved nyresvigt.

LMH administreres ved subkutan injektion. Plasmahalveringstiden er 1,5-3 timer for langkædede LMH (dalteparin og tinzaparin) og 3-4 timer for kortkædede LMH (enoxaparin). Biotilgængeligheden er ca. 90% og maksimal effekt opnås efter 4-6 timer. Distributionsvolumen for LMH er 3.1-5L, og anti-Xa aktiviteten er begrænset til det intravaskulære gebet [113]. LMH passerer ikke placenta og udskilles ikke i modermælk; brug af disse præparater er derfor sikker i forhold til fostret/barnet [114-117].

Antidot

Protaminsulfat kan anvendes i særlige tilfælde ved behov for akut revertering efter fødsel, eks. ved blødning i forbindelse med sectio eller bristninger, og efter konferering med koagulationseksperter. Protaminsulfat bør ikke anvendes under graviditet. Der henvises i øvrigt til DSTH's rapport "Perioperativ regulering af antitrombotisk behandling" [118].

3.1.2.1. Monitorering: Anti-Xa måling

Måling af anti-Xa anbefales ikke rutinemæssig til monitorering af LMH-behandling under graviditet. Undtagelsen er gravide med mekanisk hjerteklap, hvor det anbefales at monitorere med anti-Xa-målinger i perioder, hvor LMH benyttes som antikoagulerende behandling [65], [119-120], se afsnit 5.1. side 51. Derudover kan måling af anti-Xa være indiceret i særlige tilfælde til gravide i terapeutisk doseret LMH (eks. svært påvirket nyrefunktion med GFR < 30, antitrombin mangel, massive ødemer eller ekstrem adipositas med BMI > 40).

Analysen anti-Xa kvantiterer graden af anti-Xa hæmning i patientens plasma, og bruges som et indirekte mål for graden af heparinisering [65], [119-120]. Der findes forskellige analysemetoder til bestemmelse af anti-Xa-aktivitet, og disse metoder er ikke umiddelbart sammenlignelige, ligesom det terapeutiske interval for anti-Xa er forskelligt fra studie til studie. Den gyldne standard for anti-Xa måling er den kromogene metode [119]. I de publicerede studier er der ikke altid redegjort for den anvendte metode, og der er ikke konsensus om, hvor ofte der bør monitoreres, og hvilket anti-Xa niveau, der skal stiles mod. Ydermere øges de heparin-bindende proteiner FVIII og fibrinogen under graviditeten, hvilket gør analysesvaret usikkert, ligesom analysesvaret afhænger af metode og valg af maskinel. Der mangler studier, som korrelerer anti-Xa værdier med kliniske endpoints hos gravide – enten antitrombotisk effektivitet eller risiko for blødning [121-122].

Kun få studier giver anbefalinger omkring anti-Xa vejledt LMH-behandling. Hvis man anvender anti-Xa til monitorering, skal man derfor være opmærksom på, at evidensen for den kliniske effekt er sparsom, ligesom niveauet af anti-Xa ikke siger noget om blødningsrisikoen [121]. Endeligt er det en klinisk erfaring, at såfremt man vælger at lade LMH-behandlingen vejlede af anti-Xa-målinger, vil man ofte ende med at skulle give LMH i høje doser, herunder også terapeutisk doseret LMH i supra-fysiologiske doser. Dette har formentlig adskillige årsager, herunder ændret renal og hepatisk clearance, ændret

fordelingsvolumen, stigning i heparin-bindende proteiner, m.m. Af ovennævnte årsager anbefales anti-Xa ikke til rutinemæssig monitorering af LMH-behandling under graviditet [65], [120-121].

3.1.2.2. Kontrol af trombocytal og nyretal

Det anbefales at måle trombocytal og nyrefunktion (eGFR) inden opstart af LMH. For gravide, som behandles med LMH i terapeutiske doser, anbefales at kontrollere trombocytal og nyrefunktion (eGFR) i 3. trimester forud for planlægning af den antikoagulerende behandling omkring fødslen. For gravide i profylaktisk doseret LMH anbefales ikke rutinemæssig kontrol af nyrefunktion i graviditeten. Ligeledes anbefales ikke rutinemæssigt at måle trombocytallet under behandlingen med LMH for at screene for ITP, HIT eller andre sjældne erhvervede ikke-graviditets associerede årsager til trombocytopeni.

Incidensen af heparininduceret trombocytopeni (HIT) er 0,2-0,8% ved anvendelsen af LMH [123-124], og incidensen er formentlig endnu lavere hos gravide [125]. Gestationel trombocytopeni derimod optræder hos op mod 10% af alle gravide, mens trombocytallet hos 1% af gravide falder til mellem 80 -100 mia./L [126]. Immuntrombocytopeni (ITP) er den hyppigste årsag til trombocytal < 50 og optræder hos 0,1-0,4% af alle gravide [127]. Derudover ses trombocytopeni også som en komplikation til præeklampsii.

3.1.3. Vitamin K-antagonister (VKA)

VKA hæmmer syntesen af koagulationsfaktorerne II, VII, IX og X samt de antikoagulerende faktorer protein C og S. VKA passerer placentabarrieren, og giver således risiko for teratogenicitet samt risiko for intracerebrale blødninger hos fosteret, og maternel blødning under fødslen. VKA bør derfor kun anvendes på særlig indikation hos gravide [128-129]. Ved behandling i graviditetsuge 6-12 er der mindre end 5% risiko for nasal hypoplasi og chondrodystrofi, og en lille risiko for abnormiteter i centralnervesystemet uafhængigt af behandlingstidspunktet under graviditeten [130]. Derudover tyder studier på, at warfarin øger risikoen for abort i første trimester [131], samt risikoen for lavere føtal fødselsvægt [132-133]. Risikoen for teratogenicitet er dosisafhængig [134]. Nyere studier tyder på, at behandling med daglige doser af warfarin op til 5 mg dgl. giver ingen eller kun let øget risiko for føtale misdannelser [135]. Oftest vil den gravide dog have et større behov end 5 mg dgl. for at opretholde en værdi for International Normaliseret Ratio (INR) i det ønskede terapeutiske intervalområde.

Da warfarin passerer placenta, vil barnet også være antikoaguleret under warfarin-behandling. Det får betydning i de tilfælde, hvor spontan fødsel eller subakut forløsning finder sted, førend passende pausering med VKA. Forløsning ved sectio bør overvejes i disse tilfælde, ligesom instrumentel forløsning bør undgås. Skalp-elektrode kan evt. anvendes, mens skalp-pH bør undgås.

Warfarin passerer kun i beskeden grad over i modermælk, og kan således udmærket anvendes som tromboseprofylakse post partum [136]. Derimod er Phenprocoumon (Marcoumar) kontraindiceret til ammende pga. ophobning i modermælk.

Behandling med VKA opstartes med en forventet vedligeholdelsesdosering, og justeres afhængig af INR. Plasmahalveringstiden for warfarin er 1-2 døgn. Blødningsrisiko i forbindelse med operative procedurer er afhængig af INR-niveauet, og kirurgisk indgreb kan foretages ved INR på 1,5-3,0 afhængig af blødningsrisiko ved indgrebet.

Antidot

Ved behov for akut revertering af den antikoagulerende effekt anvendes vitamin K i en kombination med protrombinkomplekskoncentrat eller eventuelt frisk frosset plasma. Behandling med vitamin K er problematisk, idet effekten indtræder sent, og først slår fuldt igennem efter flere døgn. Behandling med vitamin K kan derfor vanskeliggøre genoptagelse af VKA efterfølgende. Vitamin K kan evt. anvendes i lav dosering, men generelt bør akut behandling foregå med protrombinkomplekskoncentrat eller frisk frosset plasma, hvis behandling med warfarin tænkes genoptaget hurtigt. Der henvises desuden til PRAB-Retningslinjen fra DSTH [28]. Generelt bør revertering af VKA foregå i et tæt samarbejde med regional koagulationsekspertise.

3.1.3.1. Monitorering: INR-måling

Ved behandling med VKA er der en snæver terapeutisk margin mellem den ønskede antitrombotiske effekt og blødningsrisiko. En effektiv og sikker behandling forudsætter derfor tæt monitorering af behandlingen.

Behandling med VKA monitoreres med INR, som er et mål for, hvor længe en blodprøve er om at koagulere i forhold til et normalområde, og udtrykker dermed intensiteten af behandlingen. Ved de fleste indikationer for behandling med VKA stiles efter et INR-niveau på 2,0-3,0. Et lidt højere niveau (2,5-3,5) anbefales hos kvinder med høj tromboserisiko f.eks. ved visse typer af mekaniske hjerteklapper. For stor tidsmæssig afstand mellem kontrol af INR-værdier øger risikoen for komplikationer, og for kort afstand øger risikoen for fejljusteringer (manglende steady-state). Ved behandlingsstart med VKA kontrolleres INR første gang efter 3 dage, og herefter hver anden dag, indtil terapeutisk niveau er nået, typisk inden for 1 uge. Når behandlingen har nået terapeutisk niveau, måles INR 1 gang ugentligt, indtil behandlingen er stabil. Herefter kan INR kontrolleres med 4-8 ugers mellemrum. Ved dosisændring kontrolleres INR tidligst efter 3-4 dage.

Der er stor biologisk variation på serielle INR-værdier fra patienter i steady-state antikoagulerende behandling [137-138]. Det indebærer, at der skal være ret store ændringer mellem to på hinanden følgende INR-værdier, før der er tale om betydelige ændringer, der bør medføre dosisændring. I praksis betyder det, at forskellen mellem to på hinanden målte INR-værdier skal være større end 0,7 ved et INR-niveau på 2,5, før det kan tolkes som en klinisk betydelig forskel [139].

Gravide, der er i hjemmestyret VKA-behandling, og som skal fortsætte med VKA under dele af graviditeten, kan fortsætte med hjemmemonitorering.

3.1.4. Acetylsalicylsyre (ASA)

Acetylsalicylsyre hæmmer enzymet cyclooxygenase-1 i trombocytten, hvorved produktion af tromboxan A2 hæmmes irreversibelt. ASA er et NSAID, der absorberes fra mavetarmkanalen og hurtigt hydrolyseres til salicylsyre, som nedbrydes og udskilles gennem nyrerne. ASA virker analgetisk, antiinflammatorisk og antipyretisk, og hæmmer blodpladernes aggregationsevne irreversibelt, dvs. hæmmer trombocytens funktion i hele dens levetid (7-10 dage). Normal trombocytfunktion kræver således ny produktion af trombocytter fra knoglemarven. Ved ophør af behandling med ASA frigives ca. 10% nye trombocytter fra knoglemarven pr. døgn således, at hovedparten af trombocytterne i løbet af 5-7 dage vil være nye og dermed funktionsdygtige. ASA passerer placentabarrieren, men kan anvendes i graviditeten på indikation, da der ikke er tungtvejende evidens for materielle eller føtale risici [140-142]. Dog påviser ASPRE studiet en marginalt højere risiko for PPH > 500 ml i magnylgruppen [143], hvorfor der ved behandling bør lægges en plan for opstart, pausering og seponering af ASA under graviditet. ASA udskilles i modermælk, hvilket dog er uden klinisk betydning ved de doser, der anvendes til gravide/ammende i Danmark.

Hvis behandlingen er opstartet pga. tidl. arteriel trombose, fortsættes ASA i dosering 75 mg under hele graviditeten og postpartum uden pause. Ved ammeophør kan kvinder overgå til sædvanlig trombocytfunctions hæmmer.

I fald behandlingen er opstartet mhp placenta modulerende effekt (typisk som forebyggelse af præeklamsi eller føtal væksthæmning) gives ASA i en dosering på 150 mg til natten [144], og behandlingen seponeres ved graviditetsuge 37+0, eller om muligt 3-5 dage før forventet fødsel/sectio ved forløsning før graviditetsuge 37. ASA kan opstartes fra graviditetsuge 10+0, dog helst før graviditetsuge 16, og senest graviditetsuge 20+0 for at have effekt.

Antidot

Der findes ingen antidot til ASA, da trombocytens aggregationsevne hæmmes irreversibelt, men ved blødning kan tranexamsyre, samt understøttende behandling med trombocyttransfusion anvendes. Ved svær blødning kontaktes regional koagulationsekspertise.

3.1.5. ADP-receptorhæmmere (øvrige trombocytfunctions hæmmere)

Behandling med clopidogrel, ticagrelor og prasugrel er kontraindiceret under graviditet og amning, og behandlingen skiftes derfor til ASA ved erkendt graviditet. Ved ammeophør kan kvinder overgå til sædvanlig trombocytfunctions hæmmer.

3.1.6. Pentasakkarider

Fondaparinux er et syntetisk pentasakkarid med indirekte faktor Xa hæmmende effekt via antitrombin. Fondaparinux har længere halveringstid (ca. 17 timer) end hepariner. Der foreligger ingen humane studier vedrørende effekten under graviditet, men mindre mængder passerer placenta [145]. Den kliniske betydning af dette er ukendt. På baggrund af kasuistiske meddelelser, retrospektive opgørelser og eksperimentelle dyrestudier under

graviditet antages fondaparinux ikke at øge risikoen for føtale malformationer [146-148]. Ved amning er det ikke sandsynligt, at barnet vil blive eksponeret for terapeutiske mængder af lægemidlet grundet den minimale orale bioavailabilitet. Præparatet er sjældent brugt i Danmark, men kan evt. anvendes ved allergi overfor hepariner.

3.1.7. Tromboseprofylakse ved heparininduceret trombocytopeni (HIT) eller allergi

Hvis kvinden udvikler HIT eller allergi overfor heparin kan nedenstående antitrombotiske præparater bruges efter specialistvurdering:

3.1.7.1. Fondaparinux (Arixtra®)

Fondaparinux er ikke et førstelinie valg som AK behandling til gravide, men kan anvendes med forsigtighed hos kvinder med HIT eller heparin allergi [149]. Ved profylakse dosering gives 2,5 mg s.c x 1 dgl. Ved terapeutisk behandling gives vægtbaseret dosis: < 50 kg: 5 mg x 1 dgl. s.c. 50-100 kg: 7,5 mg dgl. s.c. > 100 kg: 10 mg dgl. s.c.

Antidot

Der er ingen antidot, men ved ønske om revertering af behandlingseffekten kan frisk frosset plasma anvendes. Grundet den forventede halveringstid på 17 timer skønnes det rimeligt at pausere behandling med terapeutiske doser i 48 timer inden fødslen.

3.1.7.2. Argatroban (Novastan®)

Der er ikke humane studier, der understøtter brug af Argatroban under graviditet, hvorfor præparatet kun bør bruges i ganske særlige tilfælde, og efter konferering med koagulationseksperter. Præparatet er en syntetisk direkte og reversibel trombinhæmmer med en halveringstid på ca. 1 time. Behandlingen monitoreres med APTT-målinger. Doseringsforslag og targetområde for APTT fremgår af promedicin.dk. Omstilling til VKA kan vanskeliggøres, idet argatroban øger INR. Ved blødning under behandling med Argatroban bør lokal koagulationseksperter kontaktes.

Antidot

Der er ingen antidot, men ved blødning kan understøttende behandling med frisk frosset plasma anvendes.

3.1.8. Nyere antikoagulantia (DOAK)

Der er ikke god evidens for sikkerhed og risiko ved brug af direkte trombinhæmmere (f.eks. dabigatran) eller anti-Xa-hæmmere (f.eks. rivaroxaban, apixaban) under graviditet eller amning. Dyrestudier har vist reproduktiv toxicitet for dabigatran og rivaroxaban, og begge producenter fraråder brug af produktet under amning. I 2016 gennemgik en ekspertgruppe bestående af gynækologer og tromboosespecialister alle tilgængelige data om DOAK-anvendelse under graviditet og konkluderede, at DOAK-behandling under graviditet ikke synes at indebære en højere risiko for embryopatii sammenlignet med VKA-behandling

[150]. En utilsigtet anvendelse af DOAK i en kortere periode forud for erkendt graviditet indikerer ikke overvejelser om provokeret abort, men obstetrisk evaluering og tidlig føtal misdannelsesscanning anbefales [151]. Behandling med DOAK under graviditet og amning frarådes derfor [31], [152], og præparaterne omtales ikke yderligere i denne retningslinje.

3.2. Non-medikamentel profylakse og behandling

Kompressionsstrømper er ligesom fysisk aktivitet og optimal hydrering et centralt element i den non-medikamentelle VTE-profylakse og behandling. Ved nylig DVT anbefales elevation af det afficerede ben, tidlig mobilisering og støttestrømper på begge ben. Derudover er analgetika oftest indiceret. Hvis pt er ryger, anbefales ryggestop.

3.2.1. Kompressionsstrømper

Graduerede kompressionsstrømper øger tilbageløbet af blodet til hjertet fra de dybe vener i underekstremiteterne, og øger derved blodflowet, og kan herved forebygge DVT og post-trombotisk syndrom (PTS). De forskellige typer og kompressionsklasser af støttestrømper udøver en varierende grad af tryk på underekstremiteterne, men fælles er, at de alle applicerer et gradueret tryk, som er størst omkring ankelniveau. Kompressionsstrømper findes i hofte- og knælange typer, men der er ikke påvist forskel på den tromboseprofylaktiske effekt ved sammenligning mellem hofte- og knælange strømper [153]. Der er heller ikke vist bedre effekt ved brug af hofte- og knælange kompressionsstrømper på forekomsten af senere udvikling af PTS [154]. Da det er væsentligt mere acceptabelt, og compliance erfaringsmæssig er større ved brug af korte støttestrømper, anbefales derfor knælange støttestrømper klasse 2 eller 3 (ankeltryk henholdsvis 23-32 mmHg og 30-40 mmHg). Strømperne bruges på begge ben, og tages af om natten. Strømperne har en holdbarhed på et halvt år, hvorefter strømpen bør udskiftes.

Graduerede kompressionsstrømper kan i den akutte fase efter DVT lindre smerter og ødem, samt nedsætte risikoen for senere udvikling af PTS. Brug af støttestrømper anbefales sammen med AK-behandling, dvs. fra diagnosticering af DVT, og i mindst 6 måneder efter diagnosticering, oftest 3-6 mdr. post partum. Med hensyn til optimal varighed af brug af støttestrømper efter DVT konkluderede et Cochrane review fra 2017, at 2 års brug af kompressionsstrømper nedsætter risikoen for PTS [153].

Kompressionsstrømper klasse 2-3 er ligeledes en effektiv mekanisk DVT profylakse, og kan anvendes for at forebygge ødemer og øge blodcirkulationen perifert hos patienter med tidligere DVT, svære varicer eller trombofili, samt ved risikosituationer (graviditet, flyrejser, immobilisation m.m.). Derudover informeres patienten om vigtigheden i at være fysisk aktiv, velhydreret, og undgå immobilisering om muligt, herunder langvarigt stillesiddende arbejde.

Senkomplikationer efter DVT i form af PTS er hyppige, og 15-52 % af patienter med DVT udvikler PTS inden for 1-2 år efter symptomatisk DVT; alvorlige tilfælde ses hos 5-10 % af patienterne. Symptomer på PTS kan opstå måneder til år efter den aktuelle DVT, og giver hudforandringer, ødem, smerter og kroniske sår i det afficerede ben. Der foreligger ikke

kliniske studier af effekten af graderede kompressionsstrømper som PTS profylakse i forhold til VTE under graviditet. Men et Cochrane review, hvor den profylaktiske effekt af graderede kompressionsstrømper blev undersøgt hos ikke-gravide indlagte patienter, viste en klinisk signifikant risikoreduktion for forekomst af PTS (RR 0.62) [153], [155].

Ved kontraindikation mod farmakologisk profylakse kan kombinationsprofylakse med støttestrømper i kombination med intermittent pneumatic compression devices (IPC) benyttes. IPC er ikke almindeligt tilgængeligt på gynækologisk-obstetriske afdelinger, men benyttes på afdelinger med højrisiko ptt i intensiv regi.

Graderede kompressionsstrømper kan i den akutte fase efter DVT lindre smerter og ødem, samt nedsætte risikoen for senere udvikling af PTS.

3.3. Medikamentel profylakse og behandling

Profylaktisk og terapeutisk medicinsk behandling under graviditet udgøres alt overvejende af LMH. Nedenfor angives anbefalinger for LMH i profylaktisk og terapeutisk dosering. Da LMH doseres efter vægt, indledes afsnittet med overvejelser om, hvorvidt det er prægravid vægt, eller aktuelle vægt, doseringen bør baseres på.

3.3.1. Vægtjusteret dosering af lavmolekylært heparin

Der hersker ikke enighed om, hvilken vægt, der skal anvendes som grundlag for den blodfortyndende behandling under graviditet. Nogle steder benyttes prægravid vægt, mens andre benytter den aktuelle vægt.

Der er fordele og ulemper ved begge måder at vægtjustere behandling med LMH på:

a. **Dosering efter prægravid vægt:** Den præ-gravide vægt har sine begrænsninger: En normalvægtig gravid kvinde forventes at tage min. 12-15 kg på i løbet af graviditeten, hvoraf barn, placenta og fostervand vil udgøre omkring 6-7 kg ved terminen. Særligt i sidste halvdel af graviditeten vil en ikke uvæsentlig del af moderens kropsvægt, derfor udgøres af vægten af barnet, fostervand og placenta. Lavmolekylære hepariner passerer ikke placenta, og LMH vil ikke nå dette kompartment. Nogle gravide har dog en vægtøgning under graviditeten, der ligger betydeligt over det anbefalede. For disse gravide kan en LMH dosering, der er baseret på den prægravid vægt, forekomme at medføre en u hensigtsmæssig lav LMH dosering. I HighLow studiet var den forebyggende effekt af en profylaksedosis LMH (4500 IU tinzaparin eller 5000 IU dalteparin) baseret på prægravid vægt lige så effektiv som en (høj) intermediær dosis LMH til at forebygge DVT/LE under graviditeten, og profylaksedosis blev holdt uændret op til 100 kg [111].

Dette tyder derfor på, at en profylaksedosis, som er baseret på den prægravid vægt, er effektiv over et stort vægtspænd. Der er ikke i litteraturen evidens for absolutte vægtgrænser som baggrund for justering af dosering af LMH eller for dosisjustering ud fra forskellige grader af vægtøgning under graviditeten.

b. **Dosering efter den aktuelle vægt:** Som nævnt tilhører en betydelig del af moderens vægt i 3. trimester et andet kompartment. Dertil kommer, at væskeophobning ikke er ualmindeligt i sidste del af graviditeten. Ødemdannelse i sidste del af graviditeten må i vidt omfang antages af være extravaskulær og extracellulær. Tilstande som præeklamsi medfører ofte yderligere væskeophobning, og ændringer i fordelingsvolumen. Det er ikke klart, hvilken indflydelse denne væskeophobning har på fordelingsvolumen og effekten af LMH.

