

GRAVIDITETSRELATERET TROMBOSE

RISIKOVURDERING, UDREDNING, PROFYLAKSE OG BEHANDLING

RETNINGSLINJE 2023

RETNINGSLINJEN ER UDARBEJDET AF:

DANSK SELSKAB FOR TROMBOSE OG HÆMOSTASE

&

DANSK SELSKAB FOR OBSTETRIK OG GYNÆKOLOGI

1. Indledning

1.1. Kommissorium og redaktionsgruppens sammensætning

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

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

Formålet med rapporten er:

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

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

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

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

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

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

1.2. Forkortelser

AK	Antikoagulerende behandling
APS	Antiphospholipid syndrom
APAS	Antiphospholipid antistoffer
ASA	Acetylsalicylsyre
BMI	Body mass index
CT	Computer tomografi
CVS	Chorionic villus sampling (placentabiopsi)
DOAK	Direkte orale antikoagulantia
DVT	Dyb venøs trombose
EKG	Elektrokardiografi
HIT	Heparin induceret trombocytopeni
IE	Internationale enheder
INR	International normaliseret ratio
IVF	In vitro fertilisation
LA	Lupus antikoagulans
LE	Lungeemboli
LMH	Lav molekulær heparin
MPN	Myeloproliferativ neoplasme
MR	Magnetisk resonans
NETS	Neutrofile ekstracellulære traps
OHSS	Ovarielt hyperstimulationssyndrom
OVT	Ovarie venetrombose
PNH	Paroxystisk nokturn hæmoglobinuri
SVF	Superficiel venøs trombose
TCI	Transitorisk cerebralt infarkt
UFH	Ufraktioneret heparin
VKA	Vitamin K antagonist
VTE	Venøs tromboemboli

1.4. Hvad adskiller gravide fra ikke-gravide?

VTE er én af de hyppigste årsager til maternel morbiditet og mortalitet i den vestlige verden på trods af muligheden for at forebygge og behandle denne lidelse^{1,2}. Hos kvinder i den fertile alder er mere end halvdelen af venøse tromboembolier relateret til graviditet, om end den relative risiko er lav, og forekommer i ca. 1/1000 graviditeter^{3,4,5}. 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^{3,4,5,6}.

Den øgede risiko for VTE under graviditet skyldes, at alle aspekter af Virchows triade er accentueret med hyperkoagulabilitet, venøs stase og vævsskade. Biokemisk ses en øget produktion af prokoagulante faktorer som faktor II, VII, VIII, IX og X, fibrinogen og von Willebrand faktor, der starter ved konceptionen og peaker ved terminen. Disse ændringer kan medføre en relativ forkortelse af APTT. Desuden falder protein S aktiviteten med 40-60%, og fibrinolysen hæmmes pga. nedsat koncentration og aktivitet af trombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI), plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) og plasminogen activator inhibitor-2 PAI-2^{7,8,9,10,11,12}. Samtidigt er det venøse tilbageløb fra underekstremiteterne reduceret på grund af mekanisk obstruktion fra den voksende livmoder og en formodet østrogen/progesteron-medieret vasodilaterende effekt¹³. 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, ovarieelt hyperstimulationssyndrom (OHSS) og immobilisering^{14,15}.

Rettidig diagnosticering af VTE er afgørende for at nedsætte risikoen for progression og alvorlige senfølger¹⁶. Udredning og diagnostik af VTE under graviditet vanskeliggøres dog af de fysiologiske forandringer, der både påvirker den kliniske præsentation af symptomer, samt referenceintervallet og pålideligheden af den biokemiske markør fibrin D-dimer^{17,18,19}. 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, den kommende fødsel og amning.

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 peripartum 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, side 6. Risikovurderingen gentages under graviditeten eller post partum, hvis der tilkommer komplikationer, der bidrager til øget tromboserisiko. I nærværende afsnit omtales kun risikoen for tromboembolisk sygdom og således ikke andre graviditetskomplikationer.

TABEL 1: ANBEFALET TROMBOSEPROFYLAKSE TIL GRAVIDE

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, østrogenbehandling 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 » Samtidig Protein S og C mangel • Antifosfolipidsyndrom • Indlagte gravide med aktiv cancer 	<p>LMH fra erkendt graviditet</p> <p>+</p> <p>kompressionsstrømper 6 uger post partum</p>	<p>LMH</p> <p>+</p> <p>kompressionsstrømper 6 uger post partum</p>
INTERMEDIÆR RISIKO		
<ul style="list-style-type: none"> • Ét tilfælde med tidligere VTE med kendt udløsende årsag* • Protein S eller C mangel • Persisterende antifosfolipidantistoffer uden nuværende eller tidligere klinisk manifestation** • Medicinsk grundsygdom f.eks. systemisk lupus erythematosus, aktiv cancer, behandlingskrævende inflammatorisk tarmsygdom, nefrotisk syndrom, hæmolytisk anæmi, thalassemia intermedia eller seglcelleanæmi • Prægravid BMI > 40 kg/m² • Immobilisering 	<ul style="list-style-type: none"> • LMH kan overvejes • Ved 2 eller flere tromboserisici gives profylaktisk LMH i graviditeten • Profylaktisk LMH ved: <ul style="list-style-type: none"> » Flyveture > 4 timer » Kirurgi » Traumer 	<ul style="list-style-type: none"> • < 3 risikofaktorer anført under "let øget risiko": LMH + kompressionsstrømper til mobilisering • ≥ 3 risikofaktorer anført under "let øget risiko": LMH + 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 • Udtalte varicer • Paritet ≥ 3 • Systemisk infektion • Dehydrering, herunder hyperemesis • In vitro fertilisationsbehandling (kun relevant som risikofaktor før fødsel) • Flerfoldsgraviditet • Svær præeklamsi • Akut sectio • Fødsel med varighed over 24 timer • Post partum blødning > 1 liter eller blodtransfusion • Immobilisering over flere dage 	<ul style="list-style-type: none"> • LMH anbefales ikke • Ved ≥ 4 risikofaktorer: LMH kan overvejes 	<ul style="list-style-type: none"> • Ved 3 risikofaktorer: LMH + kompressionsstrømper 1 uge post partum • Ved ≥ 4 risikofaktorer: LMH + kompressionsstrømper 6 uger post partum overvejes
--	---	---

