



TROMBOEMBOLISK SYGDOM UNDER GRAVIDITET OG POST PARTUM

– RISIKOVURDERING, PROFYLAKSE OG BEHANDLING



RETNINGSLINJE 2014

RETNINGSLINJEN ER UDARBEJDET AF:
DANSK SELSKAB FOR TROMBOSE OG HÆMOSTASE

Vi vil gerne takke

Retningslinjen ”Tromboembolisk sygdom under graviditet og post partum – risikovurdering, profylakse og behandling” er sendt i høring hos en række relevante videnskabelige selskaber. Fra nedenstående selskaber har vi modtaget konstruktive kommentarer, der er indarbejdet i nærværende reviderede udgave af retningslinjen.

De videnskabelige selskaber har været repræsenteret ved:

- » Overlæge Jesper Durup: Dansk Kirurgisk selskab
- » Overlæge Eva Leinøe: Dansk Hæmatologisk Selskab
- » Overlæge Axel Diederichsen: Dansk Cardiologisk Selskab
- » Afdelingslæge Susanne Madsen: Dansk Thoraxkirurgisk Selskab
- » Overlæge Susanne Vammen: Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin

DSTH's bestyrelse og forfatterne til retningslinjen vil også gerne takke de mange medlemmer, som har bidraget med konstruktiv kritik og forslag til denne behandlingsvejledning. Sidst men ikke mindst sendes en stor tak til Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi for samarbejdet med udarbejdelsen af denne retningslinje.

Udgivet i 2014 af:
Dansk Selskab for Trombose
og Hæmostase

Grafisk design:
Mette Rumpelthiin Bligaard,
SOLOMET – Graphic solutions
www.solomet.dk

Tryk:
VIBLA, Skive

Oplag:
750 stk.

Foto:
iStockphoto

Indholdsfortegnelse

1. Indledning	4
1.1. Kommissorium og redaktionsgruppens sammensætning	4
1.2. Forkortelser	5
1.3. Arbejdsgruppens samlede anbefalinger	6
1.4. Hvad adskiller gravide fra ikke-gravide?	9
2. Tromboserisiko under graviditet og post partum	10
2.1. Generelle risikofaktorer	12
2.2. Graviditetsspecifikke risikofaktorer	14
2.3. Trombofili - risiko og behandlingsindikation	14
3. Antitrombotisk behandling og monitorering	18
3.1. Præparater	18
3.2. Non-medikamentel profylakse	21
3.3. Medikamentel profylakse og behandling	21
3.4. Monitorering	23
4. Udredning af venøs tromboembolisk sygdom	25
4.1. Dyb venøs trombose	26
4.2. Lungeemboli	28
4.3. Central venetrombose	28
4.4. Vena jugularis interna trombose	29
4.5. Risici ved billeddiagnostiske undersøgelser	29
5. Udvalgte kliniske problemstillinger	30
5.1. Mekanisk hjerteklap	30
5.2. Heparin bridging	33
5.3. Kirurgi under graviditet	33
5.4. Arteriel cerebral trombose	33
5.5. Placentamedierede graviditetskomplikationer	34
6. Udvalgte obstetriske problemstillinger hos kvinder i antitrombotisk profylakse eller behandling	36
6.1. Neuroaxial blokade	36
6.2. Invasiv diagnostik og behandling (CVS, amniocentese, amniodrænage)	37
6.3. Igangsætning af fødsel	37
7. Referenceliste	39

1. Indledning

1.1. Kommissorium og redaktionsgruppens sammensætning

■ Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase etablerede i 2011 en arbejdsgruppe med det kommissorium at formulere nationale retningslinjer for håndtering af anti-trombotisk profylakse og behandling til gravide. Målet med retningslinjerne var, ”at udarbejde tværfaglige evidensbaserede retningslinjer for forebyggelse og behandling af venøs og arteriel tromboembolisk sygdom hos gravide og puerperale kvinder, og via dette at udbrede og øge kendskabet til og implementeringen af evidensbaseret tromboseprofylakse og behandling med det overordnede formål at hindre recidiv og forekomsten af letale og invaliderende komplikationer”. Til dette formål blev der indgået et samarbejde med Dansk Selskab for Gynækologi og Obstetrik, og en fælles redaktionsgruppe blev udpeget bestående af:

Professor, overlæge, ph.d. Anne-Mette Hvas	Klinisk Biokemisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital (<i>DSTH</i>)
Afdelingslæge, ph.d. Anita Sylvest Andersen <i>Tovholder, mail: asan@noh.regionh.dk</i>	Gynækologisk Obstetrisk Afdeling G, Hvidovre Hospital (<i>DSTH</i>)
Ledende overlæge, ph.d. Jannie Dalby Salvig	Gynækologisk Obstetrisk Afdeling Y, Aarhus Universitetshospital (<i>DSOG</i>)
Overlæge, ph.d. Thomas Bergholt	Gynækologisk Obstetrisk Afdeling G, Hillerød Hospital (<i>DSOG</i>)

■ Vi har i denne vejledning søgt at angive så klare retningslinjer som muligt på baggrund af den foreliggende viden. Det skal dog understreges at retningslinjerne for anti-trombotisk behandling til gravide oftere har baggrund i traditioner, ekspertudtalelser og casebaserede publikationer end klinisk kontrollerede undersøgelser. Antallet af randomiserede studier er begrænset, og de fleste anbefalinger bygger på resultater fra ikke-gravide patienter eller observationelle studier med få patienter. 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 kan influere på behandlingsregimet.

■ På trods af disse forbehold er det vigtigt at udbrede og øge kendskabet til venøs tromboembolisk sygdom og ensrette forebyggelse, udredning og behandling af venøs tromboemboli (VTE), da sygdommen kan behandles og potentielt forebygges, og komplikationerne er hyppige og kan være alvorlige. Ensartede retningslinier for individuel risikostratifikation og antitrombotisk behandling vil desuden medføre ensartet behandling og patientinformation.

1. Indledning

1.2. Forkortelser

APTT:	Aktiveret partiel tromboplastin tid
BMI:	Body mass index
CT:	Computer tomografi
CVS:	Chorionic villus sampling (placentabiopsi)
DVT:	Dyb venøs trombose
EKG:	Elektrokardiografi
HIT:	Heparin induceret trombocytopeni
IE:	Internationale enheder
INR:	International normaliseret ratio
IVF:	In vitro fertilisation
LMWH:	Low molecular weight heparin
LE:	Lungeemboli
MR:	Magnetisk resonans
TCI:	Transitorisk cerebralt infarkt
UFH:	Ufraktioneret heparin
VKA:	Vitamin K antagonist
VTE:	Venøs tromboemboli

1. Indledning

1.3. Arbejdsgruppens 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.

TROMBOSEPROFYLAKSE

Forebyggende behandling af VTE iværksættes på baggrund af en individuel risikovurdering.

Profylakse startes ved erkendt graviditeten, når denne er indiceret.

For kvinder i antikoagulerende behandling antepartum anbefales, at der foreligger en individuel plan for pausering, genoptagelse og varighed af behandlingen.

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

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

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

Immobilisation i forbindelse med graviditet er forbundet med en markant øget risiko for VTE, hvorfor tromboseprofylakse anbefales.

For gravide med kunstige hjerteklapper anbefales den antikoagulerende behandling suppleret med ASA.

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

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

1. Indledning

Skema fortsat ...

TROMBOSEPROFYLAKSE FORTSAT ...

Kvinder, der er homozygote for faktor V Leiden eller faktor II (protromin 20210A), eller som har dobbelt heterozygoti anbefales tromboseprofylakse både ante og post partum.

Kvinder med hereditær antitrombinmangel anbefales tromboseprofylakse fra erkendt graviditet til og med 6 uger post partum.

Gravide med antifosfolipid-syndrom anbefales tromboseprofylakse med både ASA og LMWH i profylaksedosis x 2 dagligt eller i terapeutisk dosering fra erkendt graviditet til og med 6 uger post partum.

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

Fald i protein S til fysiologisk normalniveau for gravide er ikke indikation for tromboseprofylakse.

Kvinder med tidligere iskæmisk stroke eller transitorisk cerebralt infarkt (TCI) behandles med ASA (75 mg x 1 dagligt) under graviditeten.

UDREDNING

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

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

Manglende diagnosticering eller forsinket behandling øger risikoen for progression af trombosdannelse og alvorlige senfølger.

Ved klinisk mistanke om DVT og negativ doppler ultralyd anbefales det at gentage undersøgelsen efter en uge.

1. Indledning

Skema fortsat ...

BEHANDLING

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

LMWH er førstevalgspræparat til gravide.

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

Anti-Xa anvendes ikke rutinemæssigt til monitorering af LMWH behandling under graviditet.

Patienter med nydiagnosticeret DVT anbefales graduerede kompressionsstrømper i op til 2 år.

SPECIELLE OBSTETRISKE PROBLEMSTILLINGER

I forbindelse med kirurgiske indgreb under graviditet anbefales postoperativ LMWH og kompressionsstrømper.

Kvinder med antifosfolipidsyndrom og tidligere spontane aborter anbefales LMWH + ASA (75 mg x 1 dagligt) fra tidligt i graviditeten.

Kvinder med tidligere svær præeklampsi anbefales ASA (75mg x 1 dagligt) fra graviditetsuge 8+0.

ASA og/eller LMWH til forebyggelse af placentamedierede komplikationer anbefales ikke.

Igangsætning af fødslen alene på baggrund af den antikoagulerende behandling anbefales ikke.

LMWH kontraindicerer ikke anvendelse af neuroaxial blokade, når anbefalet tidsinterval overholdes.

1. Indledning

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). Hos kvinder i den fertile alder er mere end halvdelen af venøse tromboembolier relateret til graviditet (2), om end den relative risiko er lav med ca. 1/1000 graviditeter (3-5). Risikoen for VTE er 6 gange højere hos gravide end hos ikke-gravide på samme alder, og 60 gange forøget i de første 3 måneder af puerperiet (2-4).
- Den øgede risiko for VTE under graviditet skyldes, at alle aspekter af Virchows triade er accentueret med hyperkoagulabilitet, venøs stase og vævskade. Biokemisk ses øget koncentration af prokoagulante faktorer som faktor II, VII, X og fibrinogen samt nedsat fibrinolyse, hvilket accentueres op mod terminen og først normaliseres 6 uger post partum (2,6-9). Samtidigt er det venøse tilbageløb fra underekstremiteterne reduceret på grund af mekanisk obstruktion fra den voksende livmoder og en formodet østrogen/progesteron-medieret vasodilaterende effekt (10). 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 og immobilisering (11,12).
- Rettidig diagnosticering af VTE er afgørende for at nedsætte risikoen for progression og alvorlige senfølger (13). Diagnosticering af VTE under graviditet vanskeliggøres dels af de fysiologiske forandringer, der både påvirker den kliniske præsentation af symptomer, og referenceintervallet og pålideligheden af den biokemiske markør fibrin D-dimer (14-16). Samtidigt medfører de billeddiagnostiske procedurer en risiko for teratogenicitet og onkogenicitet for både den gravide og det ufødte barn, ligesom farmakoterapi kan vanskeliggøres af graviditet.
- Ved fødslen er det væsentligt at forholde sig til risikoen for post partum blødning og muligheden for at kunne tilbyde den gravide neuroaxial blokade som peri partum smertelindring eller som anæstesi ved sectio. Graviditeten i sig selv udgør således en udfordring i klinikken ved behov for antitrombotisk profylakse eller behandling eller 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**. Risikovurderingen gentages post partum eller under graviditeten, hvis der tilkommer komplikationer, der bidrager til øget tromboserisiko. I nærværende afsnit omtales kun risikoen for tromboembolisk sygdom og således ikke andre graviditetskomplikationer.



”

Risikovurderingen gentages post partum eller under graviditeten, hvis der tilkommer komplikationer, der bidrager til øget tromboserisiko ...