Det foreslås her, at det primært er den prægravid vægt, alternativt vægten ved første besøg i graviditeten (fx ved oprettelse af svangrepapirer ved egen læge), der danner grundlaget for den valgte LMH dosis under graviditet.

Der kan dog afviges fra dette efter individuel vurdering, herunder hensyntagen til stor vægtøgning eller særligt udtalte ødemer under graviditeten for at sikre optimal antikoagulerende effekt [149].

For behandling post partum anbefales det, at patientens aktuelle vægt benyttes, da vægten efter fødslen antages at afspejle en mere reel maternal kropsvægt.

Det foreslås, at det primært er den prægravid vægt, alternativt vægten ved første besøg i graviditeten (fx ved oprettelse af svangrepapirer ved egen læge), der danner grundlaget for den valgte LMH dosis under graviditet.

3.3.2. Profylaktisk behandling

Profylaktisk behandling med LMH er estimeret til at kunne nedbringe risikoen for VTE med 60-70% i en blandet medicinsk/kirurgisk patientgruppe, og det må antages, at risikoen for VTE i en gravid population ligeledes kan nedbringes med $\frac{2}{3}$ ved forebyggende behandling til relevante patientgrupper [156].

Indikationerne for tromboseprofylakse under graviditet og post partum fremgår af tabel 1, side 17-18.

Profylaktisk behandling med LMH kan gives i følgende doseringer som en standarddosis baseret på kvindens prægravid vægt [69]. For kvinder i antikoagulerende behandling ante partum anbefales, at der foreligger en individuel plan for dosering op til forventet fødselstidspunkt, pausering og genoptagelse af behandling i forbindelse med fødslen, samt for varigheden af behandlingen post partum.

TABEL 2 VÆGTBASERET DOSIS VED PROFYLAKTISK BEHANDLING MED LMH

| | |
|-------------|---|
| < 50 kg | 3.500 IE tinzaparin dgl/ 20 mg enoxaparin dgl/ 2.500 IE dalteparin dgl |
| 50-90 kg | 4.500 IE tinzaparin dgl/ 40 mg enoxaparin dgl/ 5.000 IE dalteparin dgl |
| 91-130 kg | 8.000 IE tinzaparin dgl/ 60 mg enoxaparin dgl/ 7.500 IE dalteparin dgl |
| 131-170 kg | 10.000 IE tinzaparin dgl/ 80 mg enoxaparin dgl/ 10.000 IE dalteparin dgl |
| Over 170 kg | 12.000 IE tinzaparin dgl/ 100 mg enoxaparin dgl/ 12.500 IE dalteparin dgl |

IE: Internationale Enheder.

3.3.3. Terapeutisk behandling

I tabel 3 er anført de anbefalede doser baseret på kvindens aktuelle vægt ved opstart af behandling med LMH med de tilgængelige præparater i Danmark. LMH dosisjusteres ikke rutinemæssigt yderligere, når behandlingen er påbegyndt. Her gælder de samme overvejelser omkring prægravid versus aktuel vægt som anført ovenfor under profylaktisk behandling, se afsnit 3.3.1. side 36.

LMH dosisjusteres ikke rutinemæssigt yderligere, når behandlingen er påbegyndt.

TABEL 3 DOSIS VED TERAPEUTISK BEHANDLING AF VTE MED LMH

| | |
|------------|--|
| Tinzaparin | 175 IE/kg legemsvægt x 1 dgl, ingen max. dosis |
| Enoxaparin | 1 mg/kg legemsvægt x 2 dgl, max. 180 mg/døgn |
| Dalteparin | 200 IE/kg legemsvægt fordelt på 1-2 doser/døgn, max. 18.000 IE /døgn |

IE: Internationale Enheder.

Behandling med LMH fortsættes resten af graviditeten. Der har været tradition for at dele døgndosis til dosering 2 x dagligt frem for 1 x dagligt op mod terminen, men der er ikke evidens for, at dette giver et bedre outcome [157]. Der er teoretiske fordele omkring pausering af LMH op til vaginal fødsel, ligesom dosering 2 x dagligt vil give mindre udsving mellem min. og maks. cirkulerende koncentration, og dermed undgå for høje peakværdier ved fødslen. For deling af dosis til 2 doseringer dagligt taler en mulig mindsket blødningsrisiko ved at have et mindre udsving i LMH koncentrationen. I tilfælde af nylig DVT, hvor patienten skønnes at være i en udtalt trombosen fase, foreslår nogle at dele dosis i to [5]. Uanset om døgndosis gives som én dosis eller som 2-delt dosering, så skal der være minimum 20 timers pause fra sidste injektion af LMH til regional analgesi eller anæstesi (epidural/spinal) kan anlægges (se afsnit 6.1. side 58 ang. neuroaxial blokade).

For kvinder i antikoagulerende behandling i terapeutisk dosering ante partum anbefales, at der foreligger en individuel plan for dosering op til forventet fødselstidspunkt, pause- ring og genoptagelse af behandling i forbindelse med fødslen, samt for varigheden af behandlingen post partum.

3.3.4. Kvinder i prægravid antikoagulerende behandling

En særlig patientgruppe udgør kvinder, der allerede før graviditeten er i antikoagulerende behandling. For denne patientgruppe er tromboserisikoen allerede før graviditeten skønnet så stor, at patienten er i vedvarende profylaktisk AK-behandling med DOAK eller VKA. Det vil typisk dreje sig om patienter med gentagne tilfælde af VTE, svær trombofili eller kunstige hjerteklapper. Graviditeten medfører som bekendt i sig selv en øget risiko for VTE, hvorfor patienter i den fertile alder informeres om omstilling til LMH i terapeutisk dosering ved erkendt graviditet.

Efter fødslen kan behandlingen omstilles til VKA, eller alternativt kan pt. fortsætte med LMH i terapeutisk dosering til amme ophør, hvor sædvanligt DOAK præparat kan genoptages.

3.3.5. Akut trombolysesebehandling

Behandling med trombolysese har til hensigt at opløse blodproppen medicinsk. Indikationen for trombolysesebehandling er den sammen som hos ikke gravide, og kan være relevant i helt særlige tilfælde med svært påvirket patient ved f.eks. LE med kredsløbspåvirkning eller akut stroke. Trombolysesebehandling er dog også for denne patientgruppe forbundet med stor bekymring for den materielle og føtale blødningsrisiko inklusiv risiko for placentalsøning, spontan abort og post partum blødning. Erfaring med trombolysesebehandling af gravide er begrænset, og der er ikke publiceret større studier til afklaring af effekt og sikkerhed. I en litteraturgennemgang af 172 kvinder med graviditetsrelateret trombolysesebehandlet trombose fandtes en risiko for maternel død og hæmoragi på hhv. 1,2% og 8%, og føtal død på 5,8%. Blødningsrisikoen på 8% fandtes primært at være vaginalt [158]. Et review af nyere dato, hvor der tages forbehold for heterogeniteten af anvendt trombolysika, fandt blandt 141 gravide kvinder en maternel dødelighed på 2,8%, større og moderate/milde blødninger på hhv. 8,5% og 9,2%, tre dødfødsler (2,1%) samt 6,4% aborter, og en forekomst af præterm fødsler på 9,9% [159]. På grund af en høj molekylvægt menes trombolysika ikke at passere placenta [160-161].

Trombolyse anvendes oftest systemisk, men endovaskulær trombolyse skal altid overvejes, særligt hos kvinder med en øget blødningsrisiko [162-163]. Behandling med trombolyse er en behandling, der kun bør gives efter meget nøje overvejelser og med største forsigtighed [84]. Hvis den gravide opfylder indikationen for trombolysebehandling, bør behandlingsstrategien altid, såfremt der er tid hertil, gennemføres efter tværfaglig konference mellem obstetriker, thoraxkirurg, kardiolog og i samråd med patienten. Der henvises til Dansk Cardiologisk Selskabs behandlingsvejledning vedrørende trombolysebehandling af højrisiko patienter med kredsløbspåvirkning [164].

3.3.6. Trombektomi hos gravide med apoplexi eller lungeemboli

Trombektomi bør overvejes ved svært påvirket patient, hvor trombolyse ikke er muligt eller kontraindiceret, og udføres typisk ved apoplexi eller svært kredsløbspåvirket patient med LE. Ved trombektomi føres et kateter gennem en arterie eller vene til embolus. Gennem kateteret kan man indføre andre instrumenter og enten fjerne eller opløse blodproppen.

Trombektomi udføres, når blodproppen enten opdages for sent eller er for stor til, at trombolyse vil være virkningsfuld. Trombektomi foretages yderst sjældent hos gravide, og konfereres med invasivt center.

3.3.7. Trombofiliudredning efter VTE under graviditeten

Selvom behandlingen af VTE under graviditet ikke afhænger af en eventuel samtidig trombofili, anbefales trombofiliudredning 3 mdr. postpartum. Der henvises til DSTH's retningslinje "Retningslinje om udredning for trombofili", der også adresserer mere sjældne trombofilier [61].

Hos gravide med tromboser med usædvanlig lokalisation uden oplagt forklaring (eks. sinusvenetrombose, portal vene trombose, Budd-Chiari syndrom, mesenterial- eller miltvenetrombose) anbefales desuden at teste for kronisk myeloproliferativ neoplasme (MPN) med genetisk panel (JAK2, CALR, MPL), og flow cytometrisk test for paroxystisk nokturn hægoglobinuri (PNH) ved tilstedeværelse af cytopeni eller tegn til hæmolyse i blodprøver. PNH og MPN er erhvervede klonale sygdomme, der øger risikoen for VTE. Sygdommene kan debutere med venøse tromboser i splanchnikus gebetet eller CNS.

3.3.8. Trombofiliudredning efter alvorlige graviditetskomplikationer eller gentagne graviditetstab (abortus habitualis)

Placentamedierede graviditetskomplikationer (svær præeklampsi, svær intrauterin væksthæmning intrauterin fosterdød og habituel abort) er forbundet med betydelig maternal og føtal morbiditet og mortalitet, og medfører ofte en stor psykologisk belastning. Komplikationerne er relativt hyppige, og forekommer i omkring 10% af alle graviditeter. Kvinder med placentamedierede graviditetskomplikationer har ligeledes højere risiko for udvikling af komplikationer i efterfølgende graviditet, og en øget risiko for kardiovaskulær sygdom senere i livet [165].

Data hovedsageligt fra retrospektive kohorter og case-kontrolundersøgelser har vist, at arvelige trombofilier ikke kun er forbundet med VTE, men også i en vis grad med dårligt graviditetsudkomme [166]. De første rapporter om dette angav, at så mange som 65% af kvinderne med præeklampsi, uventet dødfødsel, placentaløsning eller føtal væksthæmning havde en form for trombofili [167]. På trods af en vis association mellem hyperkoagulabilitet og dårligt graviditetsudkomme er korrelationen mellem placenta-medierede komplikationer og arvelig trombofili omdiskuteret, da nyere data, herunder fra prospektive undersøgelser, har vist en mere beskedne sammenhæng. Det skyldes formentligt, at dårligt graviditetsudkomme forekommer hyppigt og kan tilskrives multifaktorielle faktorer, der involverer både genetiske, fysiologiske og miljømæssige forhold. Da den samlede effekt af arvelige trombofilier på dårligt graviditetsudkomme er beskedne, tyder det på, at arvelige trombofiliers virkning sandsynligvis er medvirkende snarere end primær årsag. Dette afspejles også af, at hovedparten af kvinder med trombofili gennemgår en fuldstændigt normal og ukompliceret graviditet og fødsel [168]. Dette understøttes af histologiske undersøgelser af placenta, hvor der er fundet de samme histologiske fund ved intrauterin væksthæmning hos kvinder med såvel som uden trombofili [169].

Arvelige trombofilier har også været forbundet med fertilitetsproblemer og implantationssvigt, omend der ikke er evidens for dette [170]. Der er derfor aktuelt ikke evidens for at undersøge denne patientgruppe for arvelig trombofili [171].

Anderledes forholder det sig for kvinder med erhvervet trombofili, hvor flere studier har vist en øget risiko for intrauterin fosterdød, præeklampsi, intrauterin væksthæmning og præterm fødsel hos kvinder med APAS. Ved APS ses en op til 54.5% risiko for udvikling af placenta-medierede komplikationer, hvor risikoen afhænger dels af typen af antifosfolipidantistoffer, dels af antallet af tilstedeværende antifosfolipidantistoffer [172]. På trods af LMH og ASA som standardregime har denne patientgruppe en øget risiko for placenta-medierede komplikationer på ca. 20-30%, omend graviditetsudkommet forbedres for ca. 70-80% af disse patienter ved behandling [173-175]. Profylakse med LMH + lavdosis ASA til denne patientgruppe fra erkendt graviditet er vist at nedsætte risikoen for både obstetriske komplikationer, såvel som arterielle og venøse tromboser. Derudover har mindre, randomiserede studier vist, at kvinder med habituel abort i første trimester og tilstedeværelse af antifosfolipidantistoffer havde gavnlig effekt af ASA og LMH i profylaksedosis målt på øget chance for positivt graviditetsudkomme, se afsnit 2.3.3. om APS side 26.

Konkluderende anbefales det alene at udrede for APAS (erhvervet trombofili) hos kvinder, der har haft placenta-medierede graviditetskomplikationer, da dette ved positivt fund medfører anbefalinger om profylakse med LMH og ASA under graviditet. Derimod er der ikke evidens for at udrede for arvelig trombofili hos denne patientgruppe, ligesom det ikke har behandlingsmæssige konsekvenser [171], [176]. Trombofiliudredning anbefales foretaget min. 3 mdr. postpartum.

4. Udredning af venøs tromboembolisk sygdom

Forekomsten af VTE er forøget 6 gange under graviditet og opstår med en hyppighed på ca. 1/1000 graviditeter, og er fordelt med ca. halvdelen under graviditet og halvdelen post partum. Under graviditeten opstår mere end halvdelen af alle VTE-tilfælde i løbet af første og andet trimester, hvorfor tidlig start på profylakse er vigtig, når denne er indiceret [177-178]. I praksis betyder dette, at LMH ved indikation opstartes fra erkendt graviditet.

Symptomerne på DVT minder meget om de almindeligt forekommende graviditetsgener, hvilket øger risikoen for mistolkning, samt forsinket diagnosticering og start af behandling. Undersøgelser har vist, at 70% til 90% af dybe venøse tromboser blandt gravide er lokaliseret i venstre underkøben på grund af kompression af den venstre vena iliaca [11], [178-181]. Derudover ses tromben hyppigere mere centralt i de iliofemorale vener, hvilket kan give diagnostiske udfordringer [3], [182-183]. Hos ikke-gravide er risikoen for komplicerende LE større jo mere proximalt tromben er placeret, hvilket må formodes også at gøre sig gældende hos gravide. I relation til graviditet angives risikoen for LE dog størst post partum [3], [184] formentlig udløst af skader på bækkenets kar, den pludselige stigning i cardiac output, og tilbageløb fra vena cava inferior umiddelbart efter fødslen [31].

Da symptomerne på DVT er mere uspecifikke under graviditeten, bekræftes diagnosen kun hos 10% af gravide henvist med klinisk mistanke i forhold til 25% blandt henviste ikke-gravide. I en amerikansk undersøgelse af 194 gravide henvist med mistanke om DVT diagnosticeredes tilstanden med kompressionsultralyd hos 17 af disse kvinder. De kvinder, der havde den højeste risiko for at få diagnosticeret DVT, var gravide i første trimester med symptomer fra venstre underkøben med en omfangsforøgelse af benet på mere end 2 cm [185].

Hvad angår udredning af LE hos gravide, varierer de nuværende retningslinjer en del på grund af manglende eller svag evidens [65], [186-187]. På grund af de potentielt alvorlige konsekvenser for den gravide såvel som for fosteret er tærsklen for at iværksætte udredning for LE hos gravide lav. Prævalensen af LE blandt gravide, der er mistænkt for at have LE, er relativt lav på 2-7% [188-189]; dette til sammenligning med en prævalens på op til 20% i en ikke-gravid population [190-191]. Dette skyldes formentlig en kombination af en lav udredningstærskel, de graviditetsbetingede fysiologiske ændringer, og den tidligere mere tvivlsomme anvendelse af D-dimer, samt ikke tilstrækkeligt validerede kliniske beslutningsstøtteværktøjer. To studier har afprøvet validiteten af udredningsalgoritmer tilegnet gravide mistænkt for LE [192-193]. I disse studier (CT-PE pregnancy og ARTEMIS) anvendtes to forskellige prætest scoremodeller (den graviditetstilpassede Genova (PAG) score og den graviditetstilpassede YEARS model), som begge ikke tidligere havde været valideret til gravide kvinder. ARTEMIS modellen har efterfølgende undergået ekstern validering i CT-PE populationen, og således er anvendeligheden afprøvet i anden kohorte [194]. Et retrospektivt

studie har dog efterfølgende, ved anvendelse af billeddiagnostik, sæt tvivl om anvendeligheden af de graviditetstilpassede algoritmer [195], og yderligere validering pågår.

4.1. Prætest sandsynlighed (risikostratificering)

Som udgangspunkt skal gravide risikostratificeres, udredes og behandles som ikke-gravide [164]. Som led i en risikovurdering og -stratificering ved mistænkt VTE anbefales, at der foretages en prætest sandsynlighedsvurdering også med inddragelse af Well's score [196-197]. Ud over de sædvanlige risikofaktorer inddrages fund af eksempelvis kendt trombofili, alder > 35 år, svær overvægt, forudgående IVF-behandling og evt. comorbiditet, som sammenholdes med evt. oplagte kliniske tegn på hhv. DVT (hævet ømt ben) og/eller LE (dyspnø, takykardi, vigende blodtryk og evt. hæmoptyse). Ved klinisk mistanke om LE med kredsløbskollaps anbefales udredningsalgoritme som anført i figur 1, side 45. Ved mistanke om LE uden umiddelbart truende kredsløbspåvirkning, foretages en mere trinvis udredning primært med kompressionsultralyd af underkøben, hvor fundet af DVT sandsynliggør, at der er samtidig LE. Ved negativ UL-undersøgelse af underkøben, men fortsat klinisk mistanke om LE inddrages yderligere radiologi efter udredningsalgoritme som anført i figur 2, side 46. Anvendelsen af D-dimer ved klinisk lav/intermediær prætest sandsynlighed for LE anbefales anvendt med forbehold for den graviditetsbetingede lavere prædiktive værdi [187], [198]. Ved lav D-dimer, og samtidig lav klinisk mistanke om VTE, kan man dog ofte afstå fra videre udredning.

4.2. D-dimer

D-dimer er et specifikt nedbrydningsprodukt af krydsbundet fibrin, og ses øget ved venøs trombose eller emboli, eller dannelsen af mikroagler. D-dimer anvendes primært ved mistanke om venøs trombose eller emboli. Gravide har fysiologisk et bredt normalområde og et højere fibrin D-dimer niveau end ikke-gravide, og værdien stiger med gestationsalderen til et maksimum omkring terminen, hvor der kan ses særdeles høje værdier [18], [81]. Disse forhold gør D-dimer vanskelig at bruge hos gravide. Derudover ses høje værdier efter fødsel, kirurgi, traume, infektion og cancer. D-dimer falder ganske lidt under heparinbehandling, og er som regel normaliseret efter 3 måneder. Nogle studier tyder også på, at forhøjet D-dimer efter ophør med antikoagulationsbehandling er associeret med øget recidivfrekvens [199].

Chan et al fandt, at en højere cut-off værdi kan anvendes til gravide uden, at det compromitterer sensitivitet og specificitet [200]. En senere metaanalyse af Bellesin et al konkluderer ligeledes, at en fysiologisk normal D-dimer hos gravide kvinder med lav/intermediær risiko for VTE kan bruges til at udelukke VTE uden radiologisk udredning [201]. D-dimer kan således anvendes som hos ikke-gravide, og kan bidrage til at udelukke VTE, hvis der er lav klinisk mistanke. Omvendt foreligger der flere kasuistikker med en negativ D-dimer og samtidig forekomst af VTE under graviditet [17], [19].

Konkluderende bør en høj klinisk risikovurdering for VTE altid resultere i radiologisk udredning for VTE hos gravide, mens en lav D-dimer, og samtidig lav klinisk mistanke taler imod VTE, og man kan ofte afstå fra videre udredning.

4.3. Dyb venøs trombose (DVT)

Tilstanden dækker over venøs trombose af de dybe vener i underekstremiteterne og i det lille bækken. Det er den hyppigste venøse tromboemboliske komplikation under graviditet, fødsel og barsel, og forekomsten af DVT i forhold til LE er 3:1 [184]. Diagnostisering af graviditetsrelateret DVT er vigtig, da der er risiko for progression til LE. De hyppigste symptomer er hævelse, rødme og smerter i læggen eller i hele benet. Klinisk mistanke indbefatter omfangsførogelse af det inddragede ben, varme, rødme og ømhed af de dybe vener. Ved høj klinisk mistanke om DVT opstartes terapeutisk LMH samt udredning for VTE. D-dimers diagnostiske anvendelighed under graviditet er nævnt ovenfor, hvor en normalværdi kan overvejes inddraget til at udelukke DVT, hvis der er lav klinisk mistanke. Ved stærk mistanke om DVT bør kvinden sættes i behandling med LMH i terapeutisk dosering. Kompressionsultralyd med Doppler er i dag den foretrukne billeddiagnostiske modalitet, da undersøgelsen er nem at gennemføre, og har høj sensitivitet (97%) og specificitet (94%) i baggrundsbefolkningen [202]. Dog kan undersøgelsen af de dybe bækkenvener være kompromitteret på grund af størrelsen af uterus og fosterets lejrning. Kompressionsultralyd kombineret med Valsalvas manøvre kan i disse tilfælde øge sensitiviteten [203], men ellers kan magnetisk resonans scanning (MR-scanning) af det lille bækken overvejes, omend der er begrænset tilgængelighed i Danmark [204-206]. Overvejelser omkring endovaskulær trombolysse til patienter med massive ileofemorale venetromboser for at mindske risikoen for posttrombotisk syndrom må altid konfereres med udøvende danske centre, da fordelene ved denne behandling nøje skal sammenholdes med den materielle og føtale blødningsrisiko (se afsnit 3.3.5. side 39). Ved fortsat høj klinisk mistanke om DVT og negativ Doppler ultralyd anbefales det at gentage undersøgelsen efter en uge under terapeutisk doseret LMH (Figur 3, side 46).