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

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

2.1. Generelle risikofaktorer

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

2.1.1. Alder

Det er velkendt fra studier af ikke-gravide populationer, at risikoen for VTE stiger med stigende alder. Ved studier af gravide populationer er der divergerende resultater i forhold til betydningen af alder som risikofaktor hos kvinder i den fertile alder. Flere undersøgelser finder en 30-40% øget risiko for VTE ved maternel alder over 35 år^{20,21}, hvorimod et stort norsk studie ikke kunne identificere alder som en risikofaktor, hverken for antenatal eller postnatal VTE, hos kvinder i den fertile alder¹⁵.

2.1.2. Body Mass Index (BMI)

Højt BMI er et stigende problem globalt, også hos kvinder i den fertile alder. I den seneste Inquiry into Maternal Deaths i UK²² var tromboembolisk sygdom den 4. hyppigste dødsårsag med knapt 1 tilfælde pr. 100.000 mødre. Blandt 32 dødsfald af VTE fandt de 23 (72 %) sted hos gravide med overvægt og fedme, heraf 19 (59 %) med et BMI > 30 kg/m².

Ifølge tal fra Sundhedsstyrelsen er næsten 40% af de 25-34-årige danske kvinder moderat til svært overvægtige, og heraf er lidt over 17% svært overvægtige. For fertile kvinder i alderen 35-44 år er omtrent 50% moderat til svært overvægtige, hvoraf lidt over 20% er svært overvægtige. Danskernes sundhed - den nationale sundhedsprofil 2021²³. Betydningen af BMI > 30 i forhold til risiko for VTE er belyst i flere studier, og den justerede odds ratio (OR) varierer fra 1,7 til 5,3. BMI mellem 25 og 30 er ligeledes forbundet med en let øget risiko for VTE svarende til en justeret OR på ca. 2¹⁵. I et større dansk studie fra 2007 fandt man, at svær overvægt (BMI >30) var forbundet med en forøget risiko for VTE under graviditet og postpartum (justeret OR: 5,3 (95% CI: 2.1-13.5)), som hovedsagelig var drevet af en væsentlig højere risiko for LE (OR: 14.9 (95% CI:3.0-74.8)) end DVT (OR: 4.4 (95% CI: 1.6-11.9))²⁴.

2.1.3. Rygning

Rygning er en velkendt risikofaktor for VTE med stigende risiko ved stigende forbrug²⁵. Selvom andelen af gravide, der ryger, har været støt faldende de seneste årtier, reterer der fortsat en gruppe gravide med et stort tobaksforbrug (>10 stk./dag). Disse gravide har i størrelsesordenen en fordoblet risiko for VTE i graviditeten¹⁵.

2.1.4. Medicinsk comorbiditet

Visse medicinske lidelser bidrager til øget tromboserisiko i graviditeten⁶⁵ herunder:

- Behandlingskrævende inflammatorisk tarmsygdom²⁶
- Systemisk infektion, herunder COVID-19 (behandles separat side 9)
- Diabetes, både DM og GDM²⁷
- Seglcelleanæmi (behandles separat side 15)
- Thalassemia intermedia (behandles separat side 14)
- Systemisk lupus erythematosus²⁶
- Aktiv cancer eller behandling med kemoterapi inden for 6 mdr. (behandles separat side 15)
- Nefrotisk syndrom
- Hæmolytisk anæmi (behandles separat side 14)
- Antifosfolipidsyndrom (behandles separat side 13)

2.1.5. 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, *eller*

Provokeret af kendte udløsende årsager som kirurgi, flyture > 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 (AK) behandling. Det anbefales at kvinder med recurrent VTE i AK behandling med Direkte Orale Antikoagulantia (DOAK) eller Vitamin K antagonist (VKA) skiftes til terapeutisk dosis lavmolekylær heparin (LMH) fra erkendt graviditet til 6 uger postpartum²⁸. Post partum kan man dog vælge at skifte til Warfarin, såfremt kvinden ønsker det. Fertile kvinder i AK behandling bør være orienteret om den føtale risiko ved behandling med direkte orale antikoagulantia (DOAK) og vitamin K-antagonister (VKA), samt relevansen af at omstille til LMH i tilfælde af graviditet. Risikoen for recidiv i forbindelse med

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

Uprovokeret VTE er forbundet med højere recidivrisiko i forhold til VTE i forbindelse med en forbigående risikofaktor, der ikke længere er til stede. I et prospektivt studie af Brill-Edwards²⁹ 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. østrogen provokation. Andre studier har dog senere fundet forøget recidivrisiko ved tidligere VTE i relation til østrogenpåvirkning. I en samlet analyse af 4 kohorte studier var recidivraten under graviditet uden LMH-profylakse på hhv. 1.1% (95% CI, 0.2-5.8) 6.4% (95% CI, 3.9-10.4) og 3.6% (95% CI, 1.4-8.9) for provokeret (nonhormonal), østrogen-relateret, og uprovokeret VTE³⁰.