TABEL 1: ANBEFALET TROMBOSEPROFYLAKSE TIL GRAVIDE

RISIKOGRUPPER	ANTE PARTUM PROFYLAKSE	POST PARTUM PROFYLAKSE
HØJ RISIKO		
<ul style="list-style-type: none"> • Ét tilfælde med tidligere VTE <i>og</i> <ul style="list-style-type: none"> » Familiær trombose-anamnese (førstegrads-slægtning) <i>eller</i> » Ingen kendt udløsende årsag til trombosen* <i>eller</i> » Østrogen-relateret trombose (p-piller eller graviditet) • Recidiverende VTE • Alvorlig trombofili: <ul style="list-style-type: none"> » Antitrombinmangel » Homozygot for faktor V Leiden » Homozygot for faktor II (G20210A) » Dobbelt heterozygoti • Antifosfolipidsyndrom 	<ul style="list-style-type: none"> • LMWH fra erkendt graviditet 	<ul style="list-style-type: none"> • LMWH + kompressionsstrømper 6 uger post partum
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, cancer, behandlingskrævende inflammatorisk tarmsygdom, nefrotisk syndrom eller seglcelleanæmi • Præ-gravid BMI > 40 kg/m² 	<ul style="list-style-type: none"> • LMWH kan overvejes • Profylaktisk LMWH ved: <ul style="list-style-type: none"> » Flyveture > 4 timer » Kirurgi » Traumer 	<ul style="list-style-type: none"> • < 3 risikofaktorer anført under "let øget risiko": LMWH + kompressionsstrømper til mobilisering • ≥ 3 risikofaktorer anført under "let øget risiko": LMWH + kompressionsstrømper 6 uger post partum
LET ØGET RISIKO		
<ul style="list-style-type: none"> • Familiær tromboseanamnese (første-gradsslægtning) • Heterozygoti for faktor V Leiden eller faktor II (protrombin) variant • Alder > 35 år • Præ-gravid BMI > 30 kg/m² • Paritet ≥ 3 • Systemisk infektion • Dehydrering, hyperemesis • In vitro fertilisationsbehandling • Flerfoldsgraviditet • Svær præeklampsi • Akut sectio • Fødsel varende over 24 timer • Post partum blødning > 1 liter eller blodtransfusion 	<ul style="list-style-type: none"> • LMWH anbefales ikke • Ved ≥ 4 risikofaktorer: LMWH kan overvejes 	<ul style="list-style-type: none"> • Ved 3 risikofaktorer: LMWH + kompressionsstrømper 1 uge post partum • Ved ≥ 4 risikofaktorer: LMWH 6 uger post partum overvejes

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

** Kliniske manifestationer er: Trombose, habituel abort, 2. eller 3. trimesters fosterdød, præmatur fødsel og/eller medicinsk grundsygdom.

2. Tromboserisiko under graviditet og post partum

2.1. Generelle risikofaktorer

■ Der er en række konstitutionelle risikofaktorer for VTE, som må tages i betragtning, når den samlede risiko for VTE for den enkelte gravide kvinde skal vurderes.

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 maternal alder over 35 år (17,18), hvorimod et stort norsk studie ikke kunne identificere alder som en risikofaktor hverken for ante natal eller post natal VTE hos kvinder i den fertile alder (12).

Body Mass Index (BMI)

■ Højt BMI er et stigende problem også hos kvinder i den fertile alder. I CEMACH 2006-2008 "Saving Mothers Lives" beskrives 16 dødsfald, hvor dødsårsagen var lungeemboli (1). Af disse var 75% svært overvægtige (BMI > 30). Ifølge tal fra Statens Institut for Folkesundhed er 13% af kvinderne i fertil alder i Danmark svært overvægtige og ca. 50% har BMI > 25. 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 > 25 og < 30 er ligeledes forbundet med en let øget risiko for VTE svarende til en justeret OR på ca. 2 (12).

Rygning

■ Rygning er en velkendt risikofaktor for VTE med stigende risiko ved stigende forbrug (19). Selvom andelen af gravide, der ryger, har været støt faldende de seneste årtier, reterer der fortsat en gruppe af gravide med et stort tobaksforbrug (> 10 stk./dag). Disse gravide har i størrelsesordenen en fordoblet risiko for VTE i graviditeten (12).

Medicinsk co-morbiditet

■ Visse medicinske lidelser bidrager til øget tromboserisiko i graviditeten (20) herunder:

- » Systemisk lupus erythematosus
- » Cancer
- » Behandlingskrævende inflammatorisk tarmsygdom
- » Nefrotisk syndrom
- » Seglcelleanæmi

2. Tromboserisiko under graviditet og post partum

Tidligere VTE

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

- » Flere tilfælde af VTE
- » Et tidligere tilfælde af VTE
 - Uprovokeret
 - Provokeret af kendte udløsende årsager som kirurgi, flyturer > 4 timer, traume, immobilisering
 - Østrogen provokeret (p-piller, graviditet)
- » Kendt trombofili (se afsnit 2.3) eller familiær trombose hos førstegradsslægtning

■ Kvinder med flere tilfælde af VTE vil ofte være i vedvarende antikoagulerende behandling. Fertile kvinder bør være orienteret om den føtale risiko ved behandling med vitamin K-antagonister (VKA) og relevansen af at omstille til lav molekylært heparin (LMWH) i tilfælde af graviditet. Risikoen for recidiv i forbindelse med graviditet er markant, og indikationen for tromboseprofylakse i graviditet og post partum er indiskutabel for gravide, som har haft recidiverende VTE.

■ Uprovokeret VTE er formentlig 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 (21) 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 forøget 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. østrogenprovokation. Andre studier har dog senere fundet forøget recidivrisiko ved tidligere VTE i relation til østrogenpåvirkning (22-24).

■ Kvinder med tidligere VTE og trombose hos førstegradsslægtning betragtes som højrisiko gravide, idet den familiære ophobning anses for at afspejle en endnu ukendt arvelig trombofili (25).

2. Tromboserisiko under graviditet og post partum

2.2. Graviditetsspecifikke risikofaktorer

■ Flere tilstande eller komplikationer i graviditeten såsom flerfoldsgraviditet, hyperemesis, præeklamsi, post partum blødning, udtalt dehydrering og infektion danner grundlag for vurderingen af den gravide kvindes risiko for trombose. Disse tilstande medfører hver især en mindre risikoøgning for VTE (25), men kan bidrage til, at den gravide kvinde samlet set har en markant højere risiko for trombose ved kombination af konstitutionelle og graviditetsspecifikke risikofaktorer.

Forløsning ved sectio

■ Forløsning ved elektivt sectio er associeret med en fordobling af risikoen for VTE i forhold til vaginal fødsel (26). 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. fire-dobbelt risiko for VTE i forhold til vaginal fødsel (12).

Immobilisation i graviditeten

■ Der er en markant øget risiko for VTE i forbindelse med immobilisation i graviditeten. Jakobsen et al fandt en justeret odds ratio på 7,1 for VTE ved immobilisation ante natal, 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 post natal VTE, justeret odds ratio 10,8 og 40,1 (BMI > 25) (12). Der er ikke lavet selvstændige studier i forhold til betydningen af lange rejser for risikoen for dyb venøs trombose (DVT) hos gravide, men ekstrapoleret fra studier af ikke gravide populationer opfattes rejser af mere end 4 timers varighed generelt som en risikofaktor (27).

2.3. Trombofili – risiko og behandlingsindikation

■ Trombofilier er arvelige eller erhvervede ændringer i koagulationen, som kan medføre en øget tromboserisiko. Tilstedeværelse af en trombofili kan således øge den gravide kvindes tromboserisiko yderligere (28). Trombofili øger primært risikoen for VTE og i mindre grad risikoen for arteriel trombose (29). I **tabel 1** 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.

■ I nedenstående afsnit omtales hyppighed, alvorlighed og mulig behandlingsindikation ved de forskellige trombofilier. Med hensyn til indikationer for trombofiliudredning henvises til DSTH's retningslinje "Retningslinje om udredning for trombofili".

2. Tromboserisiko under graviditet og post partum

Faktor V Leiden og faktor II (protrombin 20210A) varianten

- De hyppigste arvelige trombofilier er faktor V Leiden varianten, der ses i heterozygot form hos ca. 6% af den danske befolkning (30,31), og dernæst faktor II (protrombin 20210A) varianten, der ses i heterozygot form hos ca. 2% (32).

- 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 den situation kun ganske lidt øget i forhold til gravide med normal genotype (2,4,12,33-35). Den britiske guideline anbefaler dog tromboseprofylakse 1 uge post partum til disse kvinder (20), hvorimod den amerikanske guideline kun anbefaler, at dette overvejes, hvis kvinden er familiært disponeret til VTE (25).

- Heterozygoti for faktor V Leiden eller faktor II (protrombin 20210A) varianten øger ikke recidivrisikoen i en grad, så det påvirker den klinisk beslutning (36). Af denne årsag er heterozygoti for disse to arvelige trombofilier ikke medtaget som selvstændig risikofaktor for recidiv i [tabel 1](#).

- 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 (28,35,37,38). Disse kvinder anbefales derfor tromboseprofylakse fra erkendt graviditet til og med 6 uger post partum (25).

Mangel på de naturlige antikoagulanter antitrombin, protein C og S

- Arvelig mangel på de naturlige antikoagulanter antitrombin, protein C og protein S er sjælden og ses hos under 1% af befolkningen (39-41).

Hereditær antitrombinmangel: Kvinder med hereditær antitrombinmangel har en betydelig øget tromboserisiko (42-44). 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.

- Kvinder med antitrombinmangel, og som tidligere har haft VTE, anbefales profylaksedosis med LMWH x 2 dagligt (20). Derudover skal der gennem hele graviditeten foretages vurdering af behov for substitution med antitrombin for at opnå fuld effekt af LMWH. Hos højrisiko gravide med antitrombin mangel og akut VTE gives LMWH

2. Tromboserisiko under graviditet og post partum

sammen med antitrombin, og der stiles mod et antitrombin-niveau på 0,80. Antitrombin måles før og ca. 15 minutter efter indgift. 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 (28). Der er dog usikkerhed om, hvorvidt protein S mangel medfører en betydelig øget risiko (28). Der foreligger ikke prospektive kliniske studier, som har evalueret effekten af at give profylaktisk behandling 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 tromboserisiko (45). På grund af øget tromboserisiko anbefales tromboseprofylakse post partum til gravide kvinder, der har enten arvelig protein C- eller protein S-mangel. Behandlingsvarigheden post partum afhænger af øvrige risikofaktorer, jævnfør [tabel 1](#).

- Protein S falder fysiologisk under graviditeten. Der er ikke indikation for tromboseprofylakse, hvis niveauet svarer til niveauet under den normale graviditet (15,46).

Forhøjet homocystein

- Forhøjet niveau af homocystein kan skyldes arvelige ændringer f.eks. en mutation i enzymet methylenetetrahydrofolat reductase (MTHFR) (15,46). Forhøjet homocystein kan derudover være erhvervet, som det ses ved vitamin B12, vitamin B6 eller folatmangel. Selv om der er fundet en sammenhæng mellem forhøjet homocystein og øget tromboserisiko (47), har flere randomiserede studier ikke vist klinisk effekt af at sænke niveauet med vitaminbehandling hos ikke-gravide (48-51). I Danmark anbefales gravide 400 µg folinsyre dagligt fra graviditetens begyndelse, hvilket nedsætter risikoen for forhøjet homocystein.

Antifosfolipidantistoffer

- Antifosfolipidantistoffer er en heterogen gruppe autoimmune antistoffer mod fosfolipidbindende proteiner i cellemembranen. Antistofferne kan diagnosticeres ved tre forskellige laboratorieanalyser: Lupus antikoagulans, β 2-glykoprotein-1-antistoffer af IgG eller IgM type og cardiolipin antistoffer af IgG eller IgM type (52,53). Vedvarende tilstedeværelse af lupus antikoagulans er den eneste undertype, som er sikkert forbundet med en øget tromboserisiko (54). Diagnosen antifosfolipidsyndrom stilles, hvis patienten har haft idiopatisk venøs eller arteriel trombose og/eller gentagne

2. Tromboserisiko under graviditet og post partum

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 lupus antikoagulans (52).