4.4. Lungeemboli (LE)

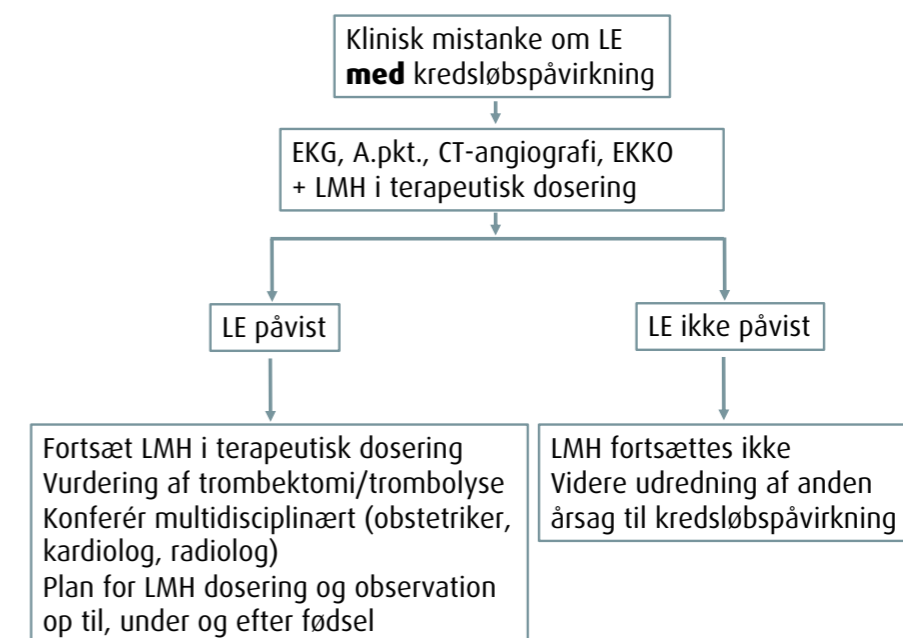
Lungeemboli er en relativ sjælden tilstand hos gravide, men er i enkelte tilfælde letal, og er ansvarlig for ca. 10% af graviditetsrelateret maternel død [207]. Sygdommen kan manifestere sig som små asymptomatiske embolier i det perifere lungevæv til større saddelembolier i truncus pulmonalis. De hyppigste symptomer er sinustakykardi, åndenød, respirationssynkroner smerter, hoste og hæmoptyse. Udtalte brystmerter og kredsløbskollaps ses ved store centrale lungeembolier [164].

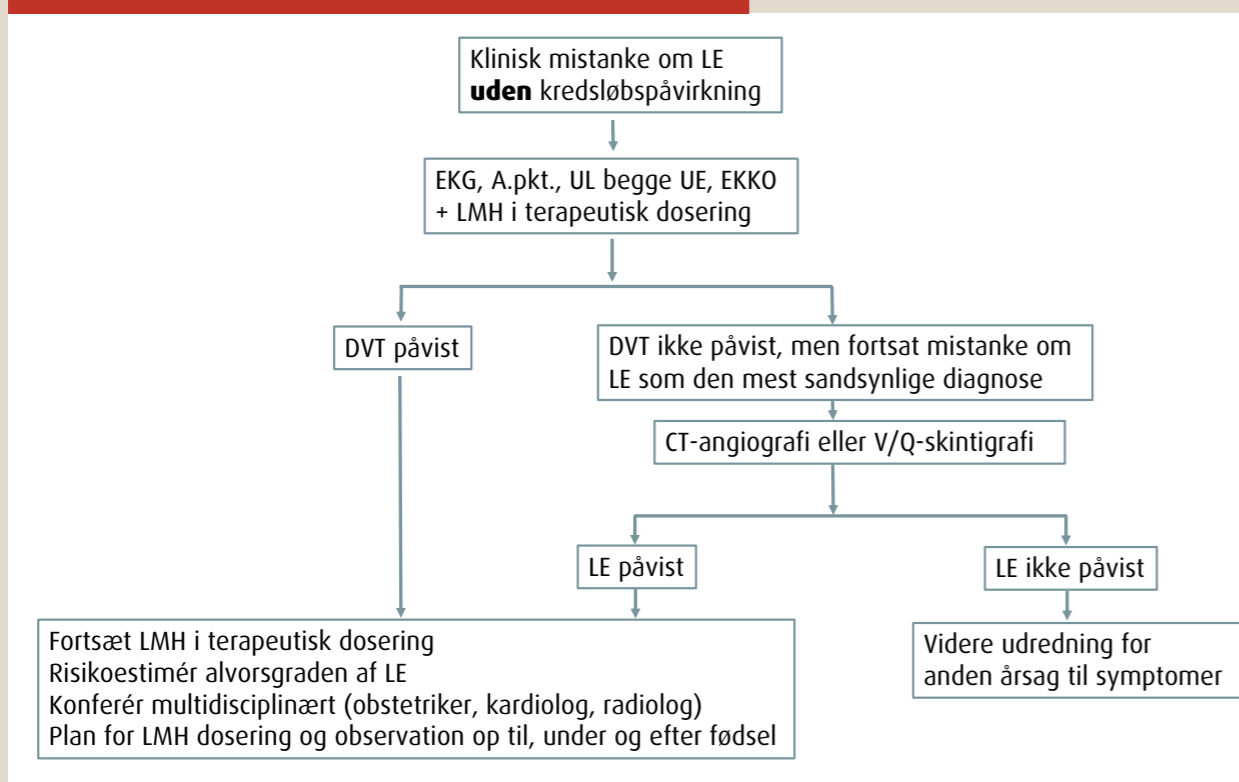
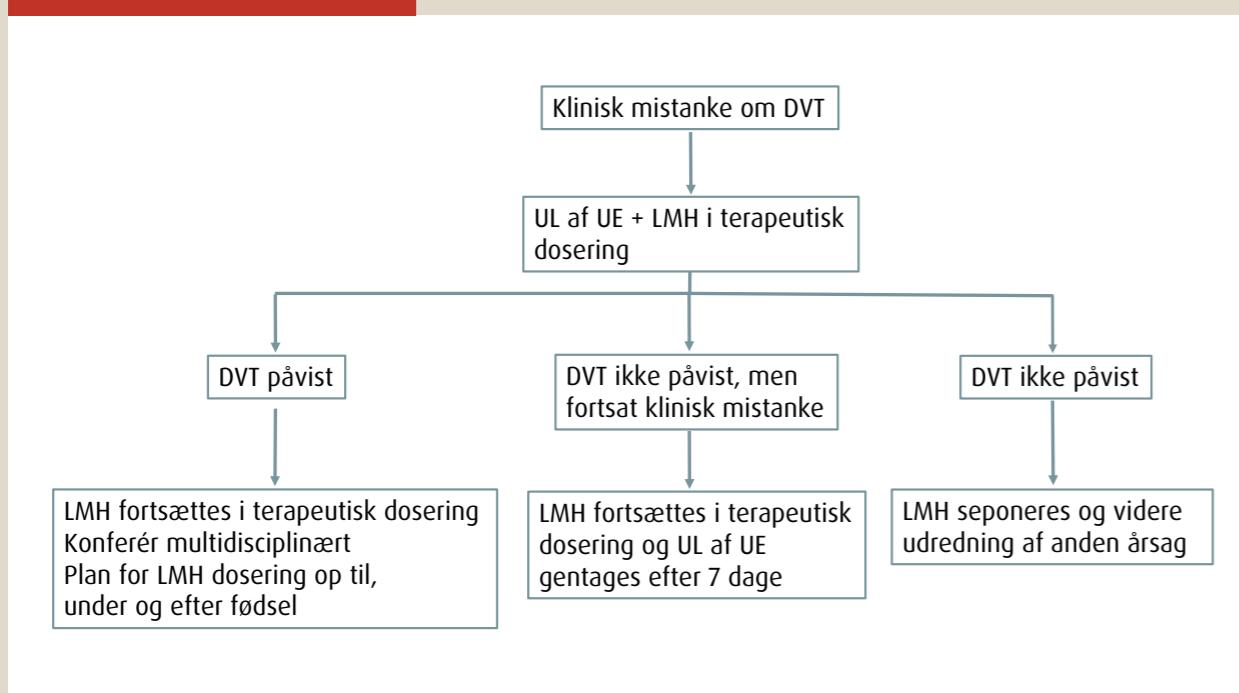
Hos den klinisk svært påvirkede patient anvendes ekkokardiografi til at vurdere den hæmodynamiske belastning af højre ventrikel med fund af evt. dilateret, trykbelastet højre ventrikel, diastolisk impression af ventrikelseptum (D-formet venstre ventrikel i parasternalt tværsnit) samt evt. påvisning af forhøjet pulmonaltryk og højre ventrikelsvigt [69] (figur 1 side 45). En normal ekkokardiografisk undersøgelse udelukker imidlertid ikke en klinisk betydende LE hos en hæmodynamisk stabil patient. I den akutte fase anvendes ekkokardiografi i risikostratificeringen af patienten, og som et vigtigt beslutningsstøtteværktøj ved vurderingen af, om der er indikation for trombolyssebehandling, ligesom en ekkokardiografisk undersøgelse kan indgå ved differentialdiagnostiske overvejelser [196]. Det bør desuden vurderes ved kardiolog, hvorvidt den umiddelbare opfølgning af den gravide med påvist LE skal foregå på et kardiologisk afsnit med monitoreringsmuligheder, og i givet fald hvor længe, ligesom kardiologiske betragtninger bør medinddrages, hvis fødslen skønnes

nært forestående. Ved hæmodynamisk betydende LE med truende cirkulatorisk kollaps skal trombolyssebehandling altid overvejes (se afsnit 3.3.5. side 39), ligesom mulig akut kirurgisk trombektomi eller endovaskulær trombolysse kan være indiceret, og konfereres med højt specialiseret center.

Ved lette symptomer på LE foretages indledningsvis EKG og arteriepunktur. Ved EKG vurdering understøtter sinustakykardi, højresidigt grenblok eller aksedeviation diagnosen, men fundene kan være yderst diskrete. Nedsat ilt saturation, hypoxæmi og hypokapni understøtter mistanken om LE. Ultralyd med Doppler af underekstremiteter bør foretages med henblik på asymptomatisk DVT som årsag til LE. Diagnosen LE bekræftes bedst med CT-angiografi af lungearterierne (CT lungeemboli protokol). Lungeperforations- og ventilationsskintigrafi (V/Q-skintigrafi) kan anvendes, hvor der i tilfælde af LE vil optræde områder i lungevævet med ventilation uden samtidig perfusion [14], [69]. Hvis alle oplysninger ikke er givet ud fra en CT-angiografi af lungearterierne, kan der suppleres med røntgen af thorax. Det anbefales, at der altid udføres en ekkokardiografi inden udskrivelsen ved konstateret LE, eller at denne planlægges udført i ambulans regi inden forventet fødsel. Ligeledes bør patienten evalueres og risikostratificeres kardiologisk efter gældende retningslinjer med henblik på langtidsopfølgning, og behovet for evt. gentagelse af ekkokardiografi [196].

FIGUR 1 UDREDNING FOR LE MED KREDSLØBSPÅVIRKNING



FIGUR 2 UDREDNING FOR LE UDEN KREDSLØBSPÅVIRKNING**FIGUR 3 UDREDNING FOR DVT**

4.5. Cerebral venetrombose

Venøs trombose af de cerebrale vener inkl. sinusvenesystemet er en sjælden, men alvorlig tilstand, der optræder graviditetsrelateret med en forekomst på 0,01-0,04%, og som i svære tilfælde kan medføre invaliditet eller død [208]. Tilstanden ses oftest umiddelbart post partum, hvor infektion og dehydrering kan være medvirkende faktorer til udvikling af sygdommen. Andre risikofaktorer er sectio, anæmi, trombofili, arteriel hypertension og kronisk myeloproliferativ neoplasme [209-210]. De væsentligste symptomer er akut indsættende hovedpine, kramper, nedsat bevidsthedsniveau, kvalme og opkastning, lysfølsomhed samt hemiparese. De neurologiske udfald vil afhænge af, hvilke områder af hjernen, der er involveret. CT- og MR-skanning af cerebrum er som udgangspunkt ligeværdige modaliteter til påvisning af cerebral venetrombose [211]. CT-skanning kan foretages som den første undersøgelse, hvis patienten præsenterer sig med uspecifikke symptomer. Men ved klinisk begrundet mistanke om cerebral venetrombose, anbefales MR skanning af cerebrum med venografi som førstevalg til den gravide i andet og tredje semester, primært for at undgå ioniseret stråling ved CT, men også fordi MR er bedre til at visualisere parenkymatøse læsioner og cerebralt ødem som komplikation til trombose [212-213]. Ved kontraindikationer for MR-skanning foretages CT-skanning af cerebrum inkl. venografi med i.v. kontrast (CT-venografi). Både MR- og CT-kontrast bør kun gives på vital indikation.

4.6. Vena jugularis interna trombose

VTE i overekstremiteten er oftest udløst af intravenøse katetre som longline, CVK etc. Derudover ses en øget risiko for tromber i venstre vena jugularis interna tidligt i graviditeten i forbindelse med in vitro fertilitetsbehandling (IVF) og ovarie hyperstimulationssyndrom (OHSS). Baggrunden for denne lokalisation er ukendt, men tilskrives blandt flere mulige faktorer venekompression fra rudimentære bracialcyster som følge af IVF-behandlingen [214]. Desuden er vena jugularis interna oftest smallere på venstre side, og karret har et mere retvinklet indløb i vena subclavia. En anden mulig forklaring på den øgede forekomst af vena jugularis tromboser ved OHSS baserer sig på den høje østrogenkoncentration i lymfedrænen fra abdomen via ductus thoracicus, der udmunder i netop vena subclavia, og dermed lokalt giver en øget prokoagulant tilstand. OHSS øger i sig selv VTE-risikoen, da det er en tilstand med hæmokoncetrering, trombocytose, og en generel hyperkoagulabel tilstand med høj hæmatokrit, øget niveau af koagulationsfaktorer og nedsat koncentration af antikoagulanter.

Unilateral hævelse og smerter på halsen hos gravide kvinder bør føre til klinisk undersøgelse og videre udredning på indikation. Den kliniske mistanke styrkes ved varme, rødme, hævelse og ømhed af det involverede område på halsen. Kompressionsultralyd med Doppler af halskarrene er den foretrukne billeddiagnostiske undersøgelse.

4.7. Ovarievenetrombose (OVT)

Ovarievenetrombose (OVT) er en sjælden komplikation i relation til graviditet (1/600-1/2000 fødsler), idet det i studier optræder med en forekomst på 0.05-0.18%, involverende den højre ovarie vene i mere end 90% af tilfældene [215-216]. Risikoen er højest post partum,

og risikofaktorer for OVT er sectio, flerfoldsgraviditet og infektioner [216]. Uopdaget kan der ske progression af trombosen til vena cava inferior og vena renalis, og samtidig LE er i en ældre opgørelse set at forekomme i 13% af tilfældene [217]. Symptomer på OVT omfatter kvalme, abdominale smerter, feber og evt. udfyldning. Omvendt sjældent, må OVT overvejes ved puerperal feber og abdominale smerter særligt inden for den første uge efter fødsel, og især efter sectio eller anden kirurgi. Ultralyd af nedre abdomen kan anvendes til diagnostik, men ved inkonklusiv undersøgelse kan der suppleres med CT og/eller MR skanning.

Ved ovarievenetrombose anbefales regelret AK-behandling, hvor dosering og behandlingsvarighed sidestilles med DVT, dvs. terapeutisk dosering i samlet 3 mdr. efter event, og til min. 6 uger postpartum [218-220]. Ved samtidig sepsis behandles med relevant antibiotika [220-221].

Der foregår formentligt en betydelig underdiagnosticering af ovarievenetrombose, lige som en del ovarievenetromboser erkendes tilfældigt [222]. Når ovarievenetrombose diagnosticeres, anbefales et behandlingsregime som skitseret, også når ovarievenetrombosen er et tilfældigt fund.

4.8. Superficiel venøs trombose

Superficiel venøs trombose (SVT, tidl. superficial tromboflebitis) afficerer oftest varikøse vener i underekstremiteterne, og diagnosen stilles ved UL. Patienter med SVT < 3 cm fra sapheno-femorale overgang har 10-70% risiko for progression til DVT, og behandles derfor som sådan. Ved hurtigt migrerende, progredierende eller hurtigt recidiv af SVT er LMH også indiceret.

Behandling med LMH gives for at lindre lokale symptomer, og forebygge progression til dyb venøs trombose eller LE. Behandling afhænger af udbredningen og lokalisering af den superficielle trombose. Pga. den grundlæggende protrombogene tilstand og kompression fra den voksende uterus anbefales en mere intensiv behandlingsstrategi ved SVT i forbindelse med graviditet end for ikke-gravide [223-225].

Ved SVT med begrænset udbredelse (< 5 cm) og i sikker afstand (> 3 cm) fra den sapheno-femorale overgang:

- Lokal symptomatisk behandling med Hirudoid creme/salve 2-3 gange dagligt i 8-12 dage
- Alternativt kan NSAID salve bruges i 1. og 2. trimester
- Ved yderligere tromboserisici kan det overvejes at supplere med profylaktisk doseret LMH
- Mobilisering tilrådes
- Kompressionsstrømper indgår ikke som en obligatorisk del af SVT-behandlingen, men betragtes heller ikke som kontraindiceret. Ved varicer anbefales knælange kompressionsstrømper klasse 2-3.

Ved SVT med udbredning ≥ 5 cm og/eller < 3 cm fra den sapheno-femorale overgang:

- Systemisk behandling med terapeutisk dosis LMH i resten af graviditeten til 6 uger post partum
- LMH pauseres ved aktiv fødsel, og genoptages 4 - 6 timer postpartum ved tilladelig blødning. LMH dosis øges til fuld terapeutisk dosis i løbet af 48 - 72 timer.
- Mobilisering tilrådes.
- Kompressionsstrømper indgår ikke som en obligatorisk del af SVT-behandlingen, men betragtes heller ikke som kontraindiceret. Ved varicer anbefales knælange kompressionsstrømper klasse 2-3.
- Det anbefales at supplere med ultralydsskanning af UE på mistanke om samtidig DVT.
- Ved evt. kommende graviditet risikostratificeres patienten mhp. indikation for profylaktisk LMH.

4.9. Risici ved billeddiagnostiske undersøgelser

Indledningsvist skal det understreges, at det er essentielt at iværksætte udredning og behandling ved klinisk mistanke om VTE, da manglende diagnosticering eller forsinket behandling øger risikoen for progression af trombosedannelsen og alvorlige senfølger [31].

Ultralydsscanning med Doppler er ikke associeret med strålemæssige eller fysiske risici for foster eller den gravide, og kan derfor anvendes til udredning under graviditet [14].

MR-scanning medfører ikke bestråling af foster eller moder. Metoden genererer et kraftigt magnetfelt, og kan medføre varmpåvirkning af de undersøgte væv. Dyrestudier og simulationsmodeller har fundet, at denne varmpåvirkning ikke har betydning for fosteret ved MR-scanning under graviditet [212].

Ved *røntgenundersøgelse af thorax* hos mater udsættes fosteret for en gennemsnitlig bestråling på < 0,01 mSv, og ved CT-angiografi af thorax er stråleudsættelsen tilsvarende 0,06 mSv. Ved inddragelse af CT af abdomen og bækkenet øges fostrets udsættelse for bestråling til hhv. 8 mSv og 25 mSv. Fostret er mest følsomt for bestråling i 1. trimester, og risikoen for misdannelser er størst i graviditetsuge 3-11. Både for misdannelser og for skader på fostrets hjerne ligger tærskeldosis over 100 mSv [226].

Med hensyn til valg af *CT-angiografi vs. V/Q-skintigrafi* ved klinisk mistanke om LE er der især fire forhold, der skal tages i betragtning: diagnostisk præcision af de to metoder, stråledosis til foster, stråledosis til mater og tilgængeligheden af den billeddiagnostiske metode. V/Q-skintigrafi kombineres standardmæssigt med en lavdosis-CT til differentialdiagnostik.

Angående metodernes diagnostiske sikkerhed er CT-angiografi og V/Q-skintigrafi-lavdosis CT sammenlignelige [227-228], idet deres positive prædiktive værdier og specificiteter stort set er identiske, mens V/Q-skintigrafi har lidt højere negativ prædiktiv værdi end CT-angiografi. Af strålehygiejniske hensyn kan V/Q-skintigrafi foretages uden lavdosis CT.

Under graviditeten varierer stråledosis til fosteret afhængigt af dets størrelse, anatomiske placering, og svangerskabets længde. Efterhånden som fosteret vokser, og bevæger sig tættere på billedområdet, øges stråledosis. Dette er særligt gældende for CT-undersøgelser, der udsætter fosteret for spredt stråling. Både CT-angio og V/Q-skintigrafi udsætter fosteret i de første to trimestre for en absorberet stråledosis $\leq 0,5$ mGy, og begge metoder må derfor betragtes som sikre [229]. Stråledosis ved V/Q-skintigrafi er højest i tredje trimester, men hvor fosterets væv samtidig er betydelig mindre strålefølsom. Det estimeres, at risikoen for kræft i barndommen er 1:1.000.000, hvis moder har fået udført CT-angiografi, og 3 gange højere (1:280.000), hvis hun har fået udført V/Q-skintigrafi under graviditeten [69].

CT-angiografi udsætter patienten for en 2-3 gange så høj effektiv stråledosis som V/Q-skintigrafi. Denne forskel er endnu mere udtalt, såfremt der anvendes en V/Q protokol med reduceret mængde sporstof til perfusionsundersøgelsen. Mammavævet er endvidere placeret direkte i strålingsfeltet ved CT-angiografi, hvorfor stråledosis er 20-30 gange højere end ved V/Q-skintigrafi [230]. Det er estimeret, at der udvikles et tilfælde de novo mammaecancer for hver 330 CT-angiografi hos unge kvinder [231], et tal der muligvis er endnu større under graviditet pga. mammaevævetets større mitoseaktivitet særligt i tredje trimester [232]. Moderens relative livtidsrisiko for at udvikle mammaecancer øges derfor tilsvarende med op til 14% ved CT-angiografi i forhold til baggrundsbefolkningen [69], og øger den samlede livstidsrisiko for cancer med en faktor 1,0003-1,0007 [233-234]. Stråledosis kan reduceres ved halvering af indgiven aktivitetmængde og forlængelse af optagetiden på gammakameraet, hvis det skønnes, at billedkvaliteten trods dette fortsat er optimal [235].