Kvinder med tidligere VTE og trombose hos førstegradsslægtning betragtes som højrisiko gravide, idet den familiære ophobning anses for at afspejle en endnu ukendt arvelig trombofili³¹.

2.1.6. Infektioner, herunder COVID-19

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

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

Samme øgede tromboserisiko ses i forbindelse med virusinfektioner, herunder influenza og HIV infektion^{34,35}. Dette blev særligt aktuelt ved den nylige COVID-19 pandemi, hvor svær COVID-19 infektion var forbundet med øget risiko for venøs tromboemboli³⁶, især lungeemboli. Dette genfindes hos gravide, hvor et studie fra USA fandt en aRR = 2.7 for udvikling af trombotisk sygdom hos indlagte gravide testet positiv for COVID-19³⁷. Symptombgivende COVID-19 infektion regnes derfor for en risikofaktor, når VTE-risikoen hos den enkelte kvinde skal vurderes, og mere fokus på tromboseprofylakse end vanligt formodes derfor at være nødvendig. Tromboserisikoen afhænger af sværhedsgraden af infektionen, og ikke mindst den aktuelle COVID-19 variant³⁸.

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

2.2. Graviditetsspecifikke risikofaktorer

Flere tilstande eller komplikationer i graviditeten såsom flerfoldsgraviditet, hyperemesis, præeklamsi, post partum blødning, udtalt dehydrering og systemisk infektion hører med til vurderingen af den gravide kvindes risiko for trombose. Disse tilstande medfører hver især en mindre risikøgning for VTE³¹, men kan bidrage til, at den gravide kvinde samlet set får en markant højere risiko for trombose ved kombination af konstitutionelle og graviditetsspecifikke risikofaktorer.

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

Under fertilitetsbehandling stiger østrogenniveauet under ovariestimulation 2 til 10 gange, hvilket udgør en let øget risiko for VTE. Risikoen er højest for gravide, der diagnosticeres med ovarie hyperstimulations syndrom (OHSS). IVF behandling giver ikke i sig selv indikation for LMH tromboseprofylakse, men kan ved øvrige

De tromber, der opstår i forbindelse med 1. trimester-graviditet og/eller OHSS, er oftere tromber med en usædvanlig lokalisering, ikke mindst tromber i overekstremitet og på halsen. Det antages, at en væsentlig medvirkende faktor til denne forekomst af DVT hænger sammen med drænage af bughulens væske og lymfedræningen, hvor den intraabdominale væske dræneres via ductus thoracicus til v. subclavia eller nærliggende vene, og kan fremprovokere lokal trombedannelse.

Med hensyn til OHSS er der ikke enighed om, hvornår profylaktisk behandling med LMH skal påbegyndes ved OHSS, og hvor længe LMH skal fortsætte. Dansk Fertilitetsselskab har udgivet retningslinjer³⁹, hvor der anbefales tromboseprofylakse til gravide med behandlingskrævende moderat, svær eller kritisk OHSS i form af LMH fra diagnosetidspunkt indtil graviditetsuge 13 (jvf. ESHRE Capri Workshop Group 2013)⁴⁰.

En særlig gruppe er kvinder med SLE eller APS i fertilitetsbehandling, hvor tromboseprofylakse kan være indiceret allerede i forbindelse med opstart af fertilitetsbehandling pga. en i forvejen øget VTE risiko. For kvinder med APS på trombotisk basis anbefales det derfor at øge AK-dosering fra profylakse til terapeutisk dosering, samt at tillægge lavdosis ASA, ved opstart af eventuel fast østrogenbehandling under fertilitetsbehandlingen. Dette skal ses i forhold til en op til 10 gange yderligere stigning i østrogenniveauet under opnået graviditet, hvor LMH dosis under alle omstændigheder bør øges til terapeutisk dosering for disse ptt.

Ligeledes vurderes tromboserisikoen stor for kvinder med APAS uden tidligere VTE, hvis fertilitetsbehandlingen inkluderer fast behandling med østrogen. For denne patientgruppe kan AK i profylaksedosering være indiceret, hvorimod der ikke er evidens for at opstarte lavdosis ASA til denne patientgruppe.

Bemærk dog at anbefalingen alene gælder ved østrogen stimulation, og ikke f.eks. for kvinder, der gennemgår fertilitetsbehandling i naturlig eller naturlig modificeret cyklus. Af samme grund anbefales det at stile mod fertilitetsbehandling i naturlig cyklus om muligt til disse patientgrupper⁴¹.

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

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

Det bemærkes, at der er en udbredt brug af LMH i fertilitetsregi, hvor LMH ikke gives som tromboseprofylakse eller -behandling. Behandlingen gives i stedet i håbet om større succes ved behandlingen i fertilitetsregi, og nogle studier rapporterer om gevinst ved at tillægge LMH⁴². Der er dog ikke ved RCT eller systematiske reviews rapporteret om dokumenteret effekt af LMH^{43,44}, hvorfor LMH på denne indikation må anses som eksperimentel behandling.