- Mange af de kvinder, som har antifosfolipid-syndrom, og hvor den kliniske manifestation har været venøs trombose, er allerede før graviditeten i kontinuerlig antikoagulerende behandling. Der er ligeledes indikation for antikoagulerende behandling under graviditeten på grund af øget recidivrisiko (52). Der anbefales tromboseprofylakse med både LMWH og acetylsalicylsyre (ASA) 75 mg x 1 dgl. (55) fra erkendt graviditet til og med 6 uger post partum (56,57). På grund af den høje tromboserisiko gives LMWH i profylaksedosis x 2 dagligt (20) eller i terapeutisk dosering (55).

- Hos raske kvinder, som har fået påvist antifosfolipidantistoffer, og som aldrig har haft tromboembolisk sygdom, medfører tilstedeværelse af antistofferne alene ikke indikation for tromboseprofylakse med LMWH under graviditeten (58). Hos kvinder med persisterende lupus antikoagulans, og som har haft gentagne aborter eller intrauterin fosterdød, kan profylakse med LMWH og ASA 75 mg x 1 dgl. fra erkendt graviditet overvejes (59).

Forhøjet faktor VIII

- Et vedvarende forhøjet niveau af faktor VIII hos ikke-gravide øger recidivrisikoen for VTE og har også vist sig at øge risikoen for første gangs VTE (60). Det vides ikke i dag, om 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 der heller ikke foreligger studier, som har beskrevet profylaktisk behandling under graviditet af disse kvinder, anbefales tromboseprofylakse ikke på nuværende tidspunkt.

Øvrige patienter i kategorien "høj risiko" (tabel 1)

- Hos disse kvinder anbefales profylaktisk LMWH. Hvis patienten udover trombofili har førstegradsslægtning med VTE, kan dosis øges til profylaksedosis x 2 dagligt (25). Vedrørende kvinder med mekanisk hjerteklap, se venligst afsnit 5.1.

3. Antitrombotisk behandling og monitorering

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

3.1. Præparater

■ I dette afsnit om antitrombotisk behandling omtales brugen af ufraktioneret heparin (UFH), LMWH, VKA, ASA og pentasakkarider, samt antitrombotisk behandling ved udvikling af heparininduceret trombocytopeni (HIT).

Ufraktionerede hepariner (UFH)

■ UFH blev tidligere anvendt til såvel tromboseprofylakse som initial behandling ved tromboembolisk sygdom. UFH er i dag erstattet af LMWH grundet en ufordelagtig bivirkningsprofil med øget risiko for udvikling af HIT, osteoporose og allergiske reaktioner (61). I Danmark bruges præparatet ikke under graviditet.

Lavmolekylært heparin (LMWH)

■ LMWH er førstevalgspræparat til gravide, og er mindst lige så effektivt og mere sikkert end UFH. LMWH er fremstillet af UFH ved en enzymatisk proces eller kemisk depolymerisation. Den antikoagulante 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 LMWH lange nok til også at binde trombin. Derfor har LMWH en kraftigere hæmning af Xa-aktiviteten i forhold til trombin-aktiviteten sammenlignet med UFH. LMWH 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 (61). LMWH administreres ved subkutan injektion. Biotilgængeligheden er ca. 90% og maksimal effekt opnås efter 4-6 timer. LMWH elimineres ved renal udskillelse og plasmahalveringstiden er 1,5-3 timer for langkædede LMWH (dalteparin og tinzaparin) og 3-4 timer for kortkædede LMWH (enoxaparin). LMWH passerer ikke placenta og udskilles ikke i modermælk; brug af disse præparater er derfor sikker i forhold til fostret/barnet (62-66).

3. Antitrombotisk behandling og monitorering

Antidot: Protaminsulfat kan i sjældne tilfælde anvendes efter konferering med specialister.

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 risiko for teratogenicitet samt risiko for intracerebrale blødninger hos fostret og maternel blødning under fødslen. Præparaterne bør derfor kun anvendes på særlig indikation hos gravide (67,68). 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 (69). Derudover tyder studier på, at warfarin øger risikoen for abort i første trimester (70) samt risikoen for lavere fødselsvægt (71,72). Risikoen for teratogenicitet er dosisafhængig (73). Warfarin passerer kun i beskednen grad over i modermælk og kan således udmærket anvendes som tromboseprofylakse post partum (74). Derimod er fenprocoumon (Marcoumar) kontraindiceret til ammende pga. ophobning i modermælk.

■ Behandling med VKA opstartes med en forventet vedligeholdelsesdosering og justeres afhængig af International Normaliseret Ratio (INR). Plasmahalveringstiden er for warfarin 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. Ved behov for revertering af den antikoagulerende effekt anvendes vitamin K i en kombination med prothrombinkompleks koncentrat eller frisk frosset plasma.

Acetylsalicylsyre (ASA)

■ ASA hæmmer enzymet cyclooxygenase-1 i trombocytten, hvorved produktion af tromboxan A₂ hæmmes irreversibelt. Normal trombocytfunktion kræver således ny produktion af trombocytter fra knoglemarven. ASA passerer placentabarrieren. Der foreligger ingen klinisk kontrollerede arbejder med ASA behandling under graviditet, men føtal påvirkning kunne ikke påvises i et større klinisk studie (75). Selv om der er modstridende fund vedrørende teratogenitet, tyder det helt overvejende på, at ASA ikke er skadeligt for fostret (76,77). ASA udskilles i modermælk, hvilket dog er uden klinisk betydning ved de doser, der anvendes til gravide i Danmark.

■ Ved ophør af behandling med ASA frigives ca. 10% nye trombocytter fra knoglemarven pr. døgn således, at hovedparten af trombocytterne i løbet af en uge vil være nye og dermed funktionsdygtige.

3. Antitrombotisk behandling og monitorering

Pentasakkarider

■ Syntetiske pentasakkarider f.eks. fondaparinux har specifik anti-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 (78). 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 (79). Ved amning er det ikke sandsynligt, at barnet vil blive eksponeret for terapeutiske mængder af lægemidlet grundet den minimale orale bioavailabilitet. Ved ønske om revertering af behandlingseffekten kan frisk frosset plasma anvendes.

Nyere antikoagulantia (NOAC)

■ 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 graviditeten eller amning. Dyrestudier har vist reproduktiv toxicitet for dabigatran og rivaroxaban, og begge producenter fraråder brug af produktet under amning (Boehringer Ingelheim, Summary of product characteristics; Bayer Schering Parma, Summary of product characteristics). Behandling med disse præparater under graviditeten eller amning frarådes derfor (20,25), og præparaterne omtales som følge deraf ikke yderligere i denne retningslinje.

Tromboseprofylakse ved heparininduceret trombocytopeni (HIT) eller allergi

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

Argatroban (Novastan®):

Præparatet er en syntetisk direkte og reversibel trombinhæmmer med en halveringstid på ca. 1 time. Der startes med en dosering på 2 µg/kg/min og derefter monitoreres efter APTT i henhold til medicin.dk. Omstilling til VKA kan vanskeliggøres, idet argatroban øger INR.

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

Danaparoid (Orgaran®):

Danaparoid er en LMW heparinoid med overvejende effekt via hæmning af faktor Xa. Halveringstiden er relativt lang (ca. 25 timer). Præparatet kan monitoreres med analysen P-Danaparoid, som dog kun er tilgængelig ganske få steder. Omstilling til VKA er

3. Antitrombotisk behandling og monitorering

uproblematisk. Formentlig passerer præparatet ikke placenta og det er usandsynligt at det udskilles i modermælk. Tilladelse til anvendelse af danaparoid skal indhentes hos Sundhedsstyrelsen.

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

3.2. Non-medikamentel profylakse

- Kompressionsstrømper er ligesom fysisk aktivitet og optimal hydrering et centralt element i den non-medikamentelle VTE-profylakse.
- Graduerede kompressionsstrømper øger tilbageløbet af blodet til hjertet fra de dybe vener i underekstremiteterne. Der foreligger ikke kliniske studier af effekten af graduerede kompressionsstrømper som profylakse i forhold til VTE under graviditet. Et Cochrane review, hvor den profylaktiske effekt af graduerede kompressionsstrømper blev undersøgt hos ikke-gravide indlagte patienter, fandtes en reduktion af risikoen for VTE hos patienter, der anvendte graduerede kompressionsstrømper (80). Graduerede kompressionsstrømper findes i hofte- og knælange typer. Betydningen af strømperens længde for den tromboseprofylaktiske effekt er nyligt undersøgt i en større metaanalyse (81). Denne kunne ikke påvise signifikant forskel på den tromboseprofylaktiske effekt ved sammenligning af hoftelange med knælange strømper. Da det er væsentligt mere acceptabelt for patienter at bære knælange kompressionsstrømper, må det forventes, at compliance øges, hvis knælange strømper anbefales.

3.3. Medikamentel profylakse og behandling

- Profylaktisk behandling med LMWH er estimeret at kunne nedbringe risikoen for VTE med 60-70% i en blandet medicinsk/kirurgisk patientgruppe og det må derfor antages, at risikoen for VTE i en gravid population ligeledes kan nedbringes med $\frac{2}{3}$ ved forebyggende behandling til relevante patientgrupper (82).
- Indikationerne for tromboseprofylakse under graviditet og post partum fremgår af **tabel 1**. Ved immobilisering gives LMWH profylaktisk efter vanlige retningslinjer i den tid, hvor kvinden er immobiliseret. Behandlingen seponeres ved fuld mobilisering.

3. Antitrombotisk behandling og monitorering

- Profylaktisk behandling med LMWH kan gives i følgende doseringer som en standarddosis baseret på kvindens præ-gravide vægt (20), se **tabel 2**:

TABEL 2: VÆGTBASERET DOSIS VED PROFYLAKTISK BEHANDLING MED LMWH

< 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	7.000 IE tinzaparin dgl/ 60 mg enoxaparin dgl/ 7.500 IE dalteparin dgl
131-170 kg	9.000 IE tinzaparin dgl/ 80 mg enoxaparin dgl/ 10.000 IE dalteparin dgl

IE: Internationale Enheder.

- I **tabel 3** er anført de anbefalede doser baseret på kvindens præ-gravide vægt ved behandling med LMWH med de tilgængelige præparater i Danmark.

TABEL 3: DOSIS VED TERAPEUTISK BEHANDLING AF VTE MED LMWH

Tinzaparin	175 IE/kg legemsvægt x 1 dgl (vægtdoseres, 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

3. Antitrombotisk behandling og monitorering

- Behandling med LMWH fortsættes resten af graviditeten. Behandlingen kan med fordel gives i to daglige doser op til fødselstidspunktet.
- For kvinder i antikoagulerende behandling ante partum anbefales, at der foreligger en individuel plan for pausering og genoptagelse af behandling i forbindelse med fødslen samt varighed af behandling post partum.
- Ved planlagt fødsel bør behandlingen pauseres 12-24 timer før forventet fødsel. Ved spontan vandafgang eller veer pauseres behandlingen.
- Behandlingen genoptages 2-4 timer efter fødslen forudsat tilladelig blødning. Terapeutisk behandling fortsættes 3-6 mdr. efter event, dog minimum til og med 6 uger post partum. Kvinden kan efter fødslen overgå til behandling med VKA. I tilfælde af DVT anbefales graduerede kompressionsstrømper (klasse 2) i op til 2 år efter event for at reducere risikoen for posttrombotisk syndrom (83).

Akut trombolysebehandling

- Med hensyn til trombolysebehandling under graviditet af f.eks. akut stroke, er der stor bekymring for den materielle og føtale blødningsrisiko inklusiv risiko for placentalsønst, spontan abort og post partum blødning. Der er indtil videre ikke publiceret større studier til afklaring af effekt og sikkerhed ved trombolyse hos gravide. Denne behandling må derfor kun gives efter meget nøje overvejelse og med største forsigtighed (84).

3.4. Monitorering

Lavmolekylært heparin (LMWH)

- Analysen anti-Xa bruges til at måle graden af heparinisering, men anvendes ikke rutinemæssigt til monitorering af LMWH behandling under graviditet. Der findes forskellige analysemetoder, og disse er ikke umiddelbart sammenlignelige. I de publicerede studier er der ikke altid redegjort for den anvendte metode, og det terapeutiske interval for anti-Xa er forskelligt fra studie til studie, ligesom der ikke er konsensus om, hvor ofte der bør monitoreres, og hvilket anti-Xa niveau, der skal stiles mod. Ydermere øges de heparinbindende proteiner FVIII og fibrinogen under graviditeten, hvilket gør analysesvaret usikkert. Hvis man anvender anti-Xa til monitorering, skal man være opmærksom på, at evidensen for den kliniske effekt er sparsom, ligesom niveauet af anti-Xa ikke siger noget om blødningsrisikoen (85).