V/Q-skintigrafi er ofte kun tilgængelig på de fleste hospitaler på hverdage i dagstid, og valg af modalitet kan derfor også afhænge af tilgængeligheden lokalt. Derudover kan patientens tilstand og præferencer samt evt. comorbiditet også have indflydelse på valg af udredningsmodalitet, da differentialdiagnostiske overvejelser kan give anledning til at CT-angiografi foretrækkes. Ofte vil CT-angiografi kunne bidrage til yderligere diagnostisering af lungeparenkymet, hvor V/Q-skintigrafi er mindre effektiv til at stille alternative diagnoser. CT-angiografi foretrækkes derfor ved allerede bestående kronisk lungesygdom, astma eller mistanke om infektion, herunder COVID-19.

Der findes ingen internationale entydige anbefalinger om, hvorvidt CT-angiografi eller V/Q-skintigrafi bør foretrækkes under graviditet, og det må således bero på en konkret klinisk vurdering. Såfremt V/Q-skintigrafi ikke er umiddelbar tilgængelig, bør CT-angiografi være førstevalg ved mistanke om LE. Den kliniske afvejning består således mellem den relativt højere stråledosis til mammae ved anvendelse af CT-angiografi i forhold til den højere stråledosis til fosteret ved anvendelse af V/Q-skintigrafi. En afvejning, der er særligt relevant i tredje trimester.

5. Udvalgte kliniske problemstillinger

Patientgrupper med høj risiko for tromboemboliske sygdomme og enkelte sygdomstilstande kræver særlige overvejelser vedrørende prækonceptionel vejledning samt kontrol og håndtering under graviditet og fødsel, hvorfor vi har valgt at beskrive disse separat. Det er vigtigt at understrege, at disse gravide kvinder bør følges af sundhedsfaglige personer med specielt kendskab til og erfaring med disse tilstande, og behandlingen bør foregå i et tværfagligt samarbejde med relevante specialer.

5.1. Mekanisk hjerteklap

Behandlingen af gravide med mekaniske hjerteklapper er koncentreret på ganske få højt specialiserede centre i Danmark, hvor de gravide følges tæt i tværfagligt team. Indsættelse af mekanisk hjerteklap øger risikoen for trombose ved den mekaniske klap, og risikoen for systemisk tromboembolisk sygdom betydeligt [236]. Disse kvinder sættes derfor i vedvarende antikoagulerende behandling. Tromboserisikoen ved en mekanisk hjerteklap afhænger af flere ting, herunder typen af mekanisk klap, strukturelle forhold ved hjertet, hjertets pumpefunktion, om den mekaniske klap sidder i højre side af hjertet med deraf følgende lavere flow-hastigheder og øget tromboserisiko, samt af anamnesticke forhold som fx tidligere trombose. Overordnet ligger tromboserisikoen i en graviditet med mekanisk hjerteklap på 4-5 % [236].

Både den øgede tromboserisiko og den antikoagulerende behandling udgør en særlig udfordring under graviditeten. En opgørelse fra The Registry of Pregnancy and Cardiac Disease har rapporteret, at sandsynligheden for et ukompliceret svangerskab med fødsel af rask barn hos en gravid med mekanisk hjerteklap er omkring 58 % [237]. Næsten ¼ af alle graviditeterne oplever blødningskomplikationer, omend definitionen på blødningskomplikation varierer. Sandsynligheden for sectio er høj, og er på 45-50 % eller mere [237]. Det bemærkes dog, at dette observationelle studie dækker behandling i både vestlige og ikke-vestlige lande.

Behandlingen af gravide med mekaniske hjerteklapper er koncentreret på ganske få højt specialiserede centre i Danmark, hvor de gravide følges tæt i tværfagligt team.

Ved valg af behandling afvejes risiko for moderens liv og muligheden for at få et rask barn. Profylaktisk behandling med VKA er standard hos ikke-gravide med mekanisk hjerteklap. VKA giver effektiv beskyttelse mod tromboembolisk sygdom relateret til mekaniske hjerteklapper [238-240], og hos gravide giver det den laveste risiko for dårligt maternelt udkomme (herunder tromboemboli) sammenlignet med andre antikoagulantia [240]. Target-værdien for INR har været diskuteret, men hos gravide kvinder med mekanisk hjerteklap anbefales INR-targetet på 2,5-3,5 [238-239], [241].

Hos gravide indebærer behandling med VKA en øget risiko for føtale misdannelser (se afsnit 3.1.3. side 31). Risikoen synes dog at være lav, og på niveau med LMH-behandling, såfremt VKA kan doseres i lave doser på 5 mg eller mindre pr. dag [236], [240]. Dette er dog ikke muligt hos alle gravide.

Sikkerheden ved brug af LMH hos gravide kvinder med mekanisk hjerteklap diskuteres [236], [240], [242-243], men flere studier tyder på, at LMH er et effektivt alternativ som tromboseprofylakse hos gravide kvinder med mekaniske klapper [236]. Blødningsrisikoen synes dog at være større ved behandling med LMH end med VKA [244]. LMH kan således anvendes, medmindre kvinden har en meget høj tromboiserisiko f.eks. 2 mekaniske hjerteklapper, eller mekanisk hjerteklap og tidligere tromboembolisk sygdom. Ved meget høj tromboiserisiko anbefales VKA gennem hele graviditeten af hensyn til moderens sikkerhed.

UFH anvendes sjældent i Danmark, og stort set aldrig til gravide. UFH bør ikke anvendes som erstatning for VKA, da det er forbundet med en uacceptabel høj risiko for tromboembolisk sygdom under graviditeten [133], [244] (se afsnit 3.1.1. side 29).

Studier af den blodfortyndende behandling til patienter med mekaniske hjerteklapper har traditionelt fokuseret på tromboiserisikoen og risikoen for fosterpåvirkning. Den højdose-rede blodfortyndende behandling er dog associeret med en øget blødningsrisiko [243], og hos gravide med mekaniske hjerteklapper er der rapporteret en risiko på 13 - 24% for blødningsepisoder under graviditet [240], [245]. I de studier, der foreligger, er blødningsrisikoen vanligtvis heterogent defineret, således at det ofte er svært at kvalificere blødningsrisikoen præcist. Risikoen synes at være højere, når der benyttes monoterapi med LMH, og muligvis lavest med VKA monoterapi [245], men de foreliggende data tillader ikke endelige konklusioner med hensyn til det bedste regime.

Ved behandling af kvinder med høj tromboiserisiko f.eks. mekaniske hjerteklapper af ældre dato, atrieflimren og/eller tidligere tromboembolisk sygdom har det været anbefalet at supplere behandlingen med ASA. Nyere guidelines anbefaler dog ikke tillæg af ASA alene for at mindske risikoen for klap-trombose [236]. Brug af flere antikoagulantia øger blødningsrisikoen, herunder særligt for gastrointestinale og intracerebrale blødningskomplikationer.

5.2. AK-behandling af gravide med mekanisk hjerteklap

AK-behandling af gravide er en specialistopgave, og den gravide henvises til højt specialiseret center. Nedenfor skitseres de principper, der vil kunne lægges til grund for valg af blodfortyndende behandling.

5.2.1. Gravide med særlig høj tromboiserisiko

Hos kvinder med mekanisk hjerteklap og meget høj tromboiserisiko f.eks. hvis kvinden har to mekaniske hjerteklapper, har haft tidligere tromboembolisk sygdom eller har atrieflimren anbefales:

- » VKA gennem hele graviditeten [31], [236].
- » INR targetværdi mellem 2,5-3,5.
- » Behandlingen kan overvejes suppleret med ASA 75 mg x 1 dagligt gennem hele graviditeten [31].
- » 3 uger før fødslen, eller efter aftale, skiftes til LMH i terapeutiske doser beregnet på baggrund af aktuel vægt, som kan administreres over 2 doser/døgn.

5.2.2. Øvrige gravide med mekanisk hjerteklap

Hos øvrige kvinder med mekanisk hjerteklap kan én af nedenfor nævnte strategier vælges [31], [236]. Beslutningen om, hvilken strategi der følges, tages i et tværfagligt samarbejde mellem den gravide kvinde, obstetriker og kardiolog. Ved begge strategier bør LMH-behandlingen doseres og monitoreres med anti-Xa-målinger (se evt. afsnit 3.1.2.1. side 30).

Strategi 1:

- » Fra erkendt graviditet til og med cirka graviditetsuge 12 gives LMH i terapeutiske doser administreret 2 gange dagligt [236].
- » Behandlingen monitoreres med anti-Xa-målinger hver 14. dag. Ved dosisændring kontrolleres anti-Xa én uge efter ændringen.
- » Fra graviditetsuge 13 til og med cirka graviditetsuge 36-37 gives VKA, target INR 2,5-3,5.
- » Fra graviditetsuge 36-37 gives igen LMH i terapeutiske doser administreret over 2 doser/døgn.

Strategi 2:

- » Fra erkendt graviditet gives LMH i terapeutiske doser administreret over 1 - 2 doser/ døgn.

5.3. Måling af anti-Xa hos gravide med mekaniske hjerteklapper

Der er ikke konsensus om, hvor ofte monitoreringen skal foretages eller hvilket anti-Xa-niveau, der skal stiles mod (se afsnit 3.1.2.1. om side 30 om anti-Xa-måling generelt). På baggrund af den foreliggende litteratur og guidelines [121], [236], [246] anbefales følgende med hensyn til monitorering af LMH med anti-Xa:

- » Anti-Xa-målingen foretages hver 14. dag efter behandlingsstart.
- » Ved dosisændring kan anti-Xa måles 2-3 døgn efter ændring (4 timer efter dosering).
- » Hvis anti-Xa-niveauet er stabilt, og der ikke opstår tromboemboliske komplikationer, kan intervallerne for behandlingskontrol forlænges til 4 uger indtil graviditetsuge 35.
- » Fra graviditetsuge 35 monitoreres behandlingen én gang hver eller hver anden uge for at undgå for høje anti-Xa-niveauer, der kunne indikere øget blødningsrisiko under fødslen.

Det ønskede interval for anti-Xa-måling hos kvinder med mekanisk hjerteklap er 0,8-1,2 U/ml taget 4 timer efter sidste LMH injektion. Ved 2 dgl. injektioner er target interval 0,5-

1,0. Dette interval er rapporteret for anti-Xa udført med en chromogen anti-Xa-metode fra Chromogenix AB, Möllndal, Sverige, eller reagens fra Stago Diagnostica [246]. Andre angiver et niveau på mindst 0,6 U/ml umiddelbart inden næste LMH-injektion (trough level \geq 0,6 U/mL) [236]. Ved mekaniske klapper ved mitralklappen, og i højre side af hjertet, bør target anti-Xa være højere [236].

5.4. Heparin bridging i forbindelse med fødsel og post partum hos gravide med mekaniske hjerteklapper

Planlagt fødsel er essentiel for at undgå blødning under og efter fødslen [236]. Det optimale regime for antikoagulationsbehandling er ikke dokumenteret. Der er studier, der tyder på, at terapeutisk doseret antikoagulationsbehandling hurtigt efter fødsel giver øget blødningsrisiko [247]. En opgørelse af perioperativ bridging hos ikke-gravide med mekaniske hjerteklapper tyder på, at profylaktiske doser af LMH i kortere perioder er sikkert, og ikke medfører en øget tendens til tromboemboli [248]. Endeligt er det en klinisk erfaring, at tolerancen for mindre karlæsioner og småblødninger fra operationsfeltet generelt er stor i forbindelse med et sectio hos patienter, der ikke er i AK-behandling, hvor mindre karlæsioner eller mindre sivning i operationsfeltet kun sjældent medfører problemer. Den årvågenhed og hæmostatiske akkuratessse, der kræves hos en patient, der efterfølgende skal i højdoseret AK-behandling kræver derfor særlig opmærksomhed og erfaring fra operatørerne. Samlet set tilrådes derfor forsigtighed i hastigheden, hvormed patienten vender tilbage til terapeutisk doseret AK-behandling efter fødsel. Omend den foreliggende evidens er sparsom, er denne forsigtige optitrering til terapeutisk dosis i overensstemmelse med flere behandlingsvejledninger, opinions m.m., herunder også PRAB-rapporten [28], [249]. Ud fra litteratur og klinisk erfaring foreslås følgende:

- » 3 uger før planlagt fødsel, eller efter individuel aftale, seponeres VKA, og LMH startes i terapeutisk dosering administreret over 2 doser/døgn.
- » Gives der ASA, kan ASA pauseres/seponeres 1 uge før fødslen.
- » LMH pauseres 24 timer før fødslen/sectio.
- » LMH genoptages 6-12 timer efter fødsel/sectio i profylaksedosering eller høj profylaksedosering forudsat, at der er god hæmostase.
- » Mellem 48 til 72 timer post partum øges LMH-dosering til terapeutisk niveau administreret over 1-2 doser/døgn.
- » Tages den lange halveringstid for VKA i betragtning, kan der være teoretiske fordele ved at bibeholde LMH-behandling i nogle dage, fx 3-7 dage, og først efter de første postoperative dages øgede risiko for blødningskomplikationer, genoptages VKA-behandlingen.
- » ASA kan genoptages inden for 24-48 timer efter fødsel.
- » LMH fortsættes i terapeutisk dosering indtil 2 på hinanden følgende INR-målinger er i niveau, oftest i området 2,0-3,0 eller 2,5-3,5.

I tilfælde af spontant indsættende (præterm) fødsel bør det erindres, at VKA passerer placenta. Under VKA-behandling af mor er barnet derfor også antikoaguleret. Der anbefales derfor skånsom forløsning ved sectio til disse patienter [236], omend individuelle forhold kan gøre sig gældende, fx nært forestående fødsel ved ankomst til hospital etc. I sådanne tilfælde vil sectio oftest foregå i universel anæstesi.

For kvinder, der har født under VKA-behandling, er det vigtigt, at barnet efterfølgende modtager den standardbehandling med vitamin K-injektion, der anbefales til alle nyfødte, for at nedsætte blødningsrisikoen hos den nyfødte.

5.5. Kirurgi under graviditet

I forbindelse med kirurgiske indgreb under graviditet anbefales postoperativ tromboseprofylakse med LMH og kompressionsstrømper klasse 2. Regional anæstesi foretrækkes, da risikoen for VTE anses for mindre i forhold til generel anæstesi (se afsnit 6.1. side 58). Første dosis LMH kan gives 4-6 timer efter afslutning af kirurgi/fjernelse af epiduralkateter ved tilladelig blødning [250-251], herefter x 1 dagligt. Afhængigt af indgrebets karakter kan behandlingen seponeres ved fuld mobilisering eller udskrivelse af patienten. Ved ekstremitetskirurgi og efterfølgende immobilisering af ekstremiteten (eks. gipsbehandling) fortsættes profylaktisk behandling med LMH til fuld mobilisering eller fjernelse af gipsen.

5.6. Arteriel cerebral trombose

Risikoen for iskæmisk stroke er øget under graviditeten og særligt post partum [252-254]. Stroke er fortsat en betydelig årsag til maternel sygdom og død under graviditeten, og 5-8% af alle materielle dødsfald er relateret til stroke [255-256]. I en gennemgang af mere end 36 mill. graviditetsrelaterede indlæggelser i perioden 2007 til 2015, var 16.694 på grund af apoplexi sv.t. 0.045%, og der blev i perioden ikke set en ændring i denne prævalens [256]. Isoleret i USA er der dog i perioden 2011 til 2014 set en stigning i prævalensen af graviditetsrelateret apoplexi, hvilket især forklares med højere maternel alder og BMI, og en øget prævalens af arteriel hypertension.

Alder over 35 år, migræne, hypertension og overvægt er forbundet med øget risiko for iskæmisk stroke under graviditeten og post partum [253], [256-257]. Der er kun sparsom evidens for, at arvelig trombofili øger risikoen for arteriel trombose [257-258], men flere studier tyder på, at antifosfolipidantistoffer er forbundet med øget risiko for stroke under graviditeten, ligesom der ses en øget risiko for recidiv ved tidligere stroke [259]. Med hensyn til øvrige risikofaktorer er præeklampsi, flerfoldsgraviditeter og sectio vist at være forbundet med en øget risiko for stroke under graviditeten og post partum [252], [260]. Gestationel diabetes udgør også en risiko for udvikling af såvel kardio- som cerebrovaskulær sygdom senere i livet [261-262].

Kvinder med tidligere iskæmisk stroke eller transitorisk cerebralt infarkt (TCI) vil ofte være i behandling med trombocytfunctions hæmmer inden graviditeten, og skiftes ved erkendt graviditet til ASA (75 mg x 1 dagligt), der fortsættes under hele graviditeten [263] uden pausering i forbindelse med fødslen. Ved ammeophør kan patienten genoptage behandling med sædvanlig trombocytfunctions hæmmende middel.

Kvinder med tidligere iskæmisk stroke eller TCI kombineret med en høj risiko for tromboembolisk sygdom, som f.eks. antifosfolipidantistoffer eller mekanisk hjerteklap, skal antikoaguleres gennem hele graviditeten. Disse kvinder er oftest i VKA-behandling i forvejen. Ved erkendt graviditet overgår patienten til LMH i terapeutiske doser, der afspejler

den øgede VTE-risiko. Anbefalinger vedrørende den antikoagulerende behandling under graviditeten hos disse kvinder uddybes i afsnit 2.3.3. side 26 (antifosfolipidantistoffer), afsnit 5.2. side 52 (mekanisk hjerteklap) og afsnit 3.3.4. side 39 (kvinder i prægravid AK-behandling).

5.7. Placentamedierede graviditetskomplikationer

En vellykket graviditet kræver en succesfuld trofoblast invasion i endometriet og en vel-fungerende placentacirkulation [264-265]. Placentamedierede graviditetskomplikationer som gentagne spontane aborter, intrauterin fosterdød, præeklamsi og intrauterin væksthæmning er relativt hyppige, og tilskrives ofte et ubalanceret inflammatorisk respons på graviditeten med en hyperkoagulabel tilstand med placental mikro- og/eller makrovaskulær trombose, og deraf følgende placentainsufficiens [266-270].

Fraset brug af ASA som profylakse mod præeklamsi og svær væksthæmning, samt de særlige forhold ved APS, er der derfor ikke evidens for brug af ASA og/eller LMH til forebyggelse af placentamedierede komplikationer.

Både heparin og ASA har hypotetisk potentiale til at reducere den vaskulære modstand i placenta, samt fremme differentiering og invasion af trofoblasten [271], og dermed teoretisk optimere placentaudvikling og funktion. Den antikoagulerende og antiinflammatoriske effekt af LMH og ASA kunne derfor teoretisk have en profylaktisk effekt på udviklingen af placentamedierede komplikationer [272]. Begge lægemidler har derfor været forsøgt anvendt i graviditeter med øget risiko for placentamedierede komplikationer, og der foreligger en stor mængde litteratur på dette område, som dog er temmelig inkonsistent, af svingende kvalitet og med modsatrettede konklusioner [71], [273-276]. En nylig metaanalyse fra 2022 viste en signifikant reduktion af risikoen for PE hos højrisiko gravide ved kombination af LMH og ASA, men pga. studierne kliniske og statistiske heterogenitet anbefalede man større klinisk randomiserede studier før implementering [277]. Andre studier har dog ikke fundet gavnlig effekt af at tilføje profylakse med LMH til kvinder med tidligere præterm fødsel pga. præeklamsi eller placentainsufficiens, udover lavdosis ASA, på forekomsten af placentamedierede obstetriske komplikationer [56], [237-245].

Et nyligt studie (ALIFE2) [278] er et investigator-initieret, open-label, randomiseret fase III-studie, der inkluderede 326 kvinder fra 41 forskellige centre verden over med arvelig trombofili (faktor V Leiden, protrombin 20210A-mutation, antitrombin, protein C eller protein S-mangel), og to eller flere graviditetstab randomiseret 1:1 til subkutan LMH (n=164) en gang dagligt (enoxaparin 40 mg, dalteparin 5000 IU, tinzaparin 4500 IU eller

nadroparin 3800 IU) eller standardbehandling (n=162) fra positiv graviditetstest. LMH blev opstartet ≤ syv uger inde i graviditeten, og fortsatte til afsluttet graviditet. Studiet viste, at 71,6 procent af kvinderne i LMH-armen fik et levendefødt barn, mens dette gjaldt 70,9 procent af kvinderne i kontrolarmen (justeret OR 1,08 (95% CI 0,65-1,78), (absolut forskel 0,7 procent (95% CI -9,2 procent til 10,6 procent)). Profylaktisk behandling med LMH hos kvinder med gentagne graviditetstab og påvist arvelig trombofili øgede således ikke raten af levendefødte [97].

Manglen på effekt af LMH skyldes formentlig den multifaktorielle patofysiologi af disse tilstande. Dette understøttes også af, at histologisk undersøgelse af placenta fra heparinbehandlede og ikke-behandlede graviditeter påviser de samme patohistologiske fund i placenta. Derimod er der evidens for, at behandling med ASA giver op til 62% risikoreduktion hos kvinder med tidligere svær præeklamsi og/eller svær væksthæmning [279]. DSOG er i 2021 kommet med en anbefaling om brug af lavdosis ASA til gravide med tidligere placentamedierede komplikationer, typisk svær præeklamsi og/eller svær føtal væksthæmning (>30%). Anbefalingen hviler på en konsensusbeslutning, og anbefaler lavdosis ASA til særlige risikogrupper, hvor ASA i en dosering på 150 mg indtages ved sengetid fra 10.-12. graviditetsuge [279-281]. Dokumentationen for behandlingseffekt er bedst for gravide med en tidligere graviditet kompliceret af tidligt indsættende og svær præeklamsi [279]. Behandlingen kan seponeres fra graviditetsuge 37+0 eller efter aftale [282].

Fraset brug af ASA som profylakse mod præeklamsi og svær væksthæmning, samt de særlige forhold ved APS, er der derfor ikke evidens for brug af ASA og/eller LMH til forebyggelse af placentamedierede komplikationer [242], [283]. Samme konklusion findes i eksisterende Cochrane review samt flere sammenfatninger og opinions på området [165], [272], [284-286]. Der er heller ikke belæg for en årsagssammenhæng mellem tilstedeværelse af trombofili og placentamedierede komplikationer fraset APS (se afsnit 2.3.3. side 26), selvom diverse associationer har været angivet [276], [285], [287-293].

Fraset gravide med APS må behandling med LMH til kvinder med tidl. placentamedierede komplikationer, både med og uden trombofili, derfor anses for eksperimentel, og bør foregå i protokolleret regi. Mht. trombofiliudredning hos kvinder med placentamedierede komplikationer anbefales alene udredning for APS postpartum (se afsnit 3.3.8. side 40).