2.2.2. Forløsning ved sectio

Kirurgi øger i sig selv risikoen for VTE, både for gravide og ikke-gravide. Dette genfindes ved forløsning ved elektivt sectio, som er associeret med en fordobling af risikoen for VTE i forhold til vaginal fødsel⁴⁵. Gravide, der forløses ved akut sectio, har ca. dobbelt så stor risiko for VTE som gravide, der forløses ved elektivt sectio, svarende til en ca. firedobbelt risiko for VTE i forhold til vaginal fødsel⁴⁶.

2.2.3. Immobilisering i graviditeten

Der er en markant øget risiko for VTE i forbindelse med immobilisation i graviditeten⁴⁷. Jakobsen et al fandt en justeret odds ratio på 7,1 for VTE ved immobilisation antenatal, og ved samtidig BMI > 25 fandtes en justeret OR på 62,3 (95% CI 11,5-337,7) for antenatal VTE. Samme risikøgnings kunne demonstreres ved postnatal VTE, justeret odds ratio 10,8 og 40,1 (BMI > 25)¹⁵. Indlagte immobiliserede gravide anbefales derfor kompressionsstrømper, ligesom der ved indlæggelse over 48 timer, eller indlæggelse pga. hyperemesis eller infektion, anbefales profylaktisk LMH, dog undtaget gravide indlagt til aflastning alene på psykisk indikation.

2.2.4. Flyrejser

Ekstrapoleret fra studier af ikke gravide populationer opfattes rejser af mere end 4 timers varighed generelt som en risikofaktor⁴⁸. En større metaanalyse påviste en RR på 2,8 for VTE i forbindelse med flyrejser med stigende risiko med stigende varighed af flyrejsen⁴⁹. Der er ikke lavet selvstændige studier i forhold til betydningen af lange rejser for risikoen for VTE hos gravide, men dog har et enkelt studie inkluderet gravide, og fandt her en køn og alders korrigeret OR for VTE blandt gravide flyrejsende på 14,3 (95% CI 17–1210)⁵⁰. Dette må også formodes at gælde for immobilisering ved andre transportformer som længerevarende tog- eller bilrejser. Korte støttestrømper anbefales på denne baggrund til gravide under flyrejser af mere end 4 timers varighed⁵¹. Til udvalgte patienter kan det ved allerede eksisterende risikofaktorer for VTE være relevant at tilbyde kortvarig vægtbaseret enkelt-doseret LMH profylakse samt korte støttestrømper under længerevarende flyrejser.

2.3. Trombofili - risiko og behandlingsindikation

Trombofilier er arvelige eller erhvervede ændringer i koagulationen, som kan medføre en øget tromboserisiko⁵². Tilstedeværelse af en trombofili kan således øge den gravide kvindes tromboserisiko yderligere^{53,54}. Trombofili øger primært risikoen for VTE og i mindre grad risikoen for arteriel trombose^{55 56}. I tabel 1 side 6 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 indikation for profylakse ved de mest almindelige trombofilier. Med hensyn til indikationer for trombofiliudredning henvises til DSTH's retningslinje "Retningslinje om udredning for trombofili", der også adresserer mere sjældne trombofilier⁵⁷.

Med hensyn til trombofiliudredning ved VTE under graviditet se afsnit se afsnit 2.7. side 15, og for trombofiliudredning efter alvorlige graviditetskomplikationer se afsnit 2.8. side 16.

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

De hyppigste arvelige trombofilier er faktor V Leiden varianten, der ses i heterozygot form hos ca. 7% af den danske befolkning^{58,59}, og dernæst faktor II (protrombin 20210A) varianten, der ses i heterozygot form hos ca. 2%⁶⁰.

Der er ikke dokumentation for at give tromboseprofylakse under graviditeten til raske gravide, hvis kvindens eneste risikofaktor for tromboembolisk sygdom er at være enten heterozygot for faktor V Leiden eller for faktor II (protrombin 20210A) varianten. Risikoen for tromboembolisk sygdom er i disse tilfælde kun ganske lidt øget i forhold til gravide med normal genotype^{54,61,30,62,63}. Af denne årsag er heterozygoti for disse to arvelige trombofilier ikke medtaget som selvstændig risikofaktor for recidiv i tabel 1 side 6⁶⁴. De britiske og amerikanske guidelines anbefaler heller ikke tromboseprofylakse^{61, 65}, hvis der ikke er yderligere risikofaktorer til stede.

Kvinder, der er homozygote for faktor V Leiden eller faktor II (protrombin 20210A), eller som har en dobbelt heterozygoti, har en klart øget risiko for tromboembolisk sygdom under graviditet^{66,67,68}. Disse kvinder anbefales derfor tromboseprofylakse fra erkendt graviditet til og med 6 uger post partum^{61,63}.

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

Arvelig mangel på de naturlige antikoagulanter antitrombin, protein C og protein S er sjældent, og ses hos under 1% af befolkningen^{69,70,71}.