3. Antitrombotisk behandling og monitorering

■ Undtaget herfor er dog kvinder med mekanisk hjerteklap, hvor monitorering af anti-Xa anbefales, hvis kvinden får LMWH i en del af graviditeten (25,86-90). Det ønskede interval for kvinder med mekanisk hjerteklap er 0,7-1,2 U/ml på prøver taget 4 timer efter sidste injektion. Dette interval er rapporteret for anti-Xa udført med en chromogen anti-Xa-metode fra Chromogenix AB, Möllndal, Sverige, eller reagens fra Stago Diagnostica (91).

Vitamin K-antagonister (VKA)

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

■ Behandling med VKA monitoreres med INR, som udtrykker 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 indenfor 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 (92,93). Det indebærer, at der skal være ret store ændringer mellem to på hinanden følgende INR-værdier, før der er tale om betydende ændringer, der bør medføre dosisændring. I praksis betyder det, at en forskel på 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 betydende forskel (94).

Trombocythæmmere

■ Der foretages i dag ikke monitorering af den trombocythæmmende effekt. Hvis den gravide kvinde bløder, og det mistænkes at skyldes trombocythæmmende behandling, kan trombocytfunktionen i dag undersøges på mange af de store laboratorier ved analyse af trombocytaggregationen.

4. Udredning af venøs tromboembolisk sygdom

- Forekomsten af VTE 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 (95,96).
- 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 underekstremitet på grund af kompression af den venstre vena iliaca (9,96-98). Derudover ses tromben hyppigere mere centralt i de ilio-femorale vener i modsætning til mere perifere vener (2,96). Hos ikke-gravide er risikoen for komplicerende lungeemboli større jo mere central tromben er placeret, hvilket må formodes også at gøre sig gældende hos gravide. Under graviditet angives risikoen for lungeemboli dog størst post partum (2,4), formentlig udløst af skader på bækkenets kar og den pludselige stigning i cardiac output og tilbageløb fra vena cava inferior umiddelbart efter fødslen.
- Da symptomerne er mere uspecifikke under graviditeten, bekræftes diagnosen kun hos 10% af gravide henvist med klinisk mistanke om DVT i forhold til 25% blandt henviste ikke-gravide (57). 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 kvinder med symptomer i første trimester fra venstre underekstremitet med en omfangsforøgelse af benet på mere end 2 cm (99).
- Anvendelse af fibrin d-dimer i diagnostik af VTE i graviditeten er uafklaret. Gravide har generelt højere fibrin d-dimer end ikke gravide, og værdien stiger med gestationsalderen til maksimum omkring terminen (15,46). Chan et al fandt, at en højere cut-off værdi kan anvendes til gravide uden, at det kompromitterer sensitivitet og specificitet, men disse fund er ikke afprøvet i klinisk praksis (100). Omvendt har flere case reports vist, at en negativ d-dimer ikke kan udelukke VTE under graviditet (14,16).

4. Udredning af venøs tromboembolisk sygdom

4.1. Dyb venøs trombose (DVT)

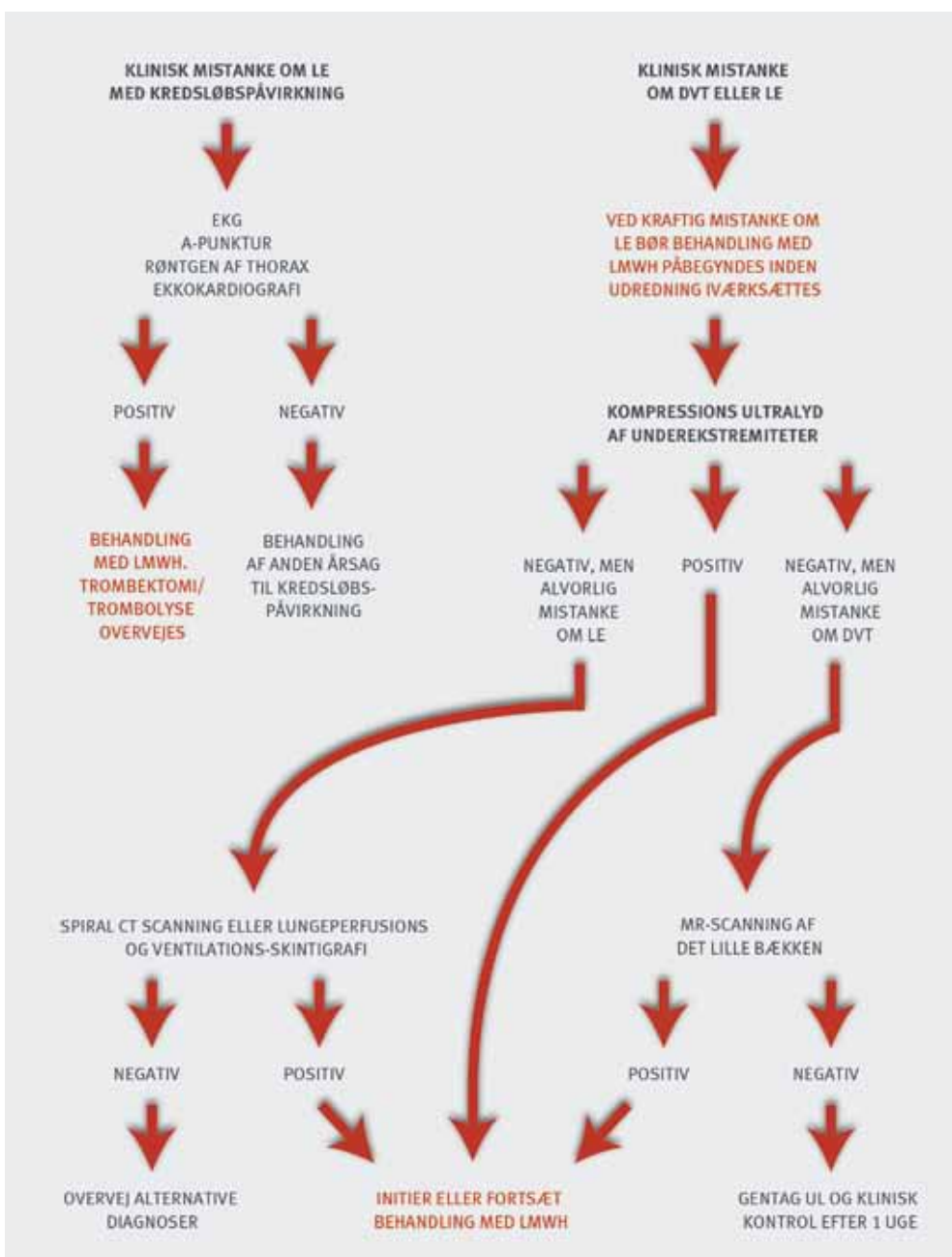
- Tilstanden dækker over venøs trombose af de dybe vener i underekstremiteterne og i det lille bækken. Det er den hyppigste venøse tromboemboliske komplikation under graviditet, fødsel og barsel.
- De hyppigste symptomer er hævelse, rødme og smerter i læg eller i hele benet. Klinisk mistanke indbefatter omfangsforøgelse af det inddragede ben, varme, rødme og ømhed af de dybe vener. Ved stærk mistanke om DVT bør kvinden sættes i behandling med LMWH, inden yderligere diagnostik foretages. Kompressionsultralyd med Doppler er i dag den foretrukne billeddiagnostiske modalitet, da undersøgelsen er nem at gennemføre og har høj sensitivitet og specificitet (101). Dog kan undersøgelse af de dybe bækkenvener være kompromitteret på grund af uterus størrelse og fosterets lejring. I disse tilfælde bør magnetisk resonans scanning (MR scanning) af det lille bækken anvendes, om end undersøgelsen ikke er valideret til gravide (102). Ved klinisk mistanke om DVT og negativ Doppler ultralyd anbefales det at gentage undersøgelsen efter en uge. Se figur 1 på modsatte side.



Ved stærk mistanke om DVT bør kvinden sættes i behandling med LMWH, inden yderligere diagnostik foretages. Kompressionsultralyd med Doppler er i dag den foretrukne billeddiagnostiske modalitet, da undersøgelsen er nem at gennemføre og har høj sensitivitet og specificitet ...

4. Udredning af venøs tromboembolisk sygdom

FIGUR 1: UDREDNING AF GRAVIDE MED MISTANKE OM DVT ELLER LE



4. Udredning af venøs tromboembolisk sygdom

4.2. Lungeemboli (LE)

- LE er en relativ sjælden tilstand, men er i enkelte tilfælde letal. Sygdommen kan manifestere sig fra små, perifere og asymptomatiske embolier i det perifere lungevæv til store saddelembolier i truncus pulmonalis. De hyppigste symptomer er sinustakykardi, åndenød, respirationssynkron smerte, hoste og hæmoptyse. Udtalte bryst smerter og kredsløbskolaps ses ved store centrale lungeembolier.
- Hos den svært påvirkede patient kan ekkokardiografi anvendes til at påvise øget trikuspidalgradient og dilatation af højre ventrikel. I disse tilfælde må man overveje akut trombolysebehandling eller trombektomi af hensyn til moderens overlevelse (20).
- Ved lette symptomer foretages indledningsvis EKG og arterie-punktur eller perifer ilt-saturationsmåling. Ved EKG vurdering understøtter sinustakykardi, højresidigt grenblok eller aksediviation diagnosen, men fundene kan være yderst diskrete. Nedsat ilt-saturation, hypoxæmi og hypokapni understøtter mistanken om LE. UL med Doppler af underekstremiteter bør foretages med henblik på asymptomatisk DVT som årsag til LE. Diagnosen LE bekræftes bedst ved spiral computer tomografi scanning (CT-scanning) eller ved lungeperfusions- og ventilations-skintigrafi, hvor der ved sidstnævnte undersøgelse vil optræde områder i lungevævet med ventilation uden samtidig perfusion ved LE (11,20). Røntgen af thorax og ekkokardiografi kan anvendes til differentialdiagnostik.

4.3. Cerebral venetrombose

- Venøs trombose af de cerebrale vener eller sinus sagitalis er en sjælden, men alvorlig tilstand, der i svære tilfælde kan medføre invalidering eller død. Tilstanden ses oftest umiddelbart post partum, hvor infektion og dehydrering kan være medvirkende faktorer til udvikling af sygdommen. 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. MR-venografi af cerebrum med kontrast er bedst egnet til diagnostik af venøse blodpropper i hjernen, hvorimod CT-scanning kan bidrage til at udelukke anden årsag til symptomerne (103,104).

4. Udredning af venøs tromboembolisk sygdom

4.4. Vena jugularis interna trombose

■ Der er kasuistisk beskrevet flere tilfælde af venøse tromboser i venstre vena jugularis interna tidligt i graviditeten i relation til in vitro fertilisationsbehandling (IVF) og ovarielt hyper-stimulationssyndrom. Baggrunden for denne lokalisation er ukendt, men tilskrives blandt flere mulige faktorer høj hæmatokrit og venekompression fra rudimentære bracialcyster som følge af IVF-behandlingen (105). Desuden er vena jugularis interna oftest smallere på venstre side, og karret har et mere retvinklet indløb i vena subclavia. Hævelse og smerter på venstre side af halsen hos gravide kvinder skal føre til klinisk undersøgelse. 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.

4.5. Risici ved billeddiagnostiske undersøgelser

■ Indledningsvist skal det understreges, at det er essentielt at iværksætte behandling ved klinisk mistanke om VTE, da manglende diagnosticering eller forsinket behandling øger risikoen for progression af trombosedannelsen og alvorlige senfølger (20,25).

■ *Ultralydsscanning med Doppler* er ikke associeret med strålemæssige eller fysiske risici for foster eller moder og kan derfor anvendes til udredning af gravide (11,20).