Manglen på effekt af LMH skyldes formentlig den multifaktorielle patofysiologi af disse tilstande. Dette understøttes også af, at histologisk undersøgelse af placenta fra heparinbehandlede og ikke-behandlede graviditeter påviser de samme patohistologiske fund i placenta.

6. Udvalgte obstetriske problemstillinger hos kvinder i profylaktisk eller terapeutisk antikoagulerende behandling

Antikoagulerende behandling under graviditet giver en række udfordringer i forbindelse med invasive indgreb og den forestående fødsel. Nedenfor gennemgås udvalgte problemstillinger, der ofte er basis for overvejelser i klinikken.

6.1. Neuroaxial blokade

Brug af peripartum neuroaxial blokade er stigende pga. den effektive smertelindring under fødsel og sectio, og en reduceret maternel morbiditet og mortalitet forbundet med sectio ved brug af regional i modsætning til generel anæstesi [294-296]. Risikoen for epidural eller spinalt hæmatom er øget hos patienter i antikoagulerende behandling, selvom det ses yderst sjældent i denne patientgruppe af yngre overvejende raske kvinder [32], [297-298]. Risikoen for epiduralt hæmatom angives at være størst ved gentagne forsøg på anlæggelse, eller blødning i forbindelse med anlæggelsen, samt ved seponering af kateteret, sidstnævnte formentlig også betinget af påvirkning af hæmostasen efter fødslen/det kirurgiske indgreb [250]. Manipulering af epiduralkateteret sidestilles med anlæggelse og seponering af kateteret med hensyn til genoptagelse af behandling med LMH. Epidural kateteret kan bibeholdes ved behov for smertebehandling post partum, og lavdosis LMH kan opstartes med kateteret in situ forudsat anbefalingerne for dosering af LMH fastholdes i forhold til manipulation med kateter.

Blødningskomplikationer i forbindelse med neuraxial analgesi og anæstesi til obstetriske indgreb er sjældne [299]. Risikoen er dosisafhængig og formentlig meget lille ved lave doser af LMH [300-301], og behandling med LMH kontraindicerer derfor ikke anvendelse af neuroaxial blokade, når nedenstående tidsgrænser overholdes. Det bemærkes, at anbefalingerne baseres på den totale døgndosis, og er uafhængig af patientens vægt/BMI. Eksempel: En profylakse-dosis af LMH til en patient på 95 kg vil være en døgndosis på tinzaparin 8.000 IE/7.500 IE dalteparin/60mg enoxaparin. Trods det større fordelingsvolumen, gælder pauseringstiden uændret på minimum 20 timer [302].

Neuroaxial foretrækkes, da generel anæstesi til obstetriske patienter er forbundet med øget morbiditet og mortalitet. Ved comorbiditet, svær adipositas eller andre højrisikosituationer kan anlæggelse af neuroaxial blokade, på trods af indgivet LMH tidligere end anbefalet interval, alligevel være at foretrække, og samlet nedsætte patientens risiko for

per- og postoperative komplikationer inkl. vanskelig intubering, og udsat eller forsinket bedøvelse [295-296], [303].

Særligt for patienter med svær overvægt kan neuroaxial blokade være at foretrække for at nedsætte den samlede risiko for komplikationer, og valg af bedøvelsesmetode må derfor afvejes nøje i disse situationer, da risikoen for spinal eller epiduralt hæmatom i disse situationer kan opvejes af den markant øgede risiko for materielle komplikationer per- og postoperativt ved generel anæstesi [299].

6.1.1. Anlæggelse af neuroaxial analgesi og -anæstesi ved behandling med LMH

Ved dosering med 3.500 IE tinzaparin dagligt, 20 mg enoxaparin dagligt eller 2.500 IE dalteparin dagligt er der ingen restriktioner.

Ved dosering med 4500 IE tinzaparin dagligt, 40 mg enoxaparin dagligt eller 5000 IE dalteparin dagligt kan spinal anæstesi/epidural kateter anlægges minimum 10 timer efter sidste LMH-dosis.

Ved døgndosering med tinzaparin > 4500 IE dagligt, enoxaparin > 40 mg dagligt eller dalteparin 5000 IE dagligt kan spinal analgesi/epidural kateter anlægges minimum 20 timer efter sidste LMH-dosis.

LMH i profylakse doser kan genoptages 4-6 timer efter fjernelse af epiduralkateteret [304]. Terapeutisk dosis LMH kan genoptages 20-24 timer efter fjernelse af epiduralkateteret [305].

6.1.2. Anlæggelse af neuroaxial analgesi og -anæstesi ved behandling med VKA

Der er kun rapporteret få tilfælde af epidural/spinalt hæmatom under behandling med VKA, og således en lille om end ikke fastsat risiko for epidural eller spinalt hæmatom [297], [306-307].

Ved indikation for neuroaxial blokade under VKA-behandling er der ingen særlige restriktioner ved $INR < 1,5$. Ved $INR \geq 1,5$ frarådes anlæggelse af neuroaxial blokade, som må udsættes til $INR < 1,5$, eller generel anæstesi må anvendes. Alternativt kan protrombinkomplekskoncentrat til revertering overvejes.

6.1.3. Anlæggelse af neuroaxial analgesi og -anæstesi ved behandling med ASA

Behandling med lavdosis ASA (75-150 mg) giver ved monoterapi ikke anledning til restriktioner ved anlæggelse af neuroaxial blokade. Dog anbefales det, at behandling med ASA om muligt seponeres 2-3 uger før forventet fødsel/terminen, eller 3-5 dage før planlagt invasivt indgreb (se desuden under afsnit 3.1.4. side 33, og afsnit 5.6. om stroke side 55).

6.2. Invasiv fosterdiagnostik og behandling (CVS, amniocentese, amniodrænage)

Blødningsrisikoen ved disse invasive undersøgelser vurderes lille, hvorfor der ikke skønnes at være restriktioner hos patienter i behandling med profylaktisk LMH og/eller ASA. Kvinder i behandling med terapeutisk dosis LMH anbefales minimum 20 timer pause med LMH før invasive procedurer [308].

Ved indikation for invasiv fosterdiagnostik hos kvinder i behandling med VKA foretrækkes amniocentese for at nedsætte blødningsrisikoen.

Blødningsrisikoen ved fosterdiagnostik og behandling vurderes lille, hvorfor der ikke skønnes at være restriktioner hos patienter i behandling med profylaktisk LMH og/eller ASA.

6.3. Forholdsregler ved nydiagnosticeret VTE omkring terminen

Ved nydiagnosticeret VTE tæt på terminen stiles mod at stabilisere den trombogene tilstand ved at opstarte relevant antikoagulerende behandling samt støttestrømper bilateralt. Om muligt afventes spontan fødsel, der håndteres efter gængse anbefalinger. Ved behov for igangsætning af fødslen / sectio kan der gives LMH i profylaksedoser under igangsætningsforløbet, hvor neuraxial blokade kan anlægges minimum 10 timer efter sidste LMH injektion ved behov. Alternativt kan LMH doseres i lav dosis (3.500 IE tinzaparin dagligt, 20 mg enoxaparin dagligt eller 2.500 IE dalteparin dagligt), da blødningsrisikoen i denne dosering skønnes minimal, og neuroaxial blokade kan anlægges uden tidsmæssige restriktioner.

Ved veloverstået fødsel bør relevant LMH opstartes 4-6 timer postpartum i profylaktisk dosering, forudsat tilladelig blødning, med stigning til terapeutisk dosering 48-72 timer postpartum.

Tranexamsyre er ikke kontraindiceret til ptt med nylig VTE, men bør kun gives på særlig indikation og med forsigtighed, ligesom kortvarig behandling anbefales [309].

6.4. Igangsætning af fødsel

Der er ikke i litteraturen videnskabelig evidens for igangsætning af fødslen alene på baggrund af den antikoagulerende behandling, og kun sjældent indikation for igangsætning baseret på risikoen for VTE.

Det må vurderes, om patienten skal pause den antikoagulerende behandling under igangsættelse, eller om en periode med profylaktisk dosering af den antikoagulerende behandling under igangsættelse vil være mere hensigtsmæssigt.

I de tilfælde, hvor det skønnes indiceret at igangsætte fødslen alene for at kontrollere den blodfortyndende behandling omkring fødselstidspunktet, bør beslutningen bero på en individuel vurdering, hvor obstetriske indikationer for igangsætning, den gravides eget ønske, den gravides tromboserisiko og behandlingsintensitet, samt paritet, livmoderhalsens modenhedsgrad og fødselsmåden ved evt. tidligere fødsler tages med i vurderingen. Transporttid til fødestedet kan også spille ind.

På tilsvarende vis må det vurderes, om patienten skal pause den antikoagulerende behandling under igangsættelse, eller om en periode med profylaktisk dosering af den antikoagulerende behandling under igangsættelse vil være mere hensigtsmæssigt. Alternativt kan chancen for at kunne tilbyde epidural anlæggelse under fødslen øges ved at dosere LMH i lav dosering under igangsættelsesforløbet eks. 3.500 IE tinzaparin dgl/ 20 mg enoxaparin dgl/2.500 IE dalteparin dgl, da denne dosering tillader anlæggelse af neuroanæstesi uafhængigt af tidspunkt for LMH-dosering.

Ved indikation for elektivt sectio fastsættes dette tidsmæssigt i henhold til afdelingens vanlige retningslinjer. Gestationsalder ved evt. tidligere fødsler kan også være relevant at have med i vurderingen.

6.5. Forholdsregler ved LMH dosis \leq 4.500 IE tinzaparin dgl/ 40 mg enoxaparin dgl/ 5.000 IE dalteparin dgl

Hos kvinder i profylaktisk dosis antikoagulerende behandling foretrækkes at afvente spontan fødsel. Der synes ikke at være fordele ved at igangsætte fødslen ved de lavere doser af LMH, hverken med hensyn til muligheden for at få anlagt neuroaxial blokade eller på blødningsmængden [310].

Spontan vaginal fødsel

LMH pauseres ved begyndende fødsel, dvs. ved vandafgang eller begyndende veer. Profylaktisk LMH kan genoptages 4-6 timer postpartum ved tilladelig blødning, og seponeres 6 uger postpartum.

Ved planlagt fødsel eller sectio

LMH pauseres senest 10 timer før planlagt sectio. Hvis LMH doseres om morgenen, tages sidste dosis LMH minimum 20 timer før planlagt sectio. Doseres LMH om aftenen, tages sidste dosis til sædvanlig tid eller minimum 10 timer før planlagt fødsel eller sectio. Epidural/spinal blokade kan anlægges minimum 10 timer efter sidste injektion med LMH. Profylaktisk LMH kan genoptages 4-6 timer postpartum ved tilladelig blødning, og seponeres 6 uger postpartum.

LMH pauseres ved begyndende fødsel, dvs. ved vandafgang eller begyndende veer. Profylaktisk LMH kan genoptages 4-6 timer postpartum ved tilladelig blødning, og seponeres 6 uger postpartum.

6.6. Forholdsregler ved LMH dosis > 4.500 IE tinzaparin dgl/ 40 mg enoxaparin dgl/ 5.000 IE dalteparin dgl

Hos kvinder i intermedieær eller terapeutisk dosis antikoagulerende behandling kan man vælge at afvente spontan fødsel, idet dette øger chancen for sufficient antikoagulerende behandling i hele graviditetsforløbet i modsætning til et igangsættelsesforløb, der oftest strækker sig over flere dage, med deraf følgende risiko for insufficient antitrombotisk profylakse/behandling på et tidspunkt, hvor kvinden grundet den fremskredne graviditet har øget tromboseisiko. Over for dette står ønsket om blødningskontrol på fødselstidspunktet samt mulighederne for neuroaxial analgesi eller anæstesi ved behov for smertelindring eller operativt indgreb.

LMH pauseres ved begyndende fødsel/vandafgang. Ved planlagt fødsel/ elektivt sectio bør behandlingen pauseres minimum 20 timer før forventet fødsel. Epidural/spinal blokade kan anlægges 20 timer efter sidste injektion med LMH. Postpartum gives af hensyn til blødningsrisikoen første dosis i profylaktisk dosering. Især efter sectio anbefales det at titrere dosis op, således at behandling i terapeutisk dosering nås efter 48-72 timer. Behandlingsvarighed vurderes individuelt, og varetages vanligvis af lokalt trombosecenter. For gravide med mekaniske hjerteklapper gælder særlige forholdsregler: Se afsnit 5.1. side 51.

6.7. Rådgivning til patienten

Ved nylig DVT anbefales elevation af det afficerede ben, tidlig mobilisering og knælange støttestrømper klasse 2-3 for at modvirke ødem. Derudover er analgetika oftest indiceret. Moderat motion anbefales. Hvis pt er ryger, anbefales rygestop.

Sammen med patienten lægges en plan om håndtering af AK behandling under graviditeten. Ligeledes informeres pt. om, at LMH pauseres ved veer eller vandafgang, og hun skal henvende sig til fødestedet mhp. vurdering i disse situationer.

Ved tidligere DVT anbefales tromboseprofylakse med LMH sammen med knælange støttestrømper ved længere flyrejser (over 4 timer), immobilisering (inkl. gipsanlæggelse/ bandagering) eller operativt indgreb.

Ved hormonassocieret VTE (under graviditet eller i puerperiet, eller i forbindelse med p-pillebehandling) informeres kvinden om, at hun ved fremtidig graviditet anbefales LMH profylakse, samt knælange støttestrømper klasse 2 fra erkendt graviditet.

Ved hormonassocieret VTE (under graviditet eller i puerperiet, eller i forbindelse med p-pillebehandling) informeres kvinden om, at hun ved fremtidig graviditet anbefales LMH profylakse, samt knælange støttestrømper klasse 2 fra erkendt graviditet.

Med hensyn til prævention fremover frarådes behandling med østrogenholdige præparater (eks. p-piller, p-ring og østrogensubstitution i klimakteriet), mens barrieremetoder (eks. kondom, pessar) kan anvendes. Ligeledes kan præparater med gestagen uden østrogen anvendes, da gestagen ikke øger risikoen for venøs trombose. Det gælder således både minipiller, hormonspiral og hormonstav.

Det anses dog acceptabelt i særlige situationer at fortsætte en allerede igangværende p-pille behandling under terapeutisk AK-behandling selv efter formodet hormonassocieret VTE, da risikoen for VTE-recidiv under terapeutisk VKA-behandling ikke ses øget hos kvinder i p-pille behandling [311-313]. Det er dog yderst vigtigt, at pt er informeret om, at behandlingen skal seponeres inden pausering eller seponering af AK-behandlingen. Da der er mange andre muligheder for effektiv prævention og/eller behandling af menoragi, bør dette kun anbefales i særlige tilfælde pga. risikoen for, at p-pillebruget fortsættes efter endt AK-behandling.

Med hensyn til prævention fremover frarådes behandling med østrogenholdige præparater, mens barrieremetoder og præparater med gestagen uden østrogen kan anvendes.

Referencer

- [1] R. Cantwell 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*, 2011, doi: 10.1111/j.1471-0528.2010.02847.x.
- [2] S. Vangen et al., "Maternal Deaths in the Nordic Countries," *Obstetrical and Gynecological Survey*. 2018. doi: 10.1097/01.ogx.0000530380.17032.73.
- [3] E. R. Pomp, A. M. Lenselink, F. R. Rosendaal, and C. J. M. Doggen, "Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study.," *J Thromb Haemost*, vol. 6, no. 4, pp. 632-7, Apr. 2008, doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.02921.x.
- [4] G. Kourlaba, J. Relakis, S. Kontodimas, M. V Holm, and N. Maniadas, "A systematic review and meta-analysis of the epidemiology and burden of venous thromboembolism among pregnant women.," *Int J Gynaecol Obstet*, vol. 132, no. 1, pp. 4-10, Jan. 2016, doi: 10.1016/j.ijgo.2015.06.054.
- [5] L. Skeith, "Prevention and management of venous thromboembolism in pregnancy: cutting through the practice variation.," *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, vol. 2021, no. 1, pp. 559-569, Dec. 2021, doi: 10.1182/hematology.2021000291.
- [6] E. Conti et al., "Pulmonary embolism in pregnancy.," *J Thromb Thrombolysis*, vol. 37, no. 3, pp. 251-70, Apr. 2014, doi: 10.1007/s11239-013-0941-9.
- [7] A. E. Fogerty, "Challenges of Anticoagulation Therapy in Pregnancy," *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*, vol. 19, no. 10. 2017. doi: 10.1007/s11936-017-0575-x.
- [8] K. A. Bremme, "Haemostatic changes in pregnancy.," *Best Pract Res Clin Haematol*, vol. 16, no. 2, pp. 153-68, Jun. 2003, doi: 10.1016/s1521-6926(03)00021-5.
- [9] B. Brenner, "Haemostatic changes in pregnancy.," *Thromb Res*, vol. 114, no. 5-6, pp. 409-14, 2004, doi: 10.1016/j.thromres.2004.08.004.
- [10] M. Hellgren, "Hemostasis during normal pregnancy and puerperium.," *Semin Thromb Hemost*, vol. 29, no. 2, pp. 125-30, Apr. 2003, doi: 10.1055/s-2003-38897.
- [11] M. N. O'Riordan and J. R. Higgins, "Haemostasis in normal and abnormal pregnancy.," *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, vol. 17, no. 3, pp. 385-96, Jun. 2003, doi: 10.1016/s1521-6934(03)00019-1.
- [12] H. Kamel, B. B. Navi, N. Sriram, D. A. Hovsepian, R. B. Devereux, and M. S. V Elkind, "Risk of a thrombotic event after the 6-week postpartum period.," *N Engl J Med*, vol. 370, no. 14, pp. 1307-15, Apr. 2014, doi: 10.1056/NEJMoa1311485.
- [13] N. Sattar et al., "A longitudinal study of the relationships between haemostatic, lipid, and oestradiol changes during normal human pregnancy.," *Thromb Haemost*, vol. 81, no. 1, pp. 71-5, Jan. 1999.
- [14] P. E. Marik and L. A. Plante, "Venous thromboembolic disease and pregnancy.," *N Engl J Med*, vol. 359, no. 19, pp. 2025-33, Nov. 2008, doi: 10.1056/NEJMra0707993.
- [15] A. F. Jacobsen, F. E. Skjeldestad, and P. M. Sandset, "Ante- and postnatal risk factors of venous thrombosis: a hospital-based case-control study.," *J Thromb Haemost*, vol. 6, no. 6, pp. 905-12, Jun. 2008, doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.02961.x.
- [16] A. F. Jacobsen and P. M. Sandset, "Venous thromboembolism associated with pregnancy and hormonal therapy.," *Best Pract Res Clin Haematol*, vol. 25, no. 3, pp. 319-32, Sep. 2012, doi: 10.1016/j.beha.2012.07.006.
- [17] M. Damodaram, M. Kaladindi, J. Luckit, and W. Yoong, "D-dimers as a screening test for venous thromboembolism in pregnancy: is it of any use?," *J Obstet Gynaecol*, vol. 29, no. 2, pp. 101-3, Feb. 2009, doi: 10.1080/01443610802649045.
- [18] P. B. Szecsi, M. Jørgensen, A. Klajnbard, M. R. Andersen, N. P. Colov, and S. Stender, "Haemostatic reference intervals in pregnancy.," *Thromb Haemost*, vol. 103, no. 4, pp. 718-27, Apr. 2010, doi: 10.1160/TH09-10-0704.
- [19] M. S. To, B. J. Hunt, and C. Nelson-Piercy, "A negative D-dimer does not exclude venous thromboembolism (VTE) in pregnancy.," *J Obstet Gynaecol*, vol. 28, no. 2, pp. 222-3, Feb. 2008, doi: 10.1080/01443610801915975.
- [20] E. V Kane, C. Calderwood, R. Dobbie, C. Morris, E. Roman, and I. A. Greer, "A population-based study of venous thrombosis in pregnancy in Scotland 1980-2005.," *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, vol. 169, no. 2, pp. 223-9, Jul. 2013, doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.03.024.
- [21] E. L. Simpson, R. A. Lawrenson, A. L. Nightingale, and R. D. Farmer, "Venous thromboembolism in pregnancy and the puerperium: incidence and additional risk factors from a London perinatal database.," *BJOG*, vol. 108, no. 1, pp. 56-60, Jan. 2001, doi: 10.1111/j.1471-0528.2001.00004.x.
- [22] https://www.npeu.ox.ac.uk/assets/downloads/mbrance-uk/reports/maternal-report-2021/MBRRACE-UK_Maternal_Report_2021_-_FINAL_-_WEB_VERSION.pdf
- [23] https://www.sst.dk//media/Udgivelses/2022/Sundhedsprofil/Sundhedsprofilen.ashx?sc_lang=da&hash=5C9A-9A81483F6C987D5651976B72ECB2, s:1-196
- [24] T. B. Larsen, H. T. Sørensen, M. Gislum, and S. P. Johnsen, "Maternal smoking, obesity, and risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium: a population-based nested case-control study.," *Thromb Res*, vol. 120, no. 4, pp. 505-9, 2007, doi: 10.1016/j.thromres.2006.12.003.
- [25] J. Gregson et al., "Cardiovascular Risk Factors Associated With Venous Thromboembolism.," *JAMA Cardiol*, vol. 4, no. 2, pp. 163-173, Feb. 2019, doi: 10.1001/jamacardio.2018.4537.
- [26] D. Pastori et al., "A Comprehensive Review of Risk Factors for Venous Thromboembolism: From Epidemiology to Pathophysiology.," *Int J Mol Sci*, vol. 24, no. 4, Feb. 2023, doi: 10.3390/ijms24043169.
- [27] R. F. Walker et al., "Autoimmune disease and risk of postpartum venous thromboembolism.," *Res Pract Thromb Haemost*, vol. 7, no. 2, p. 100091, Feb. 2023, doi: 10.1016/j.rpth.2023.100091.
- [28] Trust Guideline on Prophylactic Anticoagulation in Pregnancy;2021. <https://www.nnuh.nhs.uk/publication-anticoagulation-in-pregnancy-ao1b-v9/> Fibrinolysis. 2020;31(7):481-484. doi:10.1097/MBC.0000000000000951
- [29] P. Brill-Edwards et al., "Safety of withholding heparin in pregnant women with a history of venous thromboembolism. Recurrence of Clot in This Pregnancy Study Group.," *N Engl J Med*, vol. 343, no. 20, pp. 1439-44, Nov. 2000, doi: 10.1056/NEJM200011163432002.
- [30] M. Rodger, "Pregnancy and venous thromboembolism: 'TIPPS' for risk stratification.," *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, vol. 2014, no. 1, pp. 387-92, Dec. 2014, doi: 10.1182/asheducation-2014.1.387.
- [31] S. M. Bates, A. Greer, S. Middeldorp, D. L. Veenstra, A. M. Prabalos, and P. O. Vandvik, "VTE, thrombophilia, anti-thrombotic therapy, and pregnancy - Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines.," *Chest*, vol. 141, no. 2 SUPPL., 2012, doi: 10.1378/chest.11-2300.
- [32] A. A. Sultan et al., "Risk factors for first venous thromboembolism around pregnancy: A population-based cohort study from the United Kingdom.," *Blood*, vol. 121, no. 19, 2013, doi: 10.1182/blood-2012-11-469551.
- [33] F. Cerneca, G. Ricci, R. Simeone, M. Malisano, S. Alberico, and S. Guaschino, "Coagulation and fibrinolysis changes in normal pregnancy. Increased levels of procoagulants and reduced levels of inhibitors during pregnancy induce a hypercoagulable state, combined with a reactive fibrinolysis.," *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, vol. 73, no. 1, pp. 31-6, May 1997, doi: 10.1016/s0301-2115(97)02734-6.
- [34] E. Schapkaitz et al., "Pregnancy-related venous thromboembolism and HIV infection.," *Int J Gynaecol Obstet*, vol. 155, no. 1, pp. 110-118, Oct. 2021, doi: 10.1002/ijgo.13596.
- [35] R. Rubino, C. Imburgia, S. Bonura, M. Trizzino, C. Iaria, and A. Cascio, "Thromboembolic Events in Patients with Influenza: A Scoping Review.," *Viruses*, vol. 14, no. 12, Dec. 2022, doi: 10.3390/v14122817.
- [36] A. Kollias, K. G. Kyriakoulis, S. Lagou, E. Kontopantelis, G. S. Stergiou, and K. Syrigos, "Venous thromboembolism in COVID-19: A systematic review and meta-analysis.," *Vasc Med*, vol. 26, no. 4, pp. 415-425, Aug. 2021, doi: 10.1177/1358863X21995566.
- [37] J. Y. Ko et al., "Adverse Pregnancy Outcomes, Maternal Complications, and Severe Illness Among US Delivery Hospitalizations With and Without a Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Diagnosis.," *Clin Infect Dis*, vol. 73, no. Suppl 1, pp. S24-S31, Jul. 2021, doi: 10.1093/cid/ciab344.
- [38] DSOGs link-samling om COVID-19 og graviditet. www.dsog.dk/covid19. REF: RCOG and Royal College of Midwives guideline Coronavirus (COVID-19) infection in pregnancy, <https://www.rcog.org.uk/guidance/coronavirus-covid-19-pregnancy-and-women-s-health/coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy/>
- [39] J. I. Weitz et al., "Cancer associated thrombosis in everyday practice: perspectives from GARFIELD-VTE.," *J Thromb Thrombolysis*, vol. 50, no. 2, pp. 267-277, Aug. 2020, doi: 10.1007/s11239-020-02180-x.
- [40] I. K. Greiber et al., "Cancer in pregnancy increases the risk of venous thromboembolism: a nationwide cohort study.," *BJOG*, 2021, doi: 10.1111/1471-0528.16627.
- [41] E. A. Hase, V. I. P. V. L. de Barros, A. M. K. Igai, R. P. V. Francisco, and M. Zugaib, "Risk assessment of venous thromboembolism and thromboprophylaxis in pregnant women hospitalized with cancer: Preliminary results from a risk score.," *Clinics (Sao Paulo)*, vol. 73, p. e368, Oct. 2018, doi: 10.6061/clinics/2018/e368.
- [42] DSTH rapport: Cancer og venøs tromboembolisme. https://www.dsth.dk/pdf/CAT_2020.pdf
- [43] Dansk Fertilitetsselskabs guideline "Klinisk guideline: Ovarielt hyperstimulationssyndrom (OHSS)," <https://fertilitetsselskab.dk/wp-content/uploads/2018/10/endeligohss-guideline-13032016.pdf>
- [44] ESHRE Capri Workshop Group, "Venous thromboembolism in women: a specific reproductive health risk.," *Hum Reprod Update*, vol. 19, no. 5, pp. 471-82, 2013, doi: 10.1093/humupd/dmt028.
- [45] V. S. Vanni, R. De Lorenzo, L. Privitera, V. Canti, P. Viganò, and P. Rovere-Querini, "Safety of fertility treatments in women with systemic autoimmune diseases (SADs).," *Expert Opin Drug Saf*, vol. 18, no. 9, pp. 841-852, Sep. 2019, doi: 10.1080/14740338.2019.1636964.
- [46] G. Sacks and J. Zhang, "Prednisolone and enoxaparin (clexane) therapy ('the Bondi protocol') for repeated IVF failure.," *Am J Reprod Immunol*, vol. 88, no. 5, p. e13616, Nov. 2022, doi: 10.1111/aji.13616.