Hereditær antitrombinmangel

Kvinder med hereditær antitrombinmangel har en betydelig øget tromboserisiko⁶⁹. Den absolutte VTE-risiko under graviditet fandtes i en metaanalyse af være på 16%⁶⁴. Derfor anbefales tromboseprofylakse fra erkendt graviditet til og med 6 uger post partum til disse kvinder. Dette gælder også for kvinder, som ikke tidligere har haft tromboembolisk sygdom. Ved profylaktisk LMH og antitrombinmangel anbefales kontrol af anti Xa i graviditeten for at sikre optimal AK-profylakse. Dette skyldes at den antikoagulerende effekt af hepariner kræver tilstedeværelse af antitrombin. Kvinder med antitrombinmangel, og som tidligere har haft VTE, anbefales profylakse med vægtdoseret *terapeutisk* LMH dagligt⁶⁵. Kvinder med antitrombinmangel, der forud for graviditeten var i AK behandling (typisk DOAK eller VKA), skiftes ligeledes til terapeutisk dosis LMH. I den midterste del af graviditeten (omkring graviditetsuge 14 - 36) kan pt. antikoaguleres med VKA se evt. side 31 under VKA-behandling). Derudover skal der gennem hele graviditeten foretages vurdering af behov for substitution med antitrombin for at opnå fuld effekt af LMH. Hos højrisiko gravide med antitrombinmangel og akut VTE gives LMH sammen med antitrombin, og der stiles mod et antitrombin-niveau på 0,80-1,0 int.enh./L^{72,73,74}. Antitrombin niveauet måles før og ca. 20 minutter efter indgift⁷⁵.

Monitorering af den gravide og evt. substituering 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^{66,64}. Der foreligger ikke prospektive kliniske studier, som har evalueret effekten af at give profylaktisk LMH under graviditeten til kvinder med protein C- eller protein S-mangel uden tidligere VTE. Der er derfor ikke international konsensus om håndtering af dette, men nogle forfattere vurderer, at disse kvinder har intermedier tromboserisiko^{63,76}. På grund af øget tromboserisiko anbefales tromboseprofylakse post partum til gravide kvinder, der har enten hereditær protein C- eller protein S-mangel. Behandlingsvarigheden post partum afhænger af øvrige risikofaktorer, jævnfør tabel 1, side 6.

Protein S falder fysiologisk under graviditeten. Der er ikke indikation for tromboseprofylakse, hvis niveauet svarer til niveauet under den normale graviditet^{77,18}.

2.3.3. Antifosfolipidantistoffer og antifosfolipidsyndrom

Antifosfolipidantistoffer (APAS) er en heterogen gruppe autoimmune antistoffer mod fosfolipid-bindende proteiner i cellemembranen. Antistofferne kan diagnosticeres ved tre forskellige laboratorieanalyser: Lupus antikoagulans (LA), β 2-glykoprotein-1-antistoffer af IgG eller IgM type og cardiolipin antistoffer af IgG eller IgM type^{78,79,80}. Diagnosen antifosfolipidsyndrom (APS) stilles, hvis patienten har haft idiopatisk venøs eller arteriel trombose og/eller gentagne spontane aborter i første trimester, intrauterin fosterdød, svær intrauterin væksthæmning og/eller svær præeklamsi; og hvis to blodprøver foretaget med mindst 12 ugers mellemrum viser tilstedeværelse af LA og/eller klinisk signifikante forhøjede værdier af β 2-glykoprotein-1-antistoffer af IgG eller IgM type og/eller cardiolipin antistoffer af IgG eller IgM typer^{78,81}.

Ikke alle positive APAS-tests er klinisk relevante. Fortolkningen af den kliniske relevans bør inkludere en vurdering af type, isotype, persistens og antal af positive APAS-test. Cardiolipin-antistof eller β 2-glykoprotein 1-antistoffer (IgG og/eller IgM) i plasma anses for klinisk signifikante ved tilstedeværelse i en medium eller høj titer > 40 IU/L. Der er insufficiante data vedrørende den kliniske signifikans af cardiolipin-antistof eller β 2-glykoprotein-1-antistof IgG eller IgM i titre, som ligger over laboratoriets 99% percentil for analyserne (baseret på målinger af 120 raske donorer), men < 40 IU/L. Trombose risikoen stiger generelt med stigende titer, og når flere antistoffer er forhøjet samtidigt, hvor trippel-positive, dvs. samtidigt positive for LA, cardiolipin antistoffer og β 2-glykoprotein-1 antistoffer, har den markant højeste risiko. En moderat risikoprofil defineres som negativ LA og moderat-høj titer cardiolipin antistof, eller β 2-glykoprotein-1 antistof IgG eller IgM > 40 IU/L. Negativ LA og lav titer cardiolipin antistoffer og β 2-glykoprotein 1 antistoffer IgG eller IgM < 40 IU/L defineres som lav risiko. Desuden har IgG isotypen af cardiolipin antistoffer og β 2-glykoprotein-1 antistoffer en bedre korrelation med APS-relaterede events sammenlignet med IgM isotyper^{82,83,84, 57}.

Mange af de kvinder, som har APS, og hvor den kliniske manifestation har været venøs trombose, er allerede før graviditeten i kontinuerlig antikoagulerende behandling, og denne behandling bør fortsætte med terapeutisk dosis LMH under graviditeten⁸⁵. LMH gives i kombination med acetylsalicylsyre (ASA) 150 mg x 1 dgl fra erkendt graviditet til og med 6 uger post partum^{86,87}. Post partum kan ASA dosering ændres til 75 mg dgl, da det efter fødslen alene er den antitrombotiske effekt, der efterspørges.