■ *MR-scanning* medfører ikke bestråling af foster eller moder. Metoden genererer et kraftigt magnetfelt, og kan medføre varmepåvirkning af de undersøgte væv. Dyrestudier og simulationsmodeller har fundet, at denne varmepåvirkning ikke har betydning for fosteret ved MR-scanning under graviditet (104).

■ *CT-scanning* med fremstilling af lungevenerne med kontrast medfører bestråling af moderens brystkasse, og øger livstidsrisikoen for udvikling af brystkræft med 14% (106). Moderens helkrops stråledosis ved denne undersøgelse er 4-18 mSv (107). Risikoen for, at fosteret udvikler kræft i de 15 første leveår efter CT-scanning af lungekarrene, estimeres til mindre end 1/1.000.000 (108).

■ *Lungeperfusions- og ventilationsskintigrafi* medfører radioaktiv bestråling af moder og foster gennem intravenøs indgift og inhalation af radioaktive sporstoffer. Risikoen for, at fosteret udvikler kræft i løbet af de første 15 leveår, er estimeret til 1/280.000, hvilket svarer til en 4 gange større risiko end ved CT-scanning (108). Den materielle helkrops-stråledosis ved lungeperfusions- og ventilationsskintigrafi er anslået til 1-2.5 mSv, hvilket er 15 til 25% af stråledosis ved CT-scanning (107).

5. Udvalgte kliniske problemstillinger

■ Enkelte sygdomstilstande og patientgrupper med høj risiko for tromboemboliske sygdomme kræver specielle overvejelser vedrørende prækonceptionel vejledning samt kontrol og håndtering under graviditet og fødsel, hvorfor vi har valgt at beskrive disse i dette kapitel. 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

■ Indsættelse af mekanisk hjerteklap øger risikoen for trombose ved den mekaniske klap og risikoen for systemisk tromboembolisk sygdom betydeligt (109). Disse kvinder sættes derfor i vedvarende antikoagulerende behandling. Både den øgede tromboserisiko og den antikoagulerende behandling udgør en særlig udfordring under graviditeten.

■ Kvinder med mekanisk hjerteklap skal have antikoagulerende behandling under hele graviditeten. 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, og da der er størst erfaring med warfarin, appliceres afsnittet på warfarin-behandling med hensyn til brug af VKA.

■ VKA giver effektiv beskyttelse mod tromboembolisk sygdom relateret til mekaniske hjerteklapper (110,111). Targetværdien for INR har været diskuteret, men hos gravide kvinder med mekanisk hjerteklap anbefales INR-target på 2,5-3,5 (110,112).

■ UFH bør ikke anvendes som erstatning for VKA, da det er forbundet med en uacceptabel høj risiko for tromboembolisk sygdom under graviditeten (113).

■ Sikkerheden ved brug af LMWH hos gravide kvinder med mekanisk hjerteklap diskuteres (68), men flere studier tyder på, at LMWH er effektivt som tromboseprofylakse hos gravide kvinder med mekaniske klapper (86-90). LMWH kan således anvendes hos gravide kvinder med en meget høj tromboserisiko f.eks. 2 mekaniske hjerteklapper eller mekanisk hjerteklap og tidligere tromboembolisk sygdom. Ved meget høj tromboserisiko anbefales VKA gennem hele graviditeten af hensyn til moderens sikkerhed.

■ Ved behandling af kvinder med høj tromboserisiko f.eks. mekaniske hjerteklapper af ældre dato, atrieflimmer og/eller tidligere tromboembolisk sygdom bør behandlingen suppleres med ASA (25,114).

5. Udvalgte kliniske problemstillinger

Profylakse under graviditeten

Høj tromboserisiko

Hos kvinder med meget høj tromboserisiko f.eks. hvis kvinden har to mekaniske hjerteklapper, har haft tidligere tromboembolisk sygdom eller har atrieflimmer anbefales:

- » VKA gennem hele graviditeten (25,57,68).
- » INR targetværdi mellem 2,5-3,5.
- » Behandlingen suppleres med ASA 75 mg x 1 dagligt gennem hele graviditeten (25).
- » 3 uger før fødslen skiftes til LMWH i terapeutiske doser beregnet på baggrund af aktuel vægt og administreret over 2 doser/døgn.

Øvrige patientgrupper

Hos øvrige kvinder med mekanisk hjerteklap kan én af følgende strategier vælges (25):

Strategi 1:

- » Fra erkendt graviditet til og med graviditetsuge 12 gives LMWH i terapeutiske doser administreret 2 gange dagligt (110). Behandlingen monitoreres med anti-Xa-målinger hver 14. dag. Ved dosisændring kontrolleres anti-Xa én uge efter ændringen.
- » Fra graviditetsuge 13 til og med graviditetsuge 36 gives VKA, target INR 2,5-3,5.
- » Fra graviditetsuge 37 gives igen LMWH i terapeutiske doser administreret over 2 doser/døgn.



Beslutningen om, hvilken strategi der følges, tages i et tværfagligt samarbejde mellem obstetrikere, kardiolog og den gravide kvinde ...

5. Udvalgte kliniske problemstillinger

Strategi 2:

- » Fra erkendt graviditet gives LMWH i terapeutiske doser administreret over 2 doser/døgn.
- Beslutningen om, hvilken strategi der følges, tages i et tværfagligt samarbejde mellem obstetrikere, kardiolog og den gravide kvinde.
- Ved begge strategier bør LMWH-behandlingen monitoreres med anti-Xa-målinger.

Måling af anti-Xa

- Der er ikke konsensus om, hvor ofte monitoreringen skal foretages eller hvilket anti-Xa-niveau, der skal stiles imod (se side 23). På baggrund af den foreliggende litteratur og guidelines (72,91,110,115) anbefales følgende med hensyn til monitorering af LMWH med anti-Xa:
 - » Anti-Xa-målingen foretages hver 14. dag efter behandlingsstart.
 - » Ved dosisændring kontrolleres anti-Xa én uge efter ændringen.
 - » 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 ugentligt for at undgå høje anti-Xa-niveauer indikerende øget blødningsrisiko under fødslen. Ved anti-Xa monitoreringen stiles mod et niveau på 0,7-1,2 U/ml 4-6 timer efter sidste injektion.

Profylakse i forbindelse med fødsel og post partum

- Planlagt fødsel er essentiel for at undgå blødning under og efter fødslen:
 - » 3 uger før planlagt fødsel seponeres VKA, og LMWH startes i terapeutisk dosering administreret over 2 doser/døgn.
 - » ASA seponeres 1 uge før fødslen.
 - » LMWH pauseres 12-24 timer før fødslen.
 - » LMWH genoptages 6-12 timer efter fødsel/sectio i høj profylaksedosering forudsat, at der er god hæmostase.
 - » 24 timer post partum øges LMWH-dosering til terapeutisk niveau administreret over 2 doser/døgn
 - » VKA-behandling kan genoptages 6-12 timer efter fødslen under hensyntagen til tromboserisikoen og forudsat, at det findes forsvarligt i forhold til risiko for post partum blødning.
 - » LMWH fortsættes i terapeutisk dosering indtil INR er 2,5-3,5.

5. Udvalgte kliniske problemstillinger

5.2. Heparin bridging

- Heparin bridging er betegnelsen for heparinbehandling, der gives midlertidigt til kvinder, som er i antitrombotisk behandling med VKA, og som skal holde pause med dette f.eks. i forbindelse med operative indgreb. Da warfarin er den hyppigst anvendte VKA, er nedenstående afsnit skrevet med tidsangivelser for dette præparat.
- En gravid kvinde med mekanisk hjerteklap i warfarin-behandling, som skal have foretaget f.eks. elektivt sectio, skal have LMWH i forbindelse med dette.
 - » ASA seponeres 1 uge før det kirurgiske indgreb.
 - » Warfarinbehandlingen pauseres 5 dage før det kirurgiske indgreb.
 - » Samtidigt opstartes LMWH i terapeutisk dosering administreret over 2 doser/døgn.
 - » Den sidste præoperative døgndosis reduceres til 50% af den totale døgndosis (116).
 - » Den sidste LMWH dosis gives 24 timer før det kirurgiske indgreb.
 - » 2-4 timer post operativt genoptages LMWH i profylaktiskdosering under forudsætning af tilladelig blødning.
 - » I løbet af de følgende 1-2 døgn øges til terapeutisk dosering, såfremt der ikke er betydende blødning (116).
 - » Warfarinbehandlingen kan genoptages første postoperative døgn.
 - » LMWH fortsættes i terapeutisk dosering indtil INR er 2,5-3,5.

5.3. Kirurgi under graviditet

- I forbindelse med kirurgiske indgreb under graviditet anbefales postoperativ tromboseprofylakse med LMWH og kompressionsstrømper grad 2. Regional anæstesi foretrækkes, da risikoen for VTE anses for mindre i forhold til generel anæstesi. Første dosis LMWH kan gives 2-4 timer efter afslutning af kirurgi/fjernelse af epiduralkateter, herefter x 1 dagligt i vægtjusteret dosis. 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 LMWH til fuld mobilisering.

5.4. Arteriel cerebral trombose

- Risikoen for iskæmisk stroke er øget under graviditeten (117-119) og særligt post partum (120). Stroke er en betydelig årsag til maternel sygdom og død under graviditeten (117,121,122), og 5-10% af alle maternelle dødsfald er relateret til stroke (123-125).

5. Udvalgte kliniske problemstillinger

- Alder over 35 år, migræne og hypertension er forbundet med øget risiko for iskæmisk stroke under graviditeten og post partum (118). Der er kun sparsom evidens for, at arvelig trombofili øger risikoen for arteriel trombose (126,127), men flere studier tyder på, at antifosfolipidantistoffer er forbundet med øget risiko for stroke under graviditeten og medfører øget risiko for recidiv ved tidligere stroke (128). Med hensyn til øvrige risikofaktorer er præeklamsi, flerfoldsgraviditeter og sectio vist at øge risikoen for stroke under graviditeten og post partum (129,130).
- Kvinder med tidligere iskæmisk stroke eller transitorisk cerebralt infarkt (TCI) behandles med ASA (75 mg x 1 dagligt) under graviditeten (131).
- Kvinder med tidligere iskæmisk stroke eller TCI kombineret med en høj risiko for tromboembolisk sygdom som f.eks. antifosfolipidantistoffer eller mekanisk hjerte-klap, skal antikoaguleres gennem hele graviditeten (131). Disse kvinder er oftest i VKA-behandling i forvejen. Anbefalinger vedrørende den antikoagulerende behandling under graviditeten hos disse kvinder kan læses i afsnit 2.3 (antifosfolipidantistoffer) og afsnit 5.2 (mekanisk hjerte-klap).

5.5. Placentamedierede graviditetskomplikationer

- En vellykket graviditet kræver en succesfuld trofoblast invasion i det uterine væv og en velfungerende placentacirkulation (9,132). Placentamedierede graviditetskomplikationer som gentagne spontane aborter, intrauterin fosterdød, præeklamsi, intrauterin væksthæmning og placentaløsning 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 (133-136).
- Både heparin og ASA har hypotetisk potentiale til at reducere den vaskulære modstand i placenta samt fremme differentiering og invasion af trofoblasten (137), og dermed medvirke til en vellykket placentaudvikling og funktion. Det er derfor teoretisk muligt, at den antikoagulerende og antiinflammatoriske effekt af LMWH og ASA kunne have profylaktisk effekt på udviklingen af placentamedierede komplikationer (138).
- Der foreligger en stor mængde litteratur på dette område, som dog er temmelig inkonsistent og langt overvejende består af mindre retrospektive opgørelser (37,38,139-141).