- [47] A. Holt-Kentwell, J. Ghosh, A. Devall, A. Coomarasamy, and R. K. Dhillon-Smith, "Evaluating interventions and adjuncts to optimize pregnancy outcomes in subfertile women: an overview review," *Hum Reprod Update*, vol. 28, no. 4, pp. 583-600, Jun. 2022, doi: 10.1093/humupd/dmac001.
- [48] S. Zullino, S. Clemenza, F. Mecacci, and F. Petraglia, "Low Molecular Weight Heparins (LMWH) and Implications along Pregnancy: a Focus on the Placenta," *Reprod Sci*, vol. 29, no. 5, pp. 1414-1423, May 2022, doi: 10.1007/s43032-021-00678-0.
- [49] A. F. Jacobsen, A. Drolsum, N. E. Klow, G. F. Dahl, E. Qvigstad, and P. M. Sandset, "Deep vein thrombosis after elective cesarean section," *Thromb Res*, vol. 113, no. 5, pp. 283-8, 2004, doi: 10.1016/j.thromres.2004.03.008.
- [50] M. Blondon, A. Casini, K. K. Hoppe, F. Boehlen, M. Righini, and N. L. Smith, "Risks of Venous Thromboembolism After Cesarean Sections: A Meta-Analysis," *Chest*, vol. 150, no. 3, pp. 572-96, Sep. 2016, doi: 10.1016/j.chest.2016.05.021.
- [51] T. Raia-Barjat, O. Edebiri, and C. Chauleur, "Venous Thromboembolism Risk Score and Pregnancy," *Front Cardiovasc Med*, vol. 9, p. 863612, 2022, doi: 10.3389/fcvm.2022.863612.
- [52] I. McKerrow Johnson, J. Shatzel, S. Olson, T. Kohl, A. Hamilton, and T. G. DeLoughery, "Travel-Associated Venous Thromboembolism," *Wilderness Environ Med*, vol. 33, no. 2, pp. 169-178, Jun. 2022, doi: 10.1016/j.wem.2022.02.004.
- [53] D. Chandra, E. Parisini, and D. Mozaffarian, "Meta-analysis: travel and risk for venous thromboembolism," *Ann Intern Med*, vol. 151, no. 3, pp. 180-90, Aug. 2009, doi: 10.7326/0003-4819-151-3-200908040-00129.
- [54] S. Kuipers, A. Venemans, S. Middeldorp, H. R. Büller, S. C. Cannegieter, and F. R. Rosendaal, "The risk of venous thrombosis after air travel: contribution of clinical risk factors," *Br J Haematol*, vol. 165, no. 3, pp. 412-3, May 2014, doi: 10.1111/bjh.12724.
- [55] M. J. Clarke, C. Broderick, S. Hopewell, E. Juszcak, and A. Eisinga, "Compression stockings for preventing deep vein thrombosis in airline passengers," *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 4, no. 4, p. CD004002, Apr. 2021, doi: 10.1002/14651858.CD004002.pub4.
- [56] A.-M. Hvas, P. Kampmann, and M. Nybo, "[Work-up of thrombophilia]," *Ugeskr Laeger*, vol. 183, no. 15, Apr. 2021.
- [57] Y. Dargaud et al., "Personalized thromboprophylaxis using a risk score for the management of pregnancies with high risk of thrombosis: a prospective clinical study," *J Thromb Haemost*, vol. 15, no. 5, pp. 897-906, May 2017, doi: 10.1111/jth.13660.
- [58] L. J. J. Scheres, I. M. Bistervels, and S. Middeldorp, "Everything the clinician needs to know about evidence-based anticoagulation in pregnancy," *Blood Rev*, vol. 33, pp. 82-97, Jan. 2019, doi: 10.1016/j.blre.2018.08.001.
- [59] S. Salehi Omran, A. Hartman, N. A. Zakai, and B. B. Navi, "Thrombophilia Testing After Ischemic Stroke: Why, When, and What?," *Stroke*, vol. 52, no. 5, pp. 1874-1884, May 2021, doi: 10.1161/STROKEAHA.120.032360.
- [60] S. H. Pahu, A. T. Hansen, and A.-M. Hvas, "Thrombophilia testing in young patients with ischemic stroke," *Thromb Res*, vol. 137, pp. 108-112, Jan. 2016, doi: 10.1016/j.thromres.2015.11.006.
- [61] DSTHs "Retningslinje om udredning for trombofili"; https://dsth.dk/pdf/Trombofiliretningslinje_Maj_2020_Web.pdf
- [62] T. B. Larsen, J. F. Lassen, I. Brandslund, L. Byriel, G. B. Petersen, and B. Nørgaard-Pedersen, "The Arg506Gln mutation (FV Leiden) among a cohort of 4188 unselected Danish newborns," *Thromb Res*, vol. 89, no. 5, pp. 211-5, Mar. 1998, doi: 10.1016/s0049-3848(98)00010-3.
- [63] R. M. Bertina et al., "Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C," *Nature*, vol. 369, no. 6475, pp. 64-7, May 1994, doi: 10.1038/369064a0.
- [64] S. R. Poort, F. R. Rosendaal, P. H. Reitsma, and R. M. Bertina, "A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis," *Blood*, vol. 88, no. 10, pp. 3698-703, Nov. 1996.
- [65] S. M. Bates et al., "American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy," *Blood Adv*, vol. 2, no. 22, pp. 3317-3359, Nov. 2018, doi: 10.1182/bloodadvances.2018024802.
- [66] P. D. Ziakas, I. S. Poulou, M. Pavlou, and E. Zintzaras, "Thrombophilia and venous thromboembolism in pregnancy: a meta-analysis of genetic risk," *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, vol. 191, pp. 106-11, Aug. 2015, doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.06.005.
- [67] A. Gerhardt, R. E. Scharf, I. A. Greer, and R. B. Zotz, "Hereditary risk factors for thrombophilia and probability of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium," *Blood*, vol. 128, no. 19, pp. 2343-2349, Nov. 2016, doi: 10.1182/blood-2016-03-703728.
- [68] F. N. Croles, K. Nasserinejad, J. J. Duvekot, M. J. Kruij, K. Meijer, and F. W. Leebeek, "Pregnancy, thrombophilia, and the risk of a first venous thrombosis: systematic review and bayesian meta-analysis," *BMJ*, vol. 359, p. j4452, Oct. 2017, doi: 10.1136/bmj.j4452.
- [69] <https://www.rcog.org.uk/media/qejfhcaj/gtg-37a.pdf>
- [70] L. Robertson et al., "Thrombophilia in pregnancy: a systematic review," *Br J Haematol*, vol. 132, no. 2, pp. 171-96, Jan. 2006, doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05847.x.
- [71] I. Martinelli, C. Legnani, P. Bucciarelli, E. Grandone, V. De Stefano, and P. Mannuccio Mannucci, "Risk of pregnancy-related venous thrombosis in carriers of severe inherited thrombophilia," *Thromb Haemost*, vol. 86, no. 3, 2001, doi: 10.1055/s-0037-1616134.
- [72] D. Dizon-Townson et al., "The relationship of the factor V Leiden mutation and pregnancy outcomes for mother and fetus," *Obstetrics and Gynecology*, vol. 106, no. 3, 2005, doi: 10.1097/01.AOG.0000173986.32528.ca.
- [73] I. Pabinger and J. Thaler, "How I treat patients with hereditary antithrombin deficiency," *Blood*, vol. 134, no. 26, pp. 2346-2353, Dec. 2019, doi: 10.1182/blood.2019002927.
- [74] N. A. Goldenberg and M. J. Manco-Johnson, "Protein C deficiency," *Haemophilia*, vol. 14, no. 6, pp. 1214-21, Nov. 2008, doi: 10.1111/j.1365-2516.2008.01838.x.
- [75] A. C. Dykes, I. D. Walker, A. D. McMahon, S. I. Islam, and R. C. Tait, "A study of Protein S antigen levels in 3788 healthy volunteers: influence of age, sex and hormone use, and estimate for prevalence of deficiency state," *Br J Haematol*, vol. 113, no. 3, pp. 636-41, Jun. 2001, doi: 10.1046/j.1365-2141.2001.02813.x.
- [76] J. I. Zwicker et al., "The prevention and management of asparaginase-related venous thromboembolism in adults: Guidance from the SSC on Hemostasis and Malignancy of the ISTH," *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2020, doi: 10.1111/jth.14671.
- [77] J. C. Roberts, A. von Drygalski, J. Y. Zhou, G. M. Rodgers, K. Ansteatt, and M. D. Tarantino, "Five Challenging Cases of Hereditary Antithrombin Deficiency Characterized by Thrombosis or Complicated Pregnancy," *J Blood Med*, 2022, doi: 10.2147/JBM.S365996.
- [78] T. Kobayashi, K. Sugiura, T. Ojima, K. Hirai, and E. Morishita, "Peripartum management of hereditary thrombophilia: results of primary surveillance in Japan," *Int J Hematol*, 2022, doi: 10.1007/s12185-022-03354-4.
- [79] Shelly Rainforth Collins PharmD,BCGP, in *Gahart's 2022 Intravenous medications*, 2022; <https://www.sciencedirect.com/topics/pharmacology-toxicology-and-pharmaceutical-science/antithrombin-iii> [80] J. E. Roeters van Lennep, E. Meijer, F. J. C. M. Klumper, J. M. Middeldorp, K. W. M. Bloemenkamp, and S. Middeldorp, "Prophylaxis with low-dose low-molecular-weight heparin during pregnancy and postpartum: is it effective?," *J Thromb Haemost*, vol. 9, no. 3, pp. 473-80, Mar. 2011, doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04186.x.
- [81] A. T. Hansen, B. H. Andreassen, J. D. Salvig, and A.-M. Hvas, "Changes in fibrin D-dimer, fibrinogen, and protein S during pregnancy," *Scand J Clin Lab Invest*, vol. 71, no. 2, pp. 173-6, Apr. 2011, doi: 10.3109/00365513.2010.545432.
- [82] S. Miyakis et al., "International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS)," *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2006, doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x.
- [83] J. S. Knight, D. W. Branch, and T. L. Ortel, "Antiphospholipid syndrome: advances in diagnosis, pathogenesis, and management," *BMJ (Clinical research ed.)*. 2023. doi: 10.1136/bmj-2021-069717.
- [84] K. M. J. Devreese et al., "Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection and interpretation," *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2020, doi: 10.1111/jth.15047.
- [85] M. Barbhaiya et al., "Development of a New International Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria Phase I/II Report: Generation and Reduction of Candidate Criteria," *Arthritis Care Res (Hoboken)*, vol. 73, no. 10, 2021, doi: 10.1002/acr.24520.
- [86] M. Barbhaiya et al., "2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria," *Ann Rheum Dis*, vol. 82, no. 10, pp. 1258-1270, Oct. 2023, doi: 10.1136/ard-2023-224609.
- [87] D. Garcia and D. Erkan, "Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome," *N Engl J Med*, vol. 378, no. 21, pp. 2010-2021, May 2018, doi: 10.1056/NEJMra1705454.
- [88] M. Petri, "Improvements in diagnosis and risk assessment of primary and secondary antiphospholipid syndrome," *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, vol. 2019, no. 1, pp. 415-420, Dec. 2019, doi: 10.1182/hematology.2019000046.
- [89] H. Kelchtermans, L. Pelkmans, B. de Laat, and K. M. Devreese, "IgG/IgM antiphospholipid antibodies present in the classification criteria for the antiphospholipid syndrome: a critical review of their association with thrombosis," *J Thromb Haemost*, vol. 14, no. 8, pp. 1530-48, Aug. 2016, doi: 10.1111/jth.13379.
- [90] L. R. Sammaritano et al., "2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases," *Arthritis and Rheumatology*, 2020, doi: 10.1002/art.41191.
- [91] M. G. Tektonidou et al., "EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults," *Ann Rheum Dis*, vol. 78, no. 10, pp. 1296-1304, Oct. 2019, doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215213.
- [92] M. Limper et al., "Diagnosing and treating antiphospholipid syndrome: a consensus paper," *Neth J Med*, vol. 77, no. 3, pp. 98-108, Apr. 2019.
- [93] J. Alijotas-Reig, E. Esteve-Valverde, A. Anunciación-Llunell, J. Marques-Soares, J. Pardos-Gea, and F. Miró-Mur, "Pathogenesis, Diagnosis and Management of Obstetric Antiphospholipid Syndrome: A Comprehensive Review," *J Clin Med*, vol. 11, no. 3, Jan. 2022, doi: 10.3390/jcm11030675.
- [94] S. Roberge, E. Bujold, and K. H. Nicolaides, "Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis," *Am J Obstet Gynecol*, vol. 218, no. 3, pp. 287-293.e1, Mar. 2018, doi: 10.1016/j.ajog.2017.11.561.
- [95] "ACOG Committee Opinion No. 743: Low-Dose Aspirin Use During Pregnancy," *Obstetrics and gynecology*, vol. 132, no. 1, pp. e44-e52, Jul. 2018, doi: 10.1097/AOG.0000000000002708.