Hyppigheden af APS er under 1 ‰ i befolkningen. 2-5 % af gravide har APAS uden at have kliniske symptomer. Blandt raske kvinder med tilfældigt påvist APAS, og som aldrig har haft tromboembolisk sygdom, medfører tilstedeværelse af antistofferne alene ikke indikation for tromboseprofylakse med LMH under graviditeten⁸⁵. Det anbefales dog at behandle med ASA 150

mg dgl fra erkendt graviditet hos kvinder med APAS mhp. primær profylakse for obstetrisk APS, hvor ASA kan seponeres umiddelbart før fødslen^{86,88,89,90,91, 92}. Hos kvinder med persisterende APAS, og som har haft placentamedierede graviditetskomplikationer, anbefales vægtbaseret profylakse med LMH og ASA 150 mg x 1 dgl. fra erkendt graviditet^{86,88,61}. I et studie af 101 graviditeter hos 87 kvinder med refraktært obstetrisk APS fandtes en signifikant højere rate af positivt graviditetsudkomme ved tillæg af hydroxychloroquine og en mindre frekvens af graviditetskomplikationer, særligt for gravide med SLE⁹³.

Med hensyn til fertilitetsbehandling og evt tromboseprofylakse til kvinder med APS eller APAS se afsnit 2.2.1. side 10. Med hensyn til udredning for APS efter graviditetskomplikationer henvises til afsnit 5.7. side 38.

2.3.4. Forhøjet faktor VIII

Et vedvarende forhøjet niveau af faktor VIII hos ikke-gravide øger recidivrisikoen for VTE⁹⁴, og har også vist sig at øge risikoen for første gangs VTE⁹⁵. Det vides ikke i dag, om gravide kvinder med et vedvarende forhøjet niveau af faktor VIII i lighed med ikke-gravide er i yderligere risiko under graviditeten for at udvikle tromboembolisk sygdom. Da målinger af FVIII ofte ikke er standardiserede ved niveauer > 1,5 IU/L, og der heller ikke foreligger studier, som har beskrevet profylaktisk behandling under graviditet af disse kvinder, anbefales det ikke at inkludere FVIII målinger ved trombofiliudredning af gravide, eller opstarte tromboseprofylakse med LMH til kvinder med forhøjet FVIII-niveauer under graviditet^{96,97}.

2.4. Hæmolytiske tilstande som risikofaktor, herunder hæmoglobinopatier

Hæmolytiske tilstande er en risikofaktor for både arterielle og venøse tromboser. Mekanismerne, hvorved hæmolytiske tilstande medfører øget risiko for trombose, er komplekse. Cirkulerende frit hæmoglobin i plasma binder sig til og opfanger frit nitrogenoxid, hvilket medfører vasokonstriktion, aktivering af trombocytter, endotheldysfunktion og dannelsen af neutrofile ekstracellulære traps (NETS)⁹⁸. Antitrombotisk profylakse med LMH anbefales til alle indlagte ikke-gravide patienter med aktiv hæmolyse. Lav hæmoglobin er ikke i sig selv diagnostisk for hæmolyse og giver ikke i sig selv indikation for tromboseprofylakse. Der er sparsomme data vedrørende effekten af tromboseprofylakse hos gravide med hæmolyse. Det anbefales dog at overveje LMH profylakse hos alle gravide med hæmolytiske tilstande under hele graviditeten og indtil 6 uger postpartum ved tilstedeværelse af øvrige risikofaktorer^{99,100}. I denne sammenhæng kan det være en hjælp til beslutningen om tromboseprofylakse at foretage en trombofiliudredning, da dette kan skærpe indikationen for tromboseprofylakse under graviditet¹⁰¹.

Thalassemia

Thalassemia er en medfødt hæmoglobinopati som medfører mikrocytær anæmi af varierende sværhedsgrad og en hyperkoagulabel tilstand pga. interaktioner mellem prokoagulante erythrocytmembranoverflader, trombocytter og beskadiget endothel. Særligt er kvinder med thalassemia intermedia, der ikke transfusionsbehandles, eller som er splenektomerede, i høj risiko for VTE under graviditet¹⁰². Hos gravide med ikke transfusionsafhængig thalassemia intermedia og tilstedeværelse af andre risikofaktorer må LMH profylakse overvejes fra erkendt graviditet¹⁰³ og indtil 6 uger postpartum.

Seglcelleanæmi

Seglcelleanæmi skyldes syntese af patologisk hæmoglobin S, som er associeret til rigide, tætte og dehydrerede erythrocytter. Kvinder med seglcelleanæmi har en ca 5 x øget risiko for VTE under graviditet¹⁰⁴. Det anbefales at kvinder med seglcelleanæmi ved tilstedeværelse af andre risikofaktorer for VTE behandles med vægtbaseret profylaktisk LMH fra erkendt graviditet, og indtil 6 uger postpartum¹⁰⁵.

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

2.5. Aktiv cancer

Aktiv cancer eller behandling med kemoterapi inden for de seneste 6 mdr øger risikoen for VTE hos gravide. Studier har vist, at cancerpatienter er i høj risiko for at udvikle VTE især ved hospitalisering¹⁰⁶, og denne risiko er endnu større hos gravide. Et dansk epidemiologisk studie af 1330 gravide med cancer fandt en øget OR for VTE på 6.5 versus gravide uden cancer¹⁰⁷. Cancer er en sjælden tilstand hos gravide, og effekten af profylaktisk LMH til gravide med cancer i ambulans forløb er ikke godt belyst.