5. Udvalgte kliniske problemstillinger

- På baggrund af den eksisterende litteratur på området, er der dog ikke tilstrækkelig evidens for brug af ASA og/eller LMWH til forebyggelse af placentamedierede komplikationer (25,142). Dette bekræftes af eksisterende Cochrane reviews samt øvrige sammenfatninger på området (138,143-145). Der er ej heller sufficient belæg for en årsagssammenhæng mellem tilstedeværelse af trombofili og placentamedierede komplikationer (141,145-151). Aktuelt afventes resultaterne af 2 større randomiserede kontrollerede forsøg med tromboseprofylakse til gravide med trombofili (Clinical-Trials.gov Identifier: NCT00967382 (rekrutterende) og NCT01019655 (planlagt)). Indtil resultaterne af disse foreligger, må behandling med LMWH til kvinder både med og uden trombofili derfor betragtes som eksperimentel.
- Undtaget herfra er dog kvinder med diagnosticeret antifosfolipidsyndrom og tidligere spontane aborter, hvor der er evidens for en risikoreduktion og dermed anbefaling af LMWH + lavdosis ASA (75 mg x 1 dagligt) fra tidligt i graviditeten (152). Ligeledes anbefales lavdosis ASA indtaget ved sengetid til kvinder med tidligere svær præeklampsi med start fra graviditetsuge 8+0 (75,153).

” En vellykket graviditet kræver en succesfuld trofoblast invasion i det uterine væv og en velfungerende placentacirkulation ...



6. Udvalgte obstetriske problemstillinger hos kvinder i antitrombotisk profylakse eller 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 peri partum neuroaxial blokade er stigende pga. den effektive smertelindring under fødslen og en tilsigtet reduceret maternel morbiditet og mortalitet forbundet med kejsersnit ved brug af regional i modsætning til generel anæstesi, om end evidens for sidstnævnte mangler (154). Risikoen for epidural eller spinalt hæmatom er øget hos patienter i antikoagulerende behandling (155,156). Risikoen for epiduralt hæmatom angives at være størst ved gentagne forsøg eller blødning i forbindelse med anlæggelsen samt ved seponering af kateteret, sidstnævnte formentlig også betinget af påvirkning af hæmostasen efter det kirurgiske indgreb (155-157). Manipulering af epiduralkateteret sidestilles med seponering med hensyn til genoptagelse af behandling med LMWH. Blødningskomplikationer i forbindelse med obstetriske indgreb er sjældne (158). Risikoen er dosisafhængig og formentlig meget lille ved lave doser af LMWH (61,159), og behandling med LMWH kontraindicerer derfor ikke anvendelse af neuroaxial blokade, når nedenstående tidsgrænser overholdes.

Lavmolekylært heparin (LMWH)

■ 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 analgesi/epidural kateter anlægges minimum 10 timer efter sidste LMWH-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 LMWH-dosis.

■ LMWH kan genoptages 2-4 timer efter fjernelse af kateteret.

6. Udvalgte obstetriske problemstillinger hos kvinder i antitrombotisk profylakse eller behandling

Vitamin K-vitaminantagonister (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 (160,161).
- Ved indikation for neuroaxial blokade under VKA behandling er der ingen særlige restriktioner ved $INR < 1,5$ (85,162). Ved $INR \geq 1,5$ frarådes anlæggelse af neuroaxial blokade, som må udsættes til INR er $< 1,5$ eller der må anvendes generel analgesi.

Acetylsalicylsyre (ASA)

- Behandling med lavdosis ASA giver ved monoterapi ikke anledning til restriktioner ved anlæggelse af neuroaxial blokade (85,162). Dog anbefales det, at behandling med ASA seponeres 2 uger før forventet fødsel/terminen, eller 3 dage før planlagt invasivt indgreb.

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 LMWH og/eller ASA. Ved indikation for invasiv fosterdiagnostik hos kvinder i behandling med VKA foretrækkes amniocentese for at nedsætte blødningsrisikoen.

6.3. Igangsætning af fødsel

- Der er ikke i litteraturen videnskabelig evidens for indikation for igangsætning af fødslen alene på baggrund af den antikoagulerende behandling og kun sjældent indikation baseret på risikoen for VTE. Hos kvinder i antikoagulerende behandling foretrækkes 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 qua den frem-

6. Udvalgte obstetriske problemstillinger hos kvinder i antitrombotisk profylakse eller behandling

skredne graviditet har øget tromboserisiko. I de tilfælde hvor det skønnes indiceret at igangsætte fødslen alene for at forkorte denne periode, bør beslutningen bero på en individuel vurdering, hvor indikation for igangsætning, kvindens tromboserisiko og behandlingsintensitet, samt paritet og livmoderhalsens modenhedsgrad tages med i vurderingen. Ved indikation for elektivt sectio fastsættes dette tidsmæssigt i henhold til afdelingens vanlige retningslinjer.



”

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

7. Referenceliste

- (1) Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper G, Dawson A, Drife J, Garrod D, et al. Saving Mothers' Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. *BJOG* 2011 Mar;118 Suppl 1:1-203.
- (2) Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJ. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost* 2008 Apr;6(4):632-637.
- (3) Andersen BS, Steffensen FH, Sorensen HT, Nielsen GL, Olsen J. The cumulative incidence of venous thromboembolism during pregnancy and puerperium – an 11 year Danish population-based study of 63,300 pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998 Feb;77(2):170-173.
- (4) Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ, 3rd. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med* 2005 Nov 15;143(10):697-706.
- (5) Macklon NS, Greer IA. Venous thromboembolic disease in obstetrics and gynaecology: the Scottish experience. *Scott Med J* 1996 Jun;41(3):83-86.
- (6) Bremme KA. Haemostatic changes in pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003 Jun;16(2):153-168.
- (7) Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Thromb Res* 2004;114(5-6):409-414.
- (8) Hellgren M. Hemostasis during normal pregnancy and puerperium. *Semin Thromb Hemost* 2003 Apr;29(2):125-130.
- (9) O'Riordan MN, Higgins JR. Haemostasis in normal and abnormal pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003 Jun;17(3):385-396.
- (10) Sattar N, Greer IA, Rumley A, Stewart G, Shepherd J, Packard CJ, et al. A longitudinal study of the relationships between haemostatic, lipid, and oestradial changes during normal human pregnancy. *Thromb Haemost* 1999 Jan;81(1):71-75.
- (11) Marik PE, Plante LA. Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N Engl J Med* 2008 Nov 6;359(19):2025-2033.
- (12) Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM. Ante- and postnatal risk factors of venous thrombosis: a hospital-based case-control study. *J Thromb Haemost* 2008 Jun;6(6):905-912.
- (13) Jacobsen AF, Sandset PM. Venous thromboembolism associated with pregnancy and hormonal therapy. *Best Pract Res Clin Haematol* 2012 Sep;25(3):319-332.
- (14) Damodaram M, Kaladindi M, Luckit J, Yoong W. D-dimers as a screening test for venous thromboembolism in pregnancy: is it of any use? *J Obstet Gynaecol* 2009 Feb;29(2):101-103.
- (15) Szecsi PB, Jorgensen M, Klajnbard A, Andersen MR, Colov NP, Stender S. Haemostatic reference intervals in pregnancy. *Thromb Haemost* 2010 Apr;103(4):718-727.
- (16) To MS, Hunt BJ, Nelson-Piercy C. A negative D-dimer does not exclude venous thromboembolism (VTE) in pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 2008 Feb;28(2):222-223.
- (17) Simpson EL, Lawrenson RA, Nightingale AL, Farmer RD. Venous thromboembolism in pregnancy and the puerperium: incidence and additional risk factors from a London perinatal database. *BJOG* 2001 Jan;108(1):56-60.
- (18) Lindqvist P, Dahlback B, Marsal K. Thrombotic risk during pregnancy: a population study. *Obstet Gynecol* 1999 Oct;94(4):595-599.
- (19) Holst AG, Jensen G, Prescott E. Risk factors for venous thromboembolism: results from the Copenhagen City Heart Study. *Circulation* 2010 May 4;121(17):1896-1903.
- (20) Royal College of Obstetrics and Gynaecologists United Kingdom. Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium. Green-top guideline no 37. London November 2009.
- (21) Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Gent M, Hirsh J, Burrows R, Kearon C, 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* 2000 Nov 16;343(20):1439-1444.
- (22) Pabinger I, Grafenhofer H, Kyrle PA, Quehenberger P, Mannhalter C, Lechner K, et al. Temporary increase in the risk for recurrence during pregnancy in women with a history of venous thromboembolism. *Blood* 2002 Aug 1;100(3):1060-1062.
- (23) Pabinger I, Grafenhofer H, Kaider A, Kyrle PA, Quehenberger P, Mannhalter C, et al. Risk of pregnancy-associated recurrent venous thromboembolism in women with a history of venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2005 May;3(5):949-954.

7. Referenceliste

- (24) De Stefano V, Martinelli I, Rossi E, Battaglioli T, Za T, Mannuccio Mannucci P, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in pregnancy and puerperium without antithrombotic prophylaxis. *Br J Haematol* 2006 Nov;135(3):386-391.
- (25) Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012 Feb;141(2 Suppl):e691S-736S.
- (26) Jacobsen AF, Drolsum A, Klow NE, Dahl GF, Qvigstad E, Sandset PM. Deep vein thrombosis after elective cesarean section. *Thromb Res* 2004;113(5):283-288.
- (27) Cannegieter SC, Doggen CJ, van Houwelingen HC, Rosendaal FR. Travel-related venous thrombosis: results from a large population-based case control study (MEGA study). *PLoS Med* 2006 Aug;3(8):e307.
- (28) Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD, et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol* 2006 Jan;132(2):171-196.
- (29) Lane DA, Grant PJ. Role of hemostatic gene polymorphisms in venous and arterial thrombotic disease. *Blood* 2000 Mar 1;95(5):1517-1532.
- (30) Larsen TB, Lassen JF, Brandslund I, Byriel L, Petersen GB, Norgaard-Pedersen B. The Arg506Gln mutation (FV Leiden) among a cohort of 4188 unselected Danish newborns. *Thromb Res* 1998 Mar 1;89(5):211-215.
- (31) Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994 May 5;369(6475):64-67.
- (32) Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. 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* 1996 Nov 15;88(10):3698-3703.
- (33) Gerhardt A, Scharf RE, Beckmann MW, Struve S, Bender HG, Pillny M, et al. Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *N Engl J Med* 2000 Feb 10;342(6):374-380.
- (34) Biron-Andreani C, Schved JF, Daures JP. Factor V Leiden mutation and pregnancy-related venous thromboembolism: what is the exact risk? Results from a meta-analysis. *Thromb Haemost* 2006 Jul;96(1):14-18.
- (35) Dizon-Townson D, Miller C, Sibai B, Spong CY, Thom E, Wendel G, Jr, et al. The relationship of the factor V Leiden mutation and pregnancy outcomes for mother and fetus. *Obstet Gynecol* 2005 Sep;106(3):517-524.
- (36) Kyrle PA, Rosendaal FR, Eichinger S. Risk assessment for recurrent venous thrombosis. *Lancet* 2010 Dec 11;376(9757):2032-2039.
- (37) Martinelli I, Battaglioli T, De Stefano V, Tormene D, Valdre L, Grandone E, et al. The risk of first venous thromboembolism during pregnancy and puerperium in double heterozygotes for factor V Leiden and prothrombin G20210A. *J Thromb Haemost* 2008 Mar;6(3):494-498.
- (38) Martinelli I, Legnani C, Bucciarelli P, Grandone E, De Stefano V, Mannucci PM. Risk of pregnancy-related venous thrombosis in carriers of severe inherited thrombophilia. *Thromb Haemost* 2001 Sep;86(3):800-803.
- (39) Tait RC, Walker ID, Perry DJ, Islam SI, Daly ME, McCall F, et al. Prevalence of antithrombin deficiency in the healthy population. *Br J Haematol* 1994 May;87(1):106-112.
- (40) Tait RC, Walker ID, Reitsma PH, Islam SI, McCall F, Poort SR, et al. Prevalence of protein C deficiency in the healthy population. *Thromb Haemost* 1995 Jan;73(1):87-93.
- (41) Dykes AC, Walker ID, McMahon AD, Islam SI, Tait RC. 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* 2001 Jun;113(3):636-641.
- (42) Lim W, Eikelboom JW, Ginsberg JS. Inherited thrombophilia and pregnancy associated venous thromboembolism. *BMJ* 2007 Jun 23;334(7607):1318-1321.
- (43) Lijfering WM, Brouwer JL, Veeger NJ, Bank I, Coppens M, Middeldorp S, et al. Selective testing for thrombophilia in patients with first venous thrombosis: results from a retrospective family cohort study on absolute thrombotic risk for currently known thrombophilic defects in 2479 relatives. *Blood* 2009 May 21;113(21):5314-5322.
- (44) Van Boven HH, Vandenbroucke JP, Briet E, Rosendaal FR. Gene-gene and gene-environment