- [96] Y. Wang, X. Guo, N. Obore, H. Ding, C. Wu, and H. Yu, "Aspirin for the prevention of preeclampsia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies.," *Front Cardiovasc Med*, vol. 9, p. 936560, 2022, doi: 10.3389/fcvm.2022.936560.
- [97] DSOG guideline "Acetylsalicylsyre i graviditeten. <https://static1.squarespace.com/static/5467abcce4b056d72594db79/t/631a45b6ebace45e11ec2273/1662666169631/AcetylsalicylsyreGuidelineFinal+.pdf>
- [98] M. Gerde et al., "The impact of hydroxychloroquine on obstetric outcomes in refractory obstetric antiphospholipid syndrome," *Thromb Res*, 2021, doi: 10.1016/j.thromres.2021.08.004.
- [99] J. F. Timp et al., "Predictive value of factor VIII levels for recurrent venous thrombosis: Results from the MEGA follow-up study," *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2015, doi: 10.1111/jth.13113.
- [100] A. Gkana et al., "Contemporary Biomarkers in Pulmonary Embolism Diagnosis: Moving beyond D-Dimers," *Journal of Personalized Medicine*. 2022. doi: 10.3390/jpm12101604.
- [101] D. J. Arachchilage, L. Mackillop, A. Chandratheva, J. Motawani, P. MacCallum, and M. Laffan, "Thrombophilia testing: A British Society for Haematology guideline," *Br J Haematol*, 2022, doi: 10.1111/bjh.18239.
- [102] Lockwood: Inherited Thrombophilias in pregnancy Up-to-date accessed 30.07.2023.
- [103] C. L'Acqua and E. Hod, "New perspectives on the thrombotic complications of haemolysis," *British Journal of Haematology*. 2015. doi: 10.1111/bjh.13183.
- [104] U. Jäger et al., "Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting," *Blood Reviews*. 2020. doi: 10.1016/j.blre.2019.100648.
- [105] Q. A. Hill, R. Stamps, E. Massey, J. D. Grainger, D. Provan, and A. Hill, "The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia," *British Journal of Haematology*. 2017. doi: 10.1111/bjh.14478.
- [106] M. Capocchi, A. Ciavarella, A. Artoni, M. Abbattista, and I. Martinelli, "Thrombotic complications in patients with immune-mediated hemolysis," *Journal of Clinical Medicine*. 2021. doi: 10.3390/jcm10081764.
- [107] J. E. Roumi, H. M. Moukhadder, G. Graziadei, M. Pennisi, M. D. Cappellini, and A. T. Taher, "Pregnancy in β -thalassaemia intermedia at two tertiary care centers in Lebanon and Italy: A follow-up report on fetal and maternal outcomes," *American Journal of Hematology*. 2017. doi: 10.1002/ajh.24690.
- [108] A. T. Taher et al., "Recommendations for Pregnancy in Rare Inherited Anemias," *Hemasphere*, 2020, doi: 10.1097/hs9.0000000000000446.
- [109] E. Oteng-Ntim, B. Ayensah, M. Knight, and J. Howard, "Pregnancy outcome in patients with sickle cell disease in the UK - a national cohort study comparing sickle cell anaemia (HbSS) with HbSC disease," *Br J Haematol*, 2015, doi: 10.1111/bjh.13270.
- [110] A. S. Shet and T. Wun, "How I diagnose and treat venous thromboembolism in sickle cell disease," *Blood*, 2018, doi: 10.1182/blood-2018-03-822593.
- [111] I. M. Bistervels et al., "Intermediate-dose versus low-dose low-molecular-weight heparin in pregnant and post-partum women with a history of venous thromboembolism (Highlow study): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial," *The Lancet*, 2022, doi: 10.1016/S0140-6736(22)02128-6.
- [112] I. A. Greer and C. Nelson-Piercy, "Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: A systematic review of safety and efficacy," *Blood*. 2005. doi: 10.1182/blood-2005-02-0626.
- [113] M. J. Fossler et al., "Pharmacodynamics of intravenous and subcutaneous tinzaparin and heparin in healthy volunteers," *American Journal of Health-System Pharmacy*, 2001, doi: 10.1093/ajhp/58.17.1614.
- [114] H. C. Flessa, A. B. Kapstrom, H. I. Glueck, and J. J. Will, "Placental transport of heparin.," *Am J Obstet Gynecol*, vol. 93, no. 4, pp. 570-3, Oct. 1965, doi: 10.1016/0002-9378(65)90518-1.
- [115] N. P. Clark, T. Delate, D. M. Witt, S. Parker, and R. McDuffie, "A descriptive evaluation of unfractionated heparin use during pregnancy.," *J Thromb Thrombolysis*, vol. 27, no. 3, pp. 267-73, Apr. 2009, doi: 10.1007/s11239-008-0207-0.
- [116] E. Lu, J. J. Shatzel, J. Salati, and T. G. DeLoughery, "The Safety of Low-Molecular-Weight Heparin During and After Pregnancy.," *Obstet Gynecol Surv*, vol. 72, no. 12, pp. 721-729, Dec. 2017, doi: 10.1097/OGX.0000000000000505.
- [117] C. Richter, J. Sitzmann, P. Lang, H. Weitzel, A. Huch, and R. Huch, "Excretion of low molecular weight heparin in human milk.," *Br J Clin Pharmacol*, vol. 52, no. 6, pp. 708-10, Dec. 2001, doi: 10.1046/j.0306-5251.2001.01517.x.
- [118] DSTH rapport: "Perioperativ regulering af antitrombotisk behandling". DSTH 2016. https://dsth.dk/pdf/PRAB_2016_WEB.pdf
- [119] J. L. Babin, K. L. Traylor, and D. M. Witt, "Laboratory Monitoring of Low-Molecular-Weight Heparin and Fondaparinux," *Semin Thromb Hemost*, vol. 43, no. 3, 2017, doi: 10.1055/s-0036-1581129.
- [120] B. P. McDonnell et al., "Adjustment of therapeutic LMWH to achieve specific target anti-FXa activity does not affect outcomes in pregnant patients with venous thromboembolism.," *J Thromb Thrombolysis*, vol. 43, no. 1, pp. 105-111, Jan. 2017, doi: 10.1007/s11239-016-1409-5.
- [121] A. B. Kjaergaard, J. Fuglsang, and A. M. Hvas, "Anti-Xa Monitoring of Low-Molecular-Weight Heparin during Pregnancy: A Systematic Review," *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, vol. 47, no. 7. 2021. doi: 10.1055/s-0041-1726374.
- [122] C. Simard, I. Malhamé, L. Skeith, M. P. Carson, E. Rey, and V. Tagalakis, "Management of anticoagulation in pregnant women with venous thromboembolism: An international survey of clinical practice," *Thromb Res*, vol. 210, 2022, doi: 10.1016/j.thromres.2021.12.016.
- [123] N. Martel, J. Lee, and P. S. Wells, "Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis.," *Blood*, vol. 106, no. 8, pp. 2710-5, Oct. 2005, doi: 10.1182/blood-2005-04-1546.
- [124] E. Bernardi and P. Prandoni, "Safety of low molecular weight heparins in the treatment of venous thromboembolism.," *Expert Opin Drug Saf*, vol. 2, no. 1, pp. 87-94, Jan. 2003, doi: 10.1517/14740338.2.1.87.
- [125] M. B. Fausett et al., "Heparin-induced thrombocytopenia is rare in pregnancy.," *Am J Obstet Gynecol*, vol. 185, no. 1, pp. 148-52, Jul. 2001, doi: 10.1067/mob.2001.114690.
- [126] A. M. Pishko and A. L. Marshall, "Thrombocytopenia in pregnancy.," *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, vol. 2022, no. 1, pp. 303-311, Dec. 2022, doi: 10.1182/hematology.2022000375.
- [127] Y. H. Park, "Diagnosis and management of thrombocytopenia in pregnancy.," *Blood Res*, vol. 57, no. S1, pp. 79-85, Apr. 2022, doi: 10.5045/br.2022.202068.
- [128] C. Schaefer et al., "Vitamin K antagonists and pregnancy outcome. A multi-centre prospective study.," *Thromb Haemost*, vol. 95, no. 6, pp. 949-57, Jun. 2006, doi: 10.1160/TH06-02-0108.
- [129] W. S. Chan, S. Anand, and J. S. Ginsberg, "Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review of the literature.," *Arch Intern Med*, vol. 160, no. 2, pp. 191-6, Jan. 2000, doi: 10.1001/archinte.160.2.191.
- [130] J. G. Hall, R. M. Pauli, and K. M. Wilson, "Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy.," *Am J Med*, vol. 68, no. 1, pp. 122-40, Jan. 1980, doi: 10.1016/0002-9343(80)90181-3.
- [131] M. S. Shannon, M.-B. Edwards, F. Long, K. M. Taylor, J. P. Bagger, and M. De Swiet, "Anticoagulant management of pregnancy following heart valve replacement in the United Kingdom, 1986-2002.," *J Heart Valve Dis*, vol. 17, no. 5, pp. 526-32, Sep. 2008.
- [132] F. Lecuru, M. Desnos, and R. Taurelle, "Anticoagulant therapy in pregnancy. Report of 54 cases.," *Acta Obstet Gynecol Scand*, vol. 75, no. 3, pp. 217-21, Mar. 1996, doi: 10.3109/00016349609047090.
- [133] C. McIntock, L. M. E. McCowan, and R. A. North, "Maternal complications and pregnancy outcome in women with mechanical prosthetic heart valves treated with enoxaparin," *BJOG*, vol. 116, no. 12, 2009, doi: 10.1111/j.1471-0528.2009.02299.x.
- [134] C. Gohlke-bärwolf et al., "Guidelines for prevention of thromboembolic events in valvular heart disease," *Eur Heart J*, 1995, doi: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a060739.
- [135] Z. L. Steinberg, C. P. Dominguez-Islas, C. M. Otto, K. K. Stout, and E. V. Krieger, "Maternal and Fetal Outcomes of Anticoagulation in Pregnant Women With Mechanical Heart Valves.," *J Am Coll Cardiol*, vol. 69, no. 22, pp. 2681-2691, Jun. 2017, doi: 10.1016/j.jacc.2017.03.605.
- [136] C. Pattacini, A. Tagliaferri, and C. Manotti, "Awareness of teratogenic effect of oral anticoagulants in fertile women.," *Thromb Haemost*, vol. 88, no. 1, p. 172, Jul. 2002.
- [137] J. F. Lassen, I. Brandslund, and S. Antonsen, "International normalized ratio for prothrombin times in patients taking oral anticoagulants: critical difference and probability of significant change in consecutive measurements.," *Clin Chem*, vol. 41, no. 3, pp. 444-7, Mar. 1995.
- [138] J. F. Lassen, J. Kjeldsen, S. Antonsen, P. Hyltoft Petersen, and I. Brandslund, "Interpretation of serial measurements of international normalized ratio for prothrombin times in monitoring oral anticoagulant therapy.," *Clin Chem*, vol. 41, no. 8 Pt 1, pp. 1171-6, Aug. 1995.
- [139] J. Kjeldsen, J. F. Lassen, P. H. Petersen, and I. Brandslund, "Biological variation of International Normalized Ratio for prothrombin times, and consequences in monitoring oral anticoagulant therapy: computer simulation of serial measurements with goal-setting for analytical quality.," *Clin Chem*, vol. 43, no. 11, pp. 2175-82, Nov. 1997.
- [140] E. Kozer, S. Nikfar, A. Costei, R. Boskovic, I. Nulman, and G. Koren, "Aspirin consumption during the first trimester of pregnancy and congenital anomalies: a meta-analysis.," *Am J Obstet Gynecol*, vol. 187, no. 6, pp. 1623-30, Dec. 2002, doi: 10.1067/mob.2002.127376.
- [141] L. Duley, S. Meher, K. E. Hunter, A. L. Seidler, and L. M. Askie, "Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications.," *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 2019, no. 10, Oct. 2019, doi: 10.1002/14651858.CD004659.pub3.
- [142] E. Kozer, A. M. Costei, R. Boskovic, I. Nulman, S. Nikfar, and G. Koren, "Effects of aspirin consumption during pregnancy on pregnancy outcomes: meta-analysis.," *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*, vol. 68, no. 1, pp. 70-84, Feb. 2003, doi: 10.1002/bdrb.10002.
- [143] L. Duley, S. Meher, K. E. Hunter, A. L. Seidler, and L. M. Askie, "Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications.," *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019. doi: 10.1002/14651858.CD004659.pub3.
- [144] D. L. Rolnik et al., "Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia," *New England Journal of Medicine*, 2017, doi: 10.1056/nejmoa1704559.
- [145] C.-E. H. Dempfle, "Minor Transplacental Passage of Fondaparinux in Vivo," *New England Journal of Medicine*, 2004, doi: 10.1056/nejm200404293501825.

- [146] M. Nagler, M. Haslauer, and W. A. Willemin, "Fondaparinux - Data on efficacy and safety in special situations," *Thrombosis Research*. 2012. doi: 10.1016/j.thromres.2011.10.037.
- [147] S. De Carolis et al., "Fondaparinux in pregnancy: Could it be a safe option? A review of the literature," *Thrombosis Research*. 2015. doi: 10.1016/j.thromres.2015.04.001.
- [148] C. E. Dempfle et al., "Fondaparinux Pre-, Peri-, and/or Postpartum for the Prophylaxis/Treatment of Venous Thromboembolism (FondaPPP)," *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 2021, doi: 10.1177/10760296211014575.
- [149] S. Bukhari, S. Fatima, A. F. Barakat, A. E. Fogerty, I. Weinberg, and I. Y. Elgendy, "Venous thromboembolism during pregnancy and postpartum period," *European Journal of Internal Medicine*. 2022. doi: 10.1016/j.ejim.2021.12.013.
- [150] J. Beyer-Westendorf et al., "Pregnancy outcome in patients exposed to direct oral anticoagulants - and the challenge of event reporting," *Thromb Haemost*, 2016, doi: 10.1160/TH16-04-0305.
- [151] H. Cohen, D. R. Arachchilage, S. Middeldorp, J. Beyer-Westendorf, and R. Abdul-Kadir, "Management of direct oral anticoagulants in women of childbearing potential: guidance from the SSC of the ISTH," *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2016, doi: 10.1111/jth.13366.
- [152] M. Daei, H. Khalili, and Z. Heidari, "Direct oral anticoagulant safety during breastfeeding: a narrative review," *Eur J Clin Pharmacol*, vol. 77, no. 10, pp. 1465-1471, Oct. 2021, doi: 10.1007/s00228-021-03154-5.
- [153] D. Appelen, E. van Loo, M. H. Prins, M. H. Neumann, and D. N. Kolbach, "Compression therapy for prevention of post-thrombotic syndrome," *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 9, no. 9, p. CD004174, Sep. 2017, doi: 10.1002/14651858.CD004174.pub3.
- [154] P. Prandoni et al., "Thigh-length versus below-knee compression elastic stockings for prevention of the post-thrombotic syndrome in patients with proximal-venous thrombosis: A randomized trial," *Blood*, 2012, doi: 10.1182/blood-2011-11-391961.
- [155] X. Yang, X. Zhang, M. Yin, R. Wang, X. Lu, and K. Ye, "Elastic compression stockings to prevent post-thrombotic syndrome in proximal deep venous thrombosis patients without thrombus removal," *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*, vol. 10, no. 2, pp. 293-299, Mar. 2022, doi: 10.1016/j.jvsv.2021.06.023.
- [156] J. Hill and T. Treasure, "Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital: Summary of the NICE guideline," *Heart*. 2010. doi: 10.1136/hrt.2010.198275.
- [157] S. Bhutia and P. F. Wong, "Once versus twice daily low molecular weight heparin for the initial treatment of venous thromboembolism," *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013. doi: 10.1002/14651858.CD003074.pub3.
- [158] M. A. Turrentine, G. Braems, and M. M. Ramirez, "Use of thrombolytics for the treatment of thromboembolic disease during pregnancy," *Obstet Gynecol Surv*, 1995, doi: 10.1097/00006254-199507000-00020.
- [159] M. Sousa Gomes, M. Guimaraes, and N. Montenegro, "Thrombolysis in pregnancy: a literature review," *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2019. doi: 10.1080/14767058.2018.1434141.
- [160] E. J. Gartman, "The use of thrombolytic therapy in pregnancy," *Obstetric Medicine*. 2013. doi: 10.1177/1753495X13488771.
- [161] M. R. Ali et al., "Aspect of thrombolytic therapy: A review," *Scientific World Journal*. 2014. doi: 10.1155/2014/586510.
- [162] A. I. Bloom, A. Farkas, Y. Kalish, U. Elchalal, and G. Spectre, "Pharmacomechanical catheter-directed thrombolysis for pregnancy-related iliofemoral deep vein thrombosis," *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 2015, doi: 10.1016/j.jvir.2015.03.001.
- [163] I. Mastoris et al., "Catheter-directed thrombolysis vs. anticoagulation for the prevention and treatment of post-thrombotic syndrome in deep vein thrombosis: An updated systematic review and meta-analysis of randomized trials," *Phlebology*, 2019, doi: 10.1177/0268355519835618.
- [164] Dansk Cardiologisk Selskab, NBV: Lungeemboli og dyb venetrombose <https://nbv.cardio.dk/lungeemboli>
- [165] L. Skeith and M. Rodger, "Anticoagulants to prevent recurrent placenta-mediated pregnancy complications: Is it time to put the needles away?," *Thromb Res*, vol. 151, 2017, doi: 10.1016/S0049-3848(17)30065-8.
- [166] I. A. Greer, A. Aharon, B. Brenner, and J.-C. Gris, "Coagulation and placenta-mediated complications," *Rambam Maimonides Med J*, vol. 5, no. 4, p. e0034, Oct. 2014, doi: 10.5041/RMMJ.10168.
- [167] M. J. Kupferminc et al., "Increased Frequency of Genetic Thrombophilia in Women with Complications of Pregnancy," *New England Journal of Medicine*, 1999, doi: 10.1056/nejm199901073400102.
- [168] M. Fernández Arias et al., "Genetic risk assessment of thrombophilia in patients with adverse obstetric outcomes," *PLoS One*, 2019, doi: 10.1371/journal.pone.0211114.
- [169] I. A. Greer, "Low-molecular-weight heparin for pregnancy complications," *Lancet*, vol. 388, no. 10060, pp. 2570-2572, Nov. 2016, doi: 10.1016/S0140-6736(16)31328-9.
- [170] K. Aslan, I. Kasapoglu, C. Cinar, C. Cakir, B. Avci, and G. Uncu, "Low Molecular Weight Heparin-Aspirin-Prednisolone Combination Does Not Increase the Live Birth Rate in Recurrent Implantation Failure: A Retrospective Cohort Study," *Reprod Sci*, May 2023, doi: 10.1007/s43032-023-01233-9.
- [171] S. Quenby et al., "Heparin for women with recurrent miscarriage and inherited thrombophilia (ALIFE2): an international open-label, randomised controlled trial," *Lancet*, vol. 402, no. 10395, pp. 54-61, Jul. 2023, doi: 10.1016/S0140-6736(23)00693-1.
- [172] G. Saccone et al., "Antiphospholipid antibody profile based obstetric outcomes of primary antiphospholipid syndrome: the PREGNANTS study," *Am J Obstet Gynecol*, vol. 216, no. 5, pp. 525.e1-525.e12, May 2017, doi: 10.1016/j.ajog.2017.01.026.
- [173] S. Bouvier et al., "Comparative incidence of pregnancy outcomes in treated obstetric antiphospholipid syndrome: the NOH-APS observational study," *Blood*, vol. 123, no. 3, pp. 404-13, Jan. 2014, doi: 10.1182/blood-2013-08-522623.
- [174] E. Arslan and D. W. Branch, "Antiphospholipid syndrome: Diagnosis and management in the obstetric patient," *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, vol. 64, pp. 31-40, Apr. 2020, doi: 10.1016/j.bpobgyn.2019.10.001.
- [175] Z. B. Erton et al., "Pregnancy outcomes in antiphospholipid antibody positive patients: prospective results from the AntiPhospholipid Syndrome Alliance for Clinical Trials and International Networking (APS ACTION) Clinical Database and Repository ('Registry')." *Lupus Sci Med*, vol. 9, no. 1, Jun. 2022, doi: 10.1136/lupus-2021-000633.
- [176] I. Agersnap, P. H. Nissen, and A.-M. Hvas, "The Role of Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 (PAI-1) in Placenta-Mediated Pregnancy Complications: A Systematic Review," *Semin Thromb Hemost*, vol. 48, no. 5, pp. 607-624, Jul. 2022, doi: 10.1055/s-0041-1742082.
- [177] A. Blanco-Molina et al., "Venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: Findings from the RIETE Registry," *Thromb Haemost*, 2007, doi: 10.1160/TH06-11-0650.
- [178] B. C. Maughan et al., "Venous Thromboembolism During Pregnancy and the Postpartum Period: Risk Factors, Diagnostic Testing, and Treatment," *Obstet Gynecol Surv*, vol. 77, no. 7, pp. 433-444, Jul. 2022, doi: 10.1097/OGX.0000000000001043.
- [179] B. Kevane, J. Donnelly, M. D'Alton, S. Cooley, R. J. S. Preston, and F. Ni Ainle, "Risk factors for pregnancy-associated venous thromboembolism: a review," *J Perinat Med*, vol. 42, no. 4, pp. 417-25, Jul. 2014, doi: 10.1515/jpm-2013-0207.
- [180] J. S. Ginsberg et al., "Venous thrombosis during pregnancy: leg and trimester of presentation," *Thromb Haemost*, vol. 67, no. 5, pp. 519-20, May 1992.
- [181] J. G. Ray and W. S. Chan, "Deep vein thrombosis during pregnancy and the puerperium: a meta-analysis of the period of risk and the leg of presentation," *Obstet Gynecol Surv*, vol. 54, no. 4, pp. 265-71, Apr. 1999, doi: 10.1097/00006254-199904000-00023.
- [182] A. H. James, V. F. Tapson, and S. Z. Goldhaber, "Thrombosis during pregnancy and the postpartum period," *Am J Obstet Gynecol*, 2005, doi: 10.1016/j.ajog.2004.11.037.
- [183] S. Z. Goldhaber and V. F. Tapson, "A prospective registry of 5,451 patients with ultrasound-confirmed deep vein thrombosis," *American Journal of Cardiology*, 2004, doi: 10.1016/j.amjcard.2003.09.057.
- [184] J. A. Heit, C. E. Kobbervig, A. H. James, T. M. Petterson, K. R. Bailey, and L. J. Melton, "Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study," *Ann Intern Med*, vol. 143, no. 10, pp. 697-706, Nov. 2005, doi: 10.7326/0003-4819-143-10-200511150-00006.
- [185] W. S. Chan et al., "Predicting deep venous thrombosis in pregnancy: Out in 'LEFT' field?," *Ann Intern Med*, 2009, doi: 10.7326/0003-4819-151-2-200907210-00004.
- [186] H. M. G. Wieggers and S. Middeldorp, "Contemporary best practice in the management of pulmonary embolism during pregnancy," *Ther Adv Respir Dis*, vol. 14, p. 1753466620914222, 2020, doi: 10.1177/1753466620914222.
- [187] S. V. Konstantinides and G. Meyer, "The 2019 ESC Guidelines on the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism," *Eur Heart J*, vol. 40, no. 42, pp. 3453-3455, Nov. 2019, doi: 10.1093/eurheartj/ehz726.
- [188] W. S. Chan, J. G. Ray, S. Murray, G. E. Coady, G. Coates, and J. S. Ginsberg, "Suspected Pulmonary Embolism in Pregnancy," *Arch Intern Med*, 2002, doi: 10.1001/archinte.162.10.1170.
- [189] H. Robert-Ebadi, T. Moumneh, G. Le Gal, and M. Righini, "Diagnosis of Pulmonary Embolism during Pregnancy," *Diagnostics*. 2022. doi: 10.3390/diagnostics12081875.
- [190] M. Righini et al., "Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study," *JAMA*, vol. 311, no. 11, pp. 1117-24, Mar. 2014, doi: 10.1001/jama.2014.2135.
- [191] T. van der Hulle et al., "Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study," *Lancet*, vol. 390, no. 10091, pp. 289-297, Jul. 2017, doi: 10.1016/S0140-6736(17)30885-1.
- [192] M. Righini et al., "Diagnosis of pulmonary embolism during pregnancy a multicenter prospective management outcome study," *Ann Intern Med*, 2018, doi: 10.7326/M18-1670.
- [193] L. M. van der Pol, C. Tromeur, I. M. Bistervels, F. Ni Ainle, T. van Bommel, and L. Bertolletti, "Pregnancy-Adapted YEARS Algorithm for Diagnosis of Suspected Pulmonary Embolism," *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*, 2019, doi: 10.1016/j.jvsv.2019.06.004.
- [194] E. Langlois et al., "Could the YEARS algorithm be used to exclude pulmonary embolism during pregnancy? Data from the CT-PE-pregnancy study," *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2019, doi: 10.1111/jth.14483.
- [195] G. Mehdipoor, B. Bikkeli, and M. R. Prince, "Diagnosis of Suspected Pulmonary Embolism in Pregnancy," *N Engl J Med*, vol. 380, no. 25, p. e49, Jun. 2019, doi: 10.1056/NEJMc1905283.
- [196] Dansk Cardiologisk Selskab, NBV: Lungeemboli og dyb Venetrombose. <https://nbv.cardio.dk/lungeemboli>