Indlagte gravide patienter med cancer anbefales behandling med profylaktisk LMH^{108 109}. Ved tilstedeværelse af andre risikofaktorer anbefales profylaktisk behandling også under ambulans behandling og indtil 6 uger postpartum. For ambulante forløb kan det være en hjælp til beslutningen om evt. tromboseprofylakse at foretage en trombofiliudredning.

2.6. Øvrige patienter i kategorien ”høj risiko” (tabel 1)

Kvinder i høj risiko for VTE anbefales profylaktisk LMH fra erkendt graviditet til og med 6 uger post partum. En nyligt studie har vist, at det ikke ændrer outcome eller tromboserisikoen at give højere profylaksedosis¹¹⁰.

Vedrørende kvinder med mekanisk hjerteklap se afsnit 5.1. side 34.

2.7. Trombofiliudredning efter VTE under graviditeten

Selvom behandlingen af VTE under graviditet ikke afhænger af en eventuel samtidig trombofili, anbefales trombofiliudredning 3 mdr. postpartum. Der henvises til DSTH's retningslinje ”Retningslinje om udredning for trombofili”, der også adresserer mere sjældne trombofilier⁵⁷.

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

2.8. Trombofiliudredning efter alvorlige graviditetskomplikationer eller gentagne graviditetstab (abortus habitus)

Placentamedierede graviditetskomplikationer (svær præeklamsi, svær intrauterin væksthæmning intrauterin fosterdød, placentaløsning samt habituel abort) er forbundet med betydelig maternel og føtal morbiditet og mortalitet, og medfører ofte en stor psykologisk belastning i graviditeten. Komplikationerne er relativt hyppige, og forekommer i omkring 10 % af alle graviditeter. Kvinder med placentamedierede graviditetskomplikationer har ligeledes højere risiko for udvikling af komplikationer i efterfølgende graviditet, og en øget risiko for kardiovaskulær sygdom senere i livet¹¹¹.

Data hovedsageligt fra retrospektive kohorter og case-kontrolundersøgelser har vist, at arvelige trombofiler ikke kun er forbundet med VTE, men også i en vis grad med dårligt graviditetsudkomme¹¹². De første rapporteringer om dette rapporterede så mange som 65% af kvinderne med præeklamsi, uventet dødfødsel, placentaløsning eller føtal væksthæmning havde en form for trombofili¹¹³. På trods af en vis association mellem hyperkoagulabilitet og dårligt graviditetsudkomme er korrelationen mellem placentamedierede komplikationer og arvelig trombofili omdiskuteret, da nyere data, herunder fra prospektive undersøgelser, har vist en mere beskedne sammenhæng. Det skyldes formentligt, at dårligt graviditetsudkomme forekommer hyppigt, og kan tilskrives multifaktorielle faktorer, der involverer både genetiske, fysiologiske og miljømæssige forhold. Da den samlede effekt af arvelige trombofilier på ugunstig graviditet er beskedne, tyder dette på, at deres virkning sandsynligvis er medvirkende snarere end primær årsag. Dette afspejles også af, at hovedparten af kvinder med trombofili gennemgår en fuldstændigt normal og ukompliceret graviditet og fødsel¹¹⁴. Dette understøttes af histologiske undersøgelser af placenta, hvor der er fundet de samme histologiske fund ved intrauterin væksthæmning hos kvinder med såvel som uden trombofili¹¹⁵.

Arvelige trombofiler har også været forbundet med fertilitetsproblemer og implantationssvigt, omend der ikke er evidens for dette¹¹⁶. Der er derfor aktuelt ikke evidens for at undersøge denne patientgruppe for hereditær trombofili¹¹⁷.

Anderledes forholder det sig for kvinder med erhvervet trombofili, hvor flere studier har vist en øget risiko for intrauterin fosterdød, præeklamsi, intrauterin væksthæmning og præterm fødsel hos kvinder med APAS. Ved APS ses en op til 54.5% risiko for udvikling af placentamedierede komplikationer, hvor risikoen afhænger dels af typen af antifosfolipidantistoffer, dels af antallet af tilstedeværende antifosfolipidantistoffer¹¹⁸. På trods af LMH og ASA som standardregime har denne patientgruppe en øget risiko for placentamedierede komplikationer på ca. 20-30%, omend graviditetsudkommet forbedres for ca. 70-80% af disse patienter ved behandling^{119,120,121}. Profylakse med LMH + lavdosis ASA til denne patientgruppe fra erkendt graviditet er vist at nedsætte risikoen for både obstetriske komplikationer, såvel som arterielle og venøse tromboter. Derudover har mindre randomiserede studier vist, at kvinder med habituel abort i første trimester og tilstedeværelse af antifosfolipidantistoffer havde gavnlig effekt af ASA og LMH i profylaksedosis målt på øget chance for positivt graviditetsudkomme.

Konkluderende anbefales det alene at udrede for APAS (erhvervet trombofili) hos kvinder, der har haft placentamedierede graviditetskomplikationer, da dette ved positivt fund medfører anbefalinger om profylakse med LMH og ASA under graviditet. Derimod er der ikke evidens for at udrede for hereditær trombofili hos denne patientgruppe, ligesom det ikke har behandlingsmæssige konsekvenser^{96, 122,117}.