7. Referenceliste

- interactions determine risk of thrombosis in families with inherited antithrombin deficiency. *Blood* 1999 Oct 15;94(8):2590-2594.
- (45) Roeters van Lennep JE, Meijer E, Klumper FJ, Middeldorp JM, Bloemenkamp KW, Middeldorp S. Prophylaxis with low-dose low-molecular-weight heparin during pregnancy and postpartum: is it effective? *J Thromb Haemost* 2011 Mar;9(3):473-480.
- (46) Hansen AT, Andreassen BH, Salvig JD, Hvas AM. Changes in fibrin D-dimer, fibrinogen, and protein S during pregnancy. *Scand J Clin Lab Invest* 2011 Apr;71(2):173-176.
- (47) Eldibany MM, Caprini JA. Hyperhomocysteinemia and thrombosis: an overview. *Arch Pathol Lab Med* 2007 Jun;131(6):872-884.
- (48) Bona KH, Njolstad I, Ueland PM, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T, et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006 Apr 13;354(15):1578-1588.
- (49) Den Heijer M, Willems HP, Blom HJ, Gerrits WB, Cattaneo M, Eichinger S, et al. Homocysteine lowering by B vitamins and the secondary prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Blood* 2007 Jan 1;109(1):139-144.
- (50) Ray JG, Kearon C, Yi Q, Sheridan P, Lonn E, Heart Outcomes Prevention Evaluation 2 (HOPE-2) Investigators. Homocysteine-lowering therapy and risk for venous thromboembolism: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007 Jun 5;146(11):761-767.
- (51) Marti-Carvajal AJ, Sola I, Lathyris D, Salanti G. Homocysteine lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Oct 7;(4)(4):CD006612.
- (52) Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006 Feb;4(2):295-306.
- (53) Favaloro EJ, Wong RC. Laboratory testing and identification of antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome: a potpourri of problems, a compilation of possible solutions. *Semin Thromb Hemost* 2008 Jun;34(4):389-410.
- (54) Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood* 2003 Mar 1;101(5):1827-1832.
- (55) Tuthill JJ, Khamashta MA. Management of antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun* 2009 Sep;33(2):92-98.
- (56) Robertson B, Greaves M. Antiphospholipid syndrome: an evolving story. *Blood Rev* 2006 Jul;20(4):201-212.
- (57) Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J, American College of Chest Physicians. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008 Jun;133(6 Suppl):844S-886S.
- (58) Stone S, Langford K, Nelson-Piercy C, Khamashta MA, Bewley S, Hunt BJ. Antiphospholipid antibodies do not a syndrome make. *Lupus* 2002;11(2):130-133.
- (59) Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW. Management of antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review. *JAMA* 2006 Mar 1;295(9):1050-1057.
- (60) Rosendaal FR. High levels of factor VIII and venous thrombosis. *Thromb Haemost* 2000 Jan;83(1):1-2.
- (61) Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood* 2005 Jul 15;106(2):401-407.
- (62) Flessa HC, Kapstrom AB, Glueck HI, Will JJ. Placental transport of heparin. *Am J Obstet Gynecol* 1965 Oct 15;93(4):570-573.
- (63) Clark NP, Delate T, Witt DM, Parker S, McDuffie R. A descriptive evaluation of unfractionated heparin use during pregnancy. *J Thromb Thrombolysis* 2009 Apr;27(3):267-273.
- (64) Forestier F, Daffos F, Capella-Pavlovsky M. Low molecular weight heparin (PK 10169) does not cross the placenta during the second trimester of pregnancy study by direct fetal blood sampling under ultrasound. *Thromb Res* 1984 Jun 15;34(6):557-560.
- (65) Forestier F, Daffos F, Rainaut M, Toulemonde F. Low molecular weight heparin (CY 216) does not cross the placenta during the third trimester of pregnancy. *Thromb Haemost* 1987 Apr 7;57(2):234.
- (66) Lepercq J, Conard J, Borel-Derlon A, Darmon JY, Boudignat O, Francoual C, et al. Venous thromboembolism during pregnancy: a

7. Referenceliste

- retrospective study of enoxaparin safety in 624 pregnancies. *BJOG* 2001 Nov;108(11):1134-1140.
- (67) Schaefer C, Hannemann D, Meister R, Elefant E, Paulus W, Vial T, et al. Vitamin K antagonists and pregnancy outcome. A multi-centre prospective study. *Thromb Haemost* 2006 Jun;95(6):949-957.
- (68) Chan WS, Anand S, Ginsberg JS. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review of the literature. *Arch Intern Med* 2000 Jan 24;160(2):191-196.
- (69) Hall JG, Pauli RM, Wilson KM. Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. *Am J Med* 1980 Jan;68(1):122-140.
- (70) Shannon MS, Edwards MB, Long F, Taylor KM, Bagger JP, De Swiet M. Anticoagulant management of pregnancy following heart valve replacement in the United Kingdom, 1986-2002. *J Heart Valve Dis* 2008 Sep;17(5):526-532.
- (71) Lecuru F, Desnos M, Taurelle R. Anticoagulant therapy in pregnancy. Report of 54 cases. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996 Mar;75(3):217-221.
- (72) McLintock C, McCowan LM, North RA. Maternal complications and pregnancy outcome in women with mechanical prosthetic heart valves treated with enoxaparin. *BJOG* 2009 Nov;116(12):1585-1592.
- (73) Gohlke-Barwolf C, Acar J, Oakley C, Butchart E, Burckhart D, Bodnar E, et al. Guidelines for prevention of thromboembolic events in valvular heart disease. Study Group of the Working Group on Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1995 Oct;16(10):1320-1330.
- (74) Pattacini C, Tagliaferri A, Manotti C. Awareness of teratogenic effect of oral anticoagulants in fertile women. *Thromb Haemost* 2002 Jul;88(1):172.
- (75) Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Apr 18;(2):CD004659.
- (76) Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA, PARIS Collaborative Group. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2007 May 26;369(9575):1791-1798.
- (77) Kozer E, Costei AM, Boskovic R, Nulman I, Nikfar S, Koren G. Effects of aspirin consumption during pregnancy on pregnancy outcomes: meta-analysis. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2003 Feb;68(1):70-84.
- (78) Dempfle CE. Minor transplacental passage of fondaparinux in vivo. *N Engl J Med* 2004 Apr 29;350(18):1914-1915.
- (79) Nagler M, Haslauer M, Wuillemin WA. Fondaparinux - data on efficacy and safety in special situations. *Thromb Res* 2012 Apr;129(4):407-417.
- (80) Sachdeva A, Dalton M, Amaragiri SV, Lees T. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Jul 7;(7):CD001484.
- (81) Loomba RS, Arora RR, Chandrasekar S, Shah PH. Thigh-length versus knee-length compression stockings for deep vein thrombosis prophylaxis in the inpatient setting. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2012 Mar;23(2):168-171.
- (82) Hill J, Treasure T, National Clinical Guideline Centre for Acute and Chronic Conditions. Reducing the risk of venous thromboembolism in patients admitted to hospital: summary of NICE guidance. *BMJ* 2010 Jan 27;340:c95.
- (83) Brandjes DP, Buller HR, Heijboer H, Huisman MV, de Rijk M, Jagt H, et al. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet* 1997 Mar 15;349(9054):759-762.
- (84) Holden EL, Ranu H, Sheth A, Shannon MS, Madden BP. Thrombolysis for massive pulmonary embolism in pregnancy – a report of three cases and follow up over a two year period. *Thromb Res* 2011 Jan;127(1):58-59.
- (85) Breivik H, Bang U, Jalonen J, Vigfusson G, Alahuhta S, Lagerkranser M. Nordic guidelines for neuraxial blocks in disturbed haemostasis from the Scandinavian Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010 Jan;54(1):16-41.
- (86) Montalescot G, Polle V, Collet JP, Leprince P, Bellanger A, Gandjbakhch I, et al. Low molecular weight heparin after mechanical heart valve replacement. *Circulation* 2000 Mar 14;101(10):1083-1086.
- (87) Fanikos J, Tsilimingras K, Kucher N, Rosen AB, Hieblinger MD, Goldhaber SZ. Comparison of efficacy, safety, and cost of low-molecular-weight heparin with continuous-infusion unfractionated heparin for initiation of anticoagulation after mechanical prosthetic valve implantation. *Am J Cardiol* 2004 Jan 15;93(2):247-250.

7. Referenceliste

- (88) Rowan JA, McCowan LM, Raudkivi PJ, North RA. Enoxaparin treatment in women with mechanical heart valves during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2001 Sep;185(3):633-637.
- (89) Oran B, Lee-Parritz A, Ansell J. Low molecular weight heparin for the prophylaxis of thromboembolism in women with prosthetic mechanical heart valves during pregnancy. *Thromb Haemost* 2004 Oct;92(4):747-751.
- (90) Quinn J, Von Klemperer K, Brooks R, Peebles D, Walker F, Cohen H. Use of high intensity adjusted dose low molecular weight heparin in women with mechanical heart valves during pregnancy: a single-center experience. *Haematologica* 2009 Nov;94(11):1608-1612.
- (91) Abildgaard U, Sandset PM, Hammerstrom J, Gjestvang FT, Tveit A. Management of pregnant women with mechanical heart valve prosthesis: thromboprophylaxis with low molecular weight heparin. *Thromb Res* 2009 Jul;124(3):262-267.
- (92) Lassen JF, Brandslund I, Antonsen S. International normalized ratio for prothrombin times in patients taking oral anticoagulants: critical difference and probability of significant change in consecutive measurements. *Clin Chem* 1995 Mar;41(3):444-447.
- (93) Lassen JF, Kjeldsen J, Antonsen S, Hyltoft Petersen P, Brandslund I. Interpretation of serial measurements of international normalized ratio for prothrombin times in monitoring oral anticoagulant therapy. *Clin Chem* 1995 Aug;41(8 Pt 1):1171-1176.
- (94) Kjeldsen J, Lassen JF, Petersen PH, Brandslund I. 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* 1997 Nov;43(11):2175-2182.
- (95) Blanco-Molina A, Trujillo-Santos J, Criado J, Lopez L, Lecumberri R, Gutierrez R, et al. Venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2007 Feb;97(2):186-190.
- (96) James AH, Tapson VF, Goldhaber SZ. Thrombosis during pregnancy and the postpartum period. *Am J Obstet Gynecol* 2005 Jul;193(1):216-219.
- (97) McColl MD, Ramsay JE, Tait RC, Walker ID, McCall F, Conkie JA, et al. Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1997 Oct;78(4):1183-1188.
- (98) Ginsberg JS, Brill-Edwards P, Burrows RF, Bona R, Prandoni P, Buller HR, et al. Venous thrombosis during pregnancy: leg and trimester of presentation. *Thromb Haemost* 1992 May 4;67(5):519-520.
- (99) Chan WS, Lee A, Spencer FA, Crowther M, Rodger M, Ramsay T, et al. Predicting deep venous thrombosis in pregnancy: out in "LEFT" field? *Ann Intern Med* 2009 Jul 21;151(2):85-92.
- (100) Chan WS, Lee A, Spencer FA, Chunilal S, Crowther M, Wu W, et al. D-dimer testing in pregnant patients: towards determining the next 'level' in the diagnosis of deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost* 2010 May;8(5):1004-1011.
- (101) Kearon C, Julian JA, Newman TE, Ginsberg JS. Noninvasive diagnosis of deep venous thrombosis. *McMaster Diagnostic Imaging Practice Guidelines Initiative. Ann Intern Med* 1998 Apr 15;128(8):663-677.
- (102) Fraser DG, Moody AR, Morgan PS, Martel AL, Davidson I. Diagnosis of lower-limb deep venous thrombosis: a prospective blinded study of magnetic resonance direct thrombus imaging. *Ann Intern Med* 2002 Jan 15;136(2):89-98.
- (103) Fink JN, McAuley DL. Cerebral venous sinus thrombosis: a diagnostic challenge. *Intern Med J* 2001 Sep-Oct;31(7):384-390.
- (104) Wieseler KM, Bhargava P, Kanak KM, Vaidya S, Stewart BK, Dighe MK. Imaging in pregnant patients: examination appropriateness. *Radiographics* 2010 Sep; 30(5):1215-29; discussion 1230-3.
- (105) Metwally M, Ledger WL. Long-term complications of assisted reproductive technologies. *Hum Fertil (Camb)* 2011 Jun;14(2): 77-87.
- (106) Remy-Jardin M, Bonnel F, Masson P, Remy J. Reconstruction techniques in spiral CT angiography. *J Radiol* 1999 Sep;80(9 Pt 2):988-997.
- (107) Leung AN, Bull TM, Jaeschke R, Lockwood CJ, Boiselle PM, Hurwitz LM, et al. American Thoracic Society documents: an official American Thoracic Society/Society of Thoracic Radiology Clinical Practice Guideline--Evaluation of Suspected Pulmonary Embolism in Pregnancy. *Radiology* 2012 Feb;262(2):635-646.
- (108) Cook JV, Kyriou J. Radiation from CT and perfusion scanning in pregnancy. *BMJ* 2005 Aug 6;331(7512):350.
- (109) Fuster V, Pumphrey CW, McGoon MD, Chesebro JH, Pluth JR,