- [197] R. Chopard, I. E. Albertsen, and G. Piazza, "Diagnosis and Treatment of Lower Extremity Venous Thromboembolism: A Review.," *JAMA*, vol. 324, no. 17, pp. 1765-1776, Nov. 2020, doi: 10.1001/jama.2020.17272.
- [198] R. Kearsley and G. Stocks, "Venous thromboembolism in pregnancy-diagnosis, management, and treatment.," *BJA Educ*, vol. 21, no. 3, pp. 117-123, Mar. 2021, doi: 10.1016/j.bjae.2020.10.003.
- [199] A. Toso et al., "External validation of the DASH prediction rule: a retrospective cohort study," *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2017, doi: 10.1111/jth.13781.
- [200] W. S. Chan et al., "D-dimer testing in pregnant patients: Towards determining the next 'level' in the diagnosis of deep vein thrombosis," *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2010, doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03783.x.
- [201] M. Bellesini, H. Robert-Ebadi, C. Combescure, C. Dedionigi, G. Le Gal, and M. Righini, "D-dimer to rule out venous thromboembolism during pregnancy: A systematic review and meta-analysis," *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2021, doi: 10.1111/jth.15432.
- [202] C. Kearon, J. A. Julian, T. E. Newman, and J. S. Ginsberg, "Noninvasive diagnosis of deep venous thrombosis. McMaster Diagnostic Imaging Practice Guidelines Initiative.," *Ann Intern Med*, vol. 128, no. 8, pp. 663-77, Apr. 1998, doi: 10.7326/0003-4819-128-8-199804150-00011.
- [203] J. Palmgren and P. Kirkinen, "Venous circulation in the maternal lower limb: A Doppler study with the Valsalva maneuver," *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 1996, doi: 10.1046/j.1469-0705.1996.08020093.x.
- [204] D. G. W. Fraser, A. R. Moody, P. S. Morgan, A. L. Martel, and I. Davidson, "Diagnosis of lower-limb deep venous thrombosis: A prospective blinded study of magnetic resonance direct thrombus imaging," *Ann Intern Med*, 2002, doi: 10.7326/0003-4819-136-2-200201150-00006.
- [205] M. R. Torkzad et al., "Magnetic resonance imaging and ultrasonography in diagnosis of pelvic vein thrombosis during pregnancy," *Thromb Res*, 2010, doi: 10.1016/j.thromres.2010.05.011.
- [206] H. Patel, H. Sun, A. N. Hussain, and T. Vakde, "Advances in the diagnosis of venous thromboembolism: A literature review," *Diagnostics*. 2020. doi: 10.3390/diagnostics10060365.
- [207] H. Robert-Ebadi, T. Moumneh, G. Le Gal, and M. Righini, "Diagnosis of Pulmonary Embolism during Pregnancy.," *Diagnostics (Basel)*, vol. 12, no. 8, Aug. 2022, doi: 10.3390/diagnostics12081875.
- [208] D. J. Lanska and R. J. Kryscio, "Risk factors for peripartum and postpartum stroke and intracranial venous thrombosis," *Stroke*, 2000, doi: 10.1161/01.STR.31.6.1274.
- [209] C. Cantu-Brito, A. Arauz, Y. Aburto, F. Barinagarrementeria, J. L. Ruiz-Sandoval, and J. F. Baizabal-Carvallo, "Cerebrovascular complications during pregnancy and postpartum: Clinical and prognosis observations in 240 Hispanic women," *Eur J Neurol*, 2011, doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03259.x.
- [210] G. Saposnik et al., "Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association," *Stroke*, 2011, doi: 10.1161/STR.0b013e31820a8364.
- [211] W. Xu, L. Gao, T. Li, N. D. Ramdoyal, J. Zhang, and A. Shao, "The Performance of CT versus MRI in the Differential Diagnosis of Cerebral Venous Thrombosis.," *Thromb Haemost*, vol. 118, no. 6, pp. 1067-1077, Jun. 2018, doi: 10.1055/s-0038-1642636.
- [212] K. M. Wieseler, P. Bhargava, K. M. Kanal, S. Vaidya, B. K. Stewart, and M. K. Dighe, "Imaging in pregnant patients: examination appropriateness.," *Radiographics*, vol. 30, no. 5, pp. 1215-29; discussion 1230-3, Sep. 2010, doi: 10.1148/rg.305105034.
- [213] L. F. van Dam et al., "Current imaging modalities for diagnosing cerebral vein thrombosis - A critical review.," *Thromb Res*, vol. 189, pp. 132-139, May 2020, doi: 10.1016/j.thromres.2020.03.011.
- [214] M. Metwally and W. L. Ledger, "Long-term complications of assisted reproductive technologies," *Hum Fertil*, 2011, doi: 10.3109/14647273.2011.580550.
- [215] C. E. Brown, R. W. Stettler, D. Twickler, and F. G. Cunningham, "Puerperal septic pelvic thrombophlebitis: Incidence and response to heparin therapy," *Am J Obstet Gynecol*, 1999, doi: 10.1016/S0002-9378(99)70450-3.
- [216] O. Salomon, M. Dulitzky, and S. Apter, "New observations in postpartum ovarian vein thrombosis: Experience of single center," *Blood Coagulation and Fibrinolysis*, 2010, doi: 10.1097/MBC.0b013e32832f2ada.
- [217] D. R. Dunnihoo, J. W. Gallaspy, R. B. Wise, and W. N. Otterson, "Postpartum ovarian vein thrombophlebitis: A review," *Obstetrical and Gynecological Survey*. 1991. doi: 10.1097/00006254-199107000-00002.
- [218] T. Plastini, D. Henry, and K. Dunleavy, "Ovarian vein thrombus: To treat or not to treat?," *Blood Advances*. 2017. doi: 10.1182/bloodadvances.2017006577.
- [219] S. Ostergaard, A. M. Hvas, L. Medrud, and J. Fuglsang, "Ovarian vein thrombosis after delivery," *Phlebologie*. 2018. doi: 10.12687/phleb2446-5-2018.
- [220] A. Rottenstreich, N. Da'as, G. Kleinstern, G. Spectre, H. Amsalem, and Y. Kalish, "Pregnancy and non-pregnancy related ovarian vein thrombosis: Clinical course and outcome," *Thromb Res*, 2016, doi: 10.1016/j.thromres.2016.09.001.
- [221] M. A. Kominarek and J. U. Hibbard, "Postpartum ovarian vein thrombosis: An update," *Obstetrical and Gynecological Survey*. 2006. doi: 10.1097/01.ogx.0000216564.53044.f1.
- [222] T. Plastini, D. Henry, and K. Dunleavy, "Ovarian vein thrombus: to treat or not to treat?," *Blood Adv*, vol. 1, no. 15, pp. 1120-1123, Jun. 2017, doi: 10.1182/bloodadvances.2017006577.
- [223] J. Nybo, M. Nybo, and A. M. Hvas, "Diagnostic work-up and treatment of superficial vein thrombosis," *Ugeskrift for laeger*. 2018.
- [224] H. Decousus et al., "Fondaparinux for the Treatment of Superficial-Vein Thrombosis in the Legs," *New England Journal of Medicine*, 2010, doi: 10.1056/nejmoa0912072.
- [225] B. Cosmi, "Management of superficial vein thrombosis," *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2015. doi: 10.1111/jth.12986.
- [226] Røntgenstråling under graviditet - Lægehåndbogen på sundhed.dk
- [227] J. Mortensen and H. Gutte, "SPECT/CT and pulmonary embolism.," *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, vol. 41 Suppl 1, no. Suppl 1, pp. S81-90, May 2014, doi: 10.1007/s00259-013-2614-5.
- [228] C. Tromeur et al., "Computed tomography pulmonary angiography versus ventilation-perfusion lung scanning for diagnosing pulmonary embolism during pregnancy: a systematic review and meta-analysis.," *Haematologica*, vol. 104, no. 1, pp. 176-188, Jan. 2019, doi: 10.3324/haematol.2018.196121.
- [229] M. Bajc et al., "EANM guideline for ventilation/perfusion single-photon emission computed tomography (SPECT) for diagnosis of pulmonary embolism and beyond.," *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, vol. 46, no. 12, pp. 2429-2451, Nov. 2019, doi: 10.1007/s00259-019-04450-0.
- [230] R. M. Moadel, J.-J. Sheen, L. M. Freeman, and L. Brodye-Haramati, "Breast dose matters.," *Haematologica*, vol. 106, no. 6, p. 1778, Jun. 2021, doi: 10.3324/haematol.2019.219584.
- [231] R. Smith-Bindman et al., "Radiation dose associated with common computed tomography examinations and the associated lifetime attributable risk of cancer.," *Arch Intern Med*, vol. 169, no. 22, pp. 2078-86, Dec. 2009, doi: 10.1001/archinternmed.2009.427.
- [232] J. Tester et al., "Diagnostic imaging for suspected pulmonary embolism during pregnancy and postpartum: A comparative radiation dose study.," *J Med Imaging Radiat Oncol*, vol. 67, no. 3, pp. 223-231, Apr. 2023, doi: 10.1111/1754-9485.13420.
- [233] K. Perinakis, I. Seimenis, A. Tzedakis, and J. Damilakis, "Perfusion scintigraphy versus 256-slice CT angiography in pregnant patients suspected of pulmonary embolism: comparison of radiation risks.," *J Nucl Med*, vol. 55, no. 8, pp. 1273-80, Aug. 2014, doi: 10.2967/jnumed.114.137968.
- [234] C. Tromeur, L. M. van der Pol, F. A. Klok, F. Couturaud, and M. V Huisman, "Pitfalls in the diagnostic management of pulmonary embolism in pregnancy.," *Thromb Res*, vol. 151 Suppl 1, pp. S86-S91, Mar. 2017, doi: 10.1016/S0049-3848(17)30075-0.
- [235] Region H Sundhedsfagligt Råd, Klinisk fysiologi og nuclearmedicin. side 49-53) <https://www.regionh.dk/til-fagfolk/Sundhed/Sundhedsfaglige-raad-og-komiteer/Documents/Basisundersogelser%20i%20klinisk%20fysiologi%20og%20nuclearmedicin%202022.pdf> [236] V. Regitz-Zagrosek and J. W. Roos-Hesselink, "2018 ESC guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy," *Russian Journal of Cardiology*, vol. 24, no. 6, 2019, doi: 10.15829/1560-4071-2019-6-151-228.
- [237] I. M. Van Hagen et al., "Pregnancy in Women with a Mechanical Heart Valve," *Circulation*, vol. 132, no. 2, 2015, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015242.
- [238] R. O. Bonow et al., "2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): endorsed by the Society of Cardiovascular," *Circulation*, vol. 118, no. 15, 2008, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.190748.
- [239] A. Vahanian et al., "2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS).," *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, vol. 75, no. 6, 2022, doi: 10.1016/j.rec.2022.05.006.
- [240] Z. L. Steinberg, C. P. Dominguez-Islas, C. M. Otto, K. K. Stout, and E. V. Krieger, "Maternal and Fetal Outcomes of Anticoagulation in Pregnant Women With Mechanical Heart Valves," *J Am Coll Cardiol*, vol. 69, no. 22, 2017, doi: 10.1016/j.jacc.2017.03.605.
- [241] B. U., Z. S. Van Der, and F. V., "Anticoagulation for mechanical heart valves in patients with and without atrial fibrillation," *Current cardiology reports*, vol. 12, no. 2. 2010.
- [242] M. A. Rodger et al., "Antepartum dalteparin versus no antepartum dalteparin for the prevention of pregnancy complications in pregnant women with thrombophilia (TIPPS): A multinational open-label randomised trial," *The Lancet*, vol. 384, no. 9955, 2014, doi: 10.1016/S0140-6736(14)60793-5.
- [243] S. Basude, C. Hein, S. L. Curtis, A. Clark, and J. Trinder, "Low-molecular-weight heparin or warfarin for anticoagulation in pregnant women with mechanical heart valves: What are the risks? A retrospective observational study," *BJOG*, vol. 119, no. 8, 2012, doi: 10.1111/j.1471-0528.2012.03359.x.

- [244] R. D'Souza et al., "Anticoagulation for pregnant women with mechanical heart valves: A systematic review and meta-analysis," *European Heart Journal*, vol. 38, no. 19, 2017. doi: 10.1093/eurheartj/ehx032.
- [245] C. Jakobsen, J. B. Larsen, J. Fuglsang, and A.-M. Hvas, "Mechanical Heart Valves, Pregnancy, and Bleeding: A Systematic Review and Meta-Analysis," *Semin Thromb Hemost*, 2022, doi: 10.1055/s-0042-1756707.
- [246] U. Abildgaard, P. M. Sandset, J. Hammerstrøm, F. T. Gjestvang, and A. Tveit, "Management of pregnant women with mechanical heart valve prosthesis: Thromboprophylaxis with Low molecular weight heparin," *Thromb Res*, vol. 124, no. 3, 2009, doi: 10.1016/j.thromres.2008.12.005.
- [247] G. Côté-Poirier et al., "Evaluation of complications in postpartum women receiving therapeutic anticoagulation," *Obstetrics and Gynecology*, vol. 136, no. 2, 2020, doi: 10.1097/AOG.0000000000003971.
- [248] L. Hjellström and A. Labaf, "Prophylactic doses of low-molecular weight heparin as periprocedural bridging therapy in mechanical heart valve patients," *Thromb Res*, vol. 163, 2018, doi: 10.1016/j.thromres.2017.09.023.
- [249] L. Skeith, "Prevention and management of venous thromboembolism in pregnancy: cutting through the practice variation," *Hematology (United States)*, vol. 2021, no. 1, 2021, doi: 10.1182/hematology.2021000291.
- [250] H. Breivik, U. Bang, J. Jalonen, G. Vigfússon, S. Alahuhta, and M. Lagerkranser, "Nordic guidelines for neuraxial blocks in disturbed haemostasis from the Scandinavian Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine," *Acta Anaesthesiol Scand*, vol. 54, no. 1, pp. 16-41, Jan. 2010, doi: 10.1111/j.1399-6576.2009.02089.x.
- [251] H. Breivik et al., "Reducing risk of spinal haematoma from spinal and epidural pain procedures," *Scand J Pain*, vol. 18, no. 2, pp. 129-150, Apr. 2018, doi: 10.1515/sjpain-2018-0041.
- [252] E. C. Camargo and A. B. Singhal, "Stroke in Pregnancy: A Multidisciplinary Approach," *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, vol. 48, no. 1, 2021. doi: 10.1016/j.ogc.2020.11.004.
- [253] A. H. James, C. D. Bushnell, M. G. Jamison, and E. R. Myers, "Incidence and risk factors for stroke in pregnancy and the puerperium," *Obstetrics and Gynecology*, vol. 106, no. 3, 2005, doi: 10.1097/01.AOG.00000172428.78411.b0.
- [254] S. J. Kittner et al., "Pregnancy and the Risk of Stroke," *New England Journal of Medicine*, vol. 335, no. 11, 1996, doi: 10.1056/nejm199609123351102.
- [255] M. D. Zambrano and E. C. Miller, "Maternal Stroke: an Update," *Current Atherosclerosis Reports*, vol. 21, no. 9, 2019. doi: 10.1007/s11883-019-0798-2.
- [256] I. Y. Elgendy, M. M. Gad, A. N. Mahmoud, E. C. Keeley, and C. J. Pepine, "Acute Stroke During Pregnancy and Puerperium," *J Am Coll Cardiol*, vol. 75, no. 2, 2020, doi: 10.1016/j.jacc.2019.10.056.
- [257] W. Ye, C. Luo, J. Huang, C. Li, Z. Liu, and F. Liu, "Gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis," *The BMJ*. 2022. doi: 10.1136/bmj-2021-067946.
- [258] G. J. Hankey, J. W. Eikelboom, F. M. Van Bockxmeer, E. Lofthouse, N. Staples, and R. I. Baker, "Inherited thrombophilia in ischemic stroke and its pathogenic subtypes," *Stroke*, vol. 32, no. 8, 2001, doi: 10.1161/01.STR.32.8.1793.
- [259] S. R. Levine et al., "Recurrent stroke and thrombo-occlusive events in the antiphospholipid syndrome," *Ann Neurol*, vol. 38, no. 1, 1995, doi: 10.1002/ana.410380119.
- [260] H. S. Ros, P. Lichtenstein, R. Bellocco, G. Petersson, and S. Cnattingius, "Pulmonary embolism and stroke in relation to pregnancy: How can high-risk women be identified?," *Am J Obstet Gynecol*, vol. 186, no. 2, 2002, doi: 10.1067/mob.2002.119177.
- [261] Y. Yu, M. Soohoo, H. T. Sørensen, J. Li, and O. A. Arah, "Gestational Diabetes Mellitus and the Risks of Overall and Type-Specific Cardiovascular Diseases: A Population-and Sibling-Matched Cohort Study," *Diabetes Care*, vol. 45, no. 1, 2022, doi: 10.2337/dc21-1018.
- [262] W. Xie, Y. Wang, S. Xiao, L. Qiu, Y. Yu, and Z. Zhang, "Association of gestational diabetes mellitus with overall and type specific cardiovascular and cerebrovascular diseases: systematic review and meta-analysis," *The BMJ*. 2022. doi: 10.1136/bmj-2022-070244.
- [263] D. O. Kleindorfer et al., "2021 Guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association," *Stroke*. 2021. doi: 10.1161/STR.0000000000000375.
- [264] M. N. O'Riordan and J. R. Higgins, "Haemostasis in normal and abnormal pregnancy," *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*, vol. 17, no. 3, 2003. doi: 10.1016/S1521-6934(03)00019-1.
- [265] R. W. Redline, "Disorders of Placental Circulation and the Fetal Brain," *Clinics in Perinatology*, vol. 36, no. 3, 2009. doi: 10.1016/j.clp.2009.06.003.
- [266] M. Li and S. J. Huang, "Innate immunity, coagulation and placenta-related adverse pregnancy outcomes," *Thrombosis Research*, vol. 124, no. 6, 2009. doi: 10.1016/j.thromres.2009.07.012.
- [267] J. Kingdom, B. Huppertz, G. Seaward, and P. Kaufmann, "Development of the placental villous tree and its consequences for fetal growth," *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, vol. 92, no. 1, 2000, doi: 10.1016/S0301-2115(00)00423-1.
- [268] G. S. J. Whitley and J. E. Cartwright, "Cellular and Molecular Regulation of Spiral Artery Remodelling: Lessons from the Cardiovascular Field," *Placenta*, vol. 31, no. 6, 2010, doi: 10.1016/j.placenta.2010.03.002.
- [269] I. Brosens, P. Puttemans, and G. Benagiano, "Placental bed research: I. The placental bed: from spiral arteries remodeling to the great obstetrical syndromes," *Am J Obstet Gynecol*, vol. 221, no. 5, 2019, doi: 10.1016/j.ajog.2019.05.044.
- [270] A. Shmueli et al., "Placental pathology in pregnancies with late fetal growth restriction and abnormal cerebroplacental ratio," *Placenta*, vol. 138, pp. 83-87, Jul. 2023, doi: 10.1016/j.placenta.2023.05.010.
- [271] J. C. P. Kingdom and S. Drewlo, "Is heparin a placental anticoagulant in high-risk pregnancies?," *Blood*, vol. 118, no. 18, 2011. doi: 10.1182/blood-2011-07-319749.
- [272] V. Dao and M. Rodger, "Anticoagulants to prevent placenta-mediated pregnancy complications: A review of current evidence," *Current Opinion in Hematology*, vol. 16, no. 5, 2009. doi: 10.1097/MOH.0b013e32832ea307.
- [273] V. Conserva, M. Muggiasca, L. Arrigoni, V. Mantegazza, E. Rossi, and E. Ferrazzi, "Recurrence and severity of abnormal pregnancy outcome in patients treated by low-molecular-weight heparin: A prospective pilot study," *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, vol. 25, no. 8, 2012, doi: 10.3109/14767058.2011.643326.
- [274] J. C. Gris et al., "Enoxaparin for the secondary prevention of placental vascular complications in women with abruptio placentae: The pilot randomised controlled NOH-AP trial," *Thromb Haemost*, vol. 104, no. 4, 2010, doi: 10.1160/TH10-03-0167.
- [275] E. Rey et al., "Dalteparin for the prevention of recurrence of placental-mediated complications of pregnancy in women without thrombophilia: A pilot randomized controlled trial," *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, vol. 7, no. 1, 2009, doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.03230.x.
- [276] A. T. Hansen et al., "Tinzaparin for the treatment of foetal growth retardation: An open-labelled randomized clinical trial," *Thromb Res*, vol. 170, 2018, doi: 10.1016/j.thromres.2018.08.006.
- [277] M. Cruz-Lemini, J. C. Vázquez, J. Ullmo, and E. Llorca, "Low-molecular-weight heparin for prevention of preeclampsia and other placenta-mediated complications: a systematic review and meta-analysis," *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2022. doi: 10.1016/j.ajog.2020.11.006.
- [278] S. Quenby et al., "Heparin for women with recurrent miscarriage and inherited thrombophilia (ALIFE2): an international open-label, randomised controlled trial," *Lancet*, vol. 402, no. 10395, pp. 54-61, Jul. 2023, doi: 10.1016/S0140-6736(23)00693-1.
- [279] D. L. Rolnik et al., "Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia," *New England Journal of Medicine*, vol. 377, no. 7, 2017, doi: 10.1056/nejmoa1704559.
- [280] DSOG Guideline: <https://static1.squarespace.com/static/5467abce4b056d72594db79/t/631a45b6eace-45e11ec2273/1662666169631/AcetylsalicylsyreGuidelineFinal+.pdf>.
- [281] D. E. Ayala, R. Ucieda, and R. C. Hermida, "Chronotherapy with low-dose aspirin for prevention of complications in pregnancy," *Chronobiol Int*, vol. 30, no. 1-2, 2013, doi: 10.3109/07420528.2012.717455.
- [282] <https://static1.squarespace.com/static/5467abce4b056d72594db79/t/631a45b6eace45e11ec2273/1662666169631/AcetylsalicylsyreGuidelineFinal+.pdf>
- [283] M. A. Rodger et al., "Low-molecular-weight heparin and recurrent placenta-mediated pregnancy complications: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials," *The Lancet*, vol. 388, no. 10060, 2016, doi: 10.1016/S0140-6736(16)31139-4.
- [284] S. Kaandorp, M. Di Nisio, M. Goddijn, and S. Middeldorp, "Aspirin or anticoagulants for treating recurrent miscarriage in women without antiphospholipid syndrome," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 1, 2009. doi: 10.1002/14651858.CD004734.pub3.
- [285] F. Facco, W. You, and W. Grobman, "Genetic thrombophilias and intrauterine growth restriction: A meta-analysis," *Obstetrics and Gynecology*, vol. 113, no. 6, 2009, doi: 10.1097/AOG.0b013e3181a6e96a.
- [286] P. G. de Jong, S. Kaandorp, M. Di Nisio, M. Goddijn, and S. Middeldorp, "Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 2014, no. 7, 2014. doi: 10.1002/14651858.CD004734.pub4.
- [287] I. Martinelli et al., "Mutations in Coagulation Factors in Women with Unexplained Late Fetal Loss," *New England Journal of Medicine*, vol. 343, no. 14, 2000, doi: 10.1056/nejm200010053431405.
- [288] Z. Alfirevic, D. Roberts, and V. Martlew, "How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review," *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, vol. 101, no. 1, 2002. doi: 10.1016/S0301-2115(01)00496-1.
- [289] P. Clark, I. D. Walker, L. Govan, O. Wu, and I. A. Greer, "The GOAL study: A prospective examination of the impact of factor V Leiden and ABO(H) blood groups on haemorrhagic and thrombotic pregnancy outcomes," *Br J Haematol*, vol. 140, no. 2, 2008, doi: 10.1111/j.1365-2141.2007.06902.x.
- [290] J. M. Said et al., "Inherited thrombophilia polymorphisms and pregnancy outcomes in nulliparous women," *Obstetrics and Gynecology*, vol. 115, no. 1, 2010, doi: 10.1097/AOG.0b013e3181c68907.
- [291] J. A. Lykke et al., "Thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: Results from the Danish National Birth Cohort," *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, vol. 10, no. 7, 2012, doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04773.x.
- [292] L. Skeith, M. Blondon, and F. Ni Ainle, "Understanding and Preventing Placenta-Mediated Pregnancy Complications," *Hamostaseologie*, vol. 40, no. 3, 2020. doi: 10.1055/a-1184-8388.