7. Referenceliste

- McGoon DC. Systemic thromboembolism in mitral and aortic Starr-Edwards prostheses: a 10-19 year follow-up. *Circulation* 1982 Aug;66(2 Pt 2):157-61.
- (110) Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC, Jr, Faxon DP, Freed MD, 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 Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2008 Oct 7;118(15):e523-661.
- (111) Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007 Jan;28(2):230-268.
- (112) Baber U, van der Zee S, Fuster V. Anticoagulation for mechanical heart valves in patients with and without atrial fibrillation. *Curr Cardiol Rep* 2010 Mar;12(2):133-139.
- (113) McLintock C. Anticoagulant therapy in pregnant women with mechanical prosthetic heart valves: no easy option. *Thromb Res* 2011 Feb;127 Suppl 3:S56-60.
- (114) Turpie AG, Gent M, Laupacis A, Latour Y, Gunstensen J, Basile F, et al. A comparison of aspirin with placebo in patients treated with warfarin after heart-valve replacement. *N Engl J Med* 1993 Aug 19;329(8):524-529.
- (115) Yinon Y, Siu SC, Warshafsky C, Maxwell C, McLeod A, Colman JM, et al. Use of low molecular weight heparin in pregnant women with mechanical heart valves. *Am J Cardiol* 2009 Nov 1;104(9):1259-1263.
- (116) Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, Jaffer AK, Spyropoulos AC, Becker RC, et al. The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008 Jun;133(6 Suppl):299S-339S.
- (117) Davie CA, O'Brien P. Stroke and pregnancy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008 Mar;79(3):240-245.
- (118) James AH, Bushnell CD, Jamison MG, Myers ER. Incidence and risk factors for stroke in pregnancy and the puerperium. *Obstet Gynecol* 2005 Sep;106(3):509-516.
- (119) Sibai BM, Coppage KH. Diagnosis and management of women with stroke during pregnancy/postpartum. *Clin Perinatol* 2004 Dec;31(4):853-68, viii.
- (120) Kittner SJ, Stern BJ, Feeser BR, Hebel R, Nagey DA, Buchholz DW, et al. Pregnancy and the risk of stroke. *N Engl J Med* 1996 Sep 12;335(11):768-774.
- (121) Treadwell SD, Thanvi B, Robinson TG. Stroke in pregnancy and the puerperium. *Postgrad Med J* 2008 May;84(991):238-245.
- (122) Mas JL, Lamy C. Stroke in pregnancy and the puerperium. *J Neurol* 1998 Jun-Jul;245(6-7):305-313.
- (123) De Swiet M. Maternal mortality: confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom. *Am J Obstet Gynecol* 2000 Apr;182(4):760-766.
- (124) Simolke GA, Cox SM, Cunningham FG. Cerebrovascular accidents complicating pregnancy and the puerperium. *Obstet Gynecol* 1991 Jul;78(1):37-42.
- (125) Chang J, Elam-Evans LD, Berg CJ, Herndon J, Flowers L, Seed KA, et al. Pregnancy-related mortality surveillance--United States, 1991--1999. *MMWR Surveill Summ* 2003 Feb 21;52(2):1-8.
- (126) Kim RJ, Becker RC. Association between factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations and events of the arterial circulatory system: a meta-analysis of published studies. *Am Heart J* 2003 Dec;146(6):948-957.
- (127) Hankey GJ, Eikelboom JW, van Bockxmeer FM, Lofthouse E, Staples N, Baker RI. Inherited thrombophilia in ischemic stroke and its pathogenic subtypes. *Stroke* 2001 Aug;32(8):1793-1799.
- (128) Levine SR, Brey RL, Sawaya KL, Salowich-Palm L, Kokkinos J, Kostrzema B, et al. Recurrent stroke and thrombo-occlusive events in the antiphospholipid syndrome. *Ann Neurol* 1995 Jul;38(1):119-124.
- (129) Lin SY, Hu CJ, Lin HC. Increased risk of stroke in patients who undergo cesarean section delivery: a nationwide population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2008 Apr;198(4):391.e1-391.e7.
- (130) Ros HS, Lichtenstein P, Bellocco R, Petersson G, Cnattingius S. Pulmonary embolism and stroke

7. Referenceliste

- in relation to pregnancy: how can high-risk women be identified? *Am J Obstet Gynecol* 2002 Feb;186(2):198-203.
- (131) Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, Albers GW, Bush RL, Fagan SC, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011 Jan;42(1):227-276.
- (132) Redline RW. Disorders of placental circulation and the fetal brain. *Clin Perinatol* 2009 Sep;36(3):549-559.
- (133) Sargent IL, Borzychowski AM, Redman CW. NK cells and human pregnancy—an inflammatory view. *Trends Immunol* 2006 Sep;27(9):399-404.
- (134) Li M, Huang SJ. Innate immunity, coagulation and placenta-related adverse pregnancy outcomes. *Thromb Res* 2009 Dec;124(6):656-662.
- (135) Kingdom J, Huppertz B, Seaward G, Kaufmann P. Development of the placental villous tree and its consequences for fetal growth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000 Sep;92(1):35-43.
- (136) Whitley GS, Cartwright JE. Cellular and molecular regulation of spiral artery remodelling: lessons from the cardiovascular field. *Placenta* 2010 Jun;31(6):465-474.
- (137) Kingdom JC, Drewlo S. Is heparin a placental anticoagulant in high-risk pregnancies? *Blood* 2011 Nov 3;118(18):4780-4788.
- (138) Rodger MA. Anticoagulant prophylaxis for placenta mediated pregnancy complications. *Thromb Res* 2011 Feb;127 Suppl 3:576-80.
- (139) Conserva V, Muggiasca M, Arrigoni L, Mantegazza V, Rossi E, Ferrazzi E. Recurrence and severity of abnormal pregnancy outcome in patients treated by low-molecular-weight heparin: a prospective pilot study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012 Aug;25(8):1467-1473.
- (140) Gris JC, Chauleur C, Faillie JL, Baer G, Mares P, Fabbro-Peray P, 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* 2010 Oct;104(4):771-779.
- (141) Rey E, Garneau P, David M, Gauthier R, Leduc L, Michon N, et al. Dalteparin for the prevention of recurrence of placental-mediated complications of pregnancy in women without thrombophilia: a pilot randomized controlled trial. *J Thromb Haemost* 2009 Jan;7(1):58-64.
- (142) Duhl AJ, Paidas MJ, Ural SH, Branch W, Casele H, Cox-Gill J, et al. Antithrombotic therapy and pregnancy: consensus report and recommendations for prevention and treatment of venous thromboembolism and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2007 Nov;197(5):457.e1-457.21.
- (143) Kaandorp S, Di Nisio M, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin or anticoagulants for treating recurrent miscarriage in women without antiphospholipid syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Jan 21;(1):CD004734. doi(1):CD004734.
- (144) Dao V, Rodger M. Anticoagulants to prevent placenta-mediated pregnancy complications: a review of current evidence. *Curr Opin Hematol* 2009 Sep;16(5):386-390.
- (145) Facco F, You W, Grobman W. Genetic thrombophilias and intrauterine growth restriction: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2009 Jun;113(6):1206-1216.
- (146) Martinelli I, Taioli E, Cetin I, Marinoni A, Gerosa S, Villa MV, et al. Mutations in coagulation factors in women with unexplained late fetal loss. *N Engl J Med* 2000 Oct 5;343(14):1015-1018.
- (147) Brenner B, Bar J, Ellis M, Yarom I, Yohai D, Samueloff A, et al. Effects of enoxaparin on late pregnancy complications and neonatal outcome in women with recurrent pregnancy loss and thrombophilia: results from the Live-Enox study. *Fertil Steril* 2005 Sep;84(3):770-773.
- (148) Alfrevic Z, Roberts D, Martlew V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002 Feb 10;101(1):6-14.
- (149) Clark P, Walker ID, Govan L, Wu O, Greer IA. 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* 2008 Jan;140(2):236-240.
- (150) Said JM, Higgins JR, Moses EK, Walker SP, Borg AJ, Monagle PT, et al. Inherited thrombophilia polymorphisms and pregnancy outcomes in nulliparous women. *Obstet Gynecol* 2010 Jan;115(1):5-13.
- (151) Lykke JA, Bare LA, Olsen J, Lagier R, Arellano AR, Tong C, et al. Thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: results from the Danish National Birth Cohort. *J Thromb Haemost* 2012 Jul;10(7):1320-1325.

7. Referenceliste

- (152) Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 Apr 18;(2)(2):CD002859.
- (153) Ayala DE, Ucieda R, Hermida RC. Chronotherapy With Low-Dose Aspirin for Prevention of Complications in Pregnancy. *Chronobiol Int* 2012 Sep 24.
- (154) Afolabi BB, Lesi FE. Regional versus general anaesthesia for caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Oct 17;10:CD004350.
- (155) Tyagi A, Bhattacharya A. Central neuraxial blocks and anticoagulation: a review of current trends. *Eur J Anaesthesiol* 2002 May;19(5):317-329.
- (156) Horlocker TT. Regional anaesthesia in the patient receiving antithrombotic and antiplatelet therapy. *Br J Anaesth* 2011 Dec;107 Suppl 1:196-106.
- (157) Moen V, Dahlgren N, Irestedt L. Severe neurological complications after central neuraxial blockades in Sweden 1990-1999. *Anesthesiology* 2004 Oct;101(4):950-959.
- (158) Ruppen W, Derry S, McQuay H, Moore RA. Incidence of epidural hematoma, infection, and neurologic injury in obstetric patients with epidural analgesia/anaesthesia. *Anesthesiology* 2006 Aug;105(2):394-399.
- (159) Nelson-Piercy C, Powrie R, Borg JY, Rodger M, Talbot DJ, Stinson J, et al. Tinzaparin use in pregnancy: an international, retrospective study of the safety and efficacy profile. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011 Dec;159(2):293-299.
- (160) Liu SS, Buvanendran A, Viscusi ER, Hutton E, Lubenow T, Zhou J, et al. Uncomplicated removal of epidural catheters in 4365 patients with international normalized ratio greater than 1.4 during initiation of warfarin therapy. *Reg Anesth Pain Med* 2011 May-Jun;36(3):231-235.
- (161) Parvizi J, Viscusi ER, Frank HG, Sharkey PF, Hozack WJ, Rothman RR. Can epidural anesthesia and warfarin be coadministered? *Clin Orthop Relat Res* 2007 Mar;456:133-137.
- (162) Horlocker TT, Wedel DJ, Benzon H, Brown DL, Enneking FK, Heit JA, et al. Regional anesthesia in the anticoagulated patient: defining the risks (the second ASRA Consensus Conference on Neuraxial Anesthesia and Anticoagulation). *Reg Anesth Pain Med* 2003 May-Jun;28(3):172-197.