3. Antitrombotisk behandling og monitorering

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

3.1. Antikoagulerende præparater, herunder monitorering og evt. antidot

I dette afsnit om antitrombotisk behandling omtales brugen af ufraktioneret heparin (UFH), LMH, VKA, DOAK, trombocytfunctions hæmmere ASA og pentasakkarider. Derudover behandles monitorering og antidoter, samt antitrombotisk behandling ved heparininduceret trombocytopeni (HIT) eller ved udvikling af allergi overfor hepariner.

3.1.1. Ufraktionerede hepariner (UFH)

UFH blev tidligere anvendt til såvel tromboseprofylakse som initial behandling ved tromboembolisk sygdom. UFH er i dag erstattet af LMH grundet en ufordelagtig bivirkningsprofil med øget risiko for udvikling af HIT, osteoporose og allergiske reaktioner¹²³. I Danmark bruges præparatet kun yderst sjældent under graviditet, hvorfor overvejelser om anvendelse under graviditet bør konfereres med koagulationseksperter.

3.1.2. Lavmolekylært heparin (LMH)

LMH er førstevalgspræparat til gravide, og er mindst lige så effektivt og mere sikkert end UFH. LMH er fremstillet af UFH ved en enzymatisk proces eller kemisk depolymerisation. Den antikoagulerende effekt er associeret til en unik pentasakkaridsekvens, der besidder en meget kraftig affinitet til antitrombin. Ved bindingen til antitrombin induceres en strukturel ændring af antitrombinmolekylet, således at antitrombins inhibering af Xa og trombin øges markant. Dog er kun en mindre del af kæderne i LMH lange nok til også at binde trombin. Derfor har LMH en kraftigere hæmning af Xa-aktiviteten i forhold til trombin-aktiviteten sammenlignet med UFH. LMH har ligeledes en mere specifik binding til proteiner og celleoverflader, hvilket forklarer den reducerede risiko for blødningskomplikationer, HIT og osteoporose. Risikoen for blødningskomplikationer er dosisafhængig, og med hensyn til HIT og osteoporose også afhængig af behandlingsvarigheden¹²³. LMH elimineres renalt, og risikoen for blødningskomplikationer stiger ved nyresvigt. LMH administreres ved subkutan injektion.

Plasmahalveringstiden er 1,5-3 timer for langkædede LMH (dalteparin og tinzaparin) og 3-4 timer for kortkædede LMH (enoxaparin). Biotilgængeligheden er ca. 90% og maksimal effekt opnås efter 4-6 timer. Distributionsvolumen for LMH er 3.1- 5 L, og anti-Xa aktiviteten er begrænset til det intravaskulære gebet¹²⁴. LMH passerer ikke placenta og udskilles ikke i modermælk; brug af disse præparater er derfor sikker i forhold til fostret/barnet^{125,126,127,128}.

Antidot

Protaminsulfat kan anvendes i særlige tilfælde ved behov for akut revertering efter fødsel, eks. ved blødning i forbindelse med sectio eller bristninger, og efter konferering med koagulationseksperter.

Protaminsulfat bør ikke anvendes under graviditet. Der henvises i øvrigt til DSTHs rapport "Perioperativ regulering af antitrombotisk behandling"¹²⁹.

3.1.2.1. Monitorering: Anti-Xa måling

Analysen anti-Xa kvantiterer graden af anti-Xa hæmning i patientens plasma, og bruges som et indirekte mål for graden af heparinisering¹³⁰⁻¹³². Der findes forskellige analysemetoder til bestemmelse af anti-Xa-aktivitet, og disse metoder er ikke umiddelbart sammenlignelige, ligesom det terapeutiske interval for anti-Xa er forskelligt fra studie til studie. Den gyldne standard for anti-Xa måling er den kromogene metode¹³⁰. I de publicerede studier er der ikke altid redegjort for den anvendte metode, og der er ikke konsensus om, hvor ofte der bør monitoreres, og hvilket anti-Xa niveau, der skal stiles mod. Ydermere øges de heparin-bindende proteiner FVIII og fibrinogen under graviditeten, hvilket gør analysesvaret usikkert, ligesom analysesvaret afhænger af metode og valg af maskinel. Der mangler studier som korrelerer anti-Xa værdier med kliniske endpoint hos gravide – enten antitrombotisk effektivitet eller risiko for blødning^{133,134}.

Kun få studier giver anbefalinger omkring anti-Xa vejledt LMH-behandling. Hvis man anvender anti-Xa til monitorering, skal man derfor være opmærksom på, at evidensen for den kliniske effekt er sparsom, ligesom niveauet af anti-Xa ikke siger noget om blødningsrisikoen¹³⁵. Endeligt er det en klinisk erfaring, at såfremt man vælger at lade LMH-behandlingen vejlede af anti-Xa-målinger, vil man ofte ende med at skulle give LMH i høje doser, herunder også terapeutisk doseret LMH i supra-fysiologiske doser. Dette har formentlig adskillige årsager, herunder ændret renal og hepatisk clearance, ændret fordelingsvolumen, stigning i heparin-bindende proteiner, m.m. Af ovennævnte årsager anbefales Anti-Xa ikke til rutinemæssig monitorering af LMH-behandling under graviditet^{61,135,136}.

Undtagelsen er gravide med mekanisk hjerteklap, hvor det anbefales at monitorere med anti-Xa-målinger i perioder, hvor LMH benyttes som antikoagulerende behandling^{31,137,138,139}, se afsnit 5.1. side 34. Derudover kan måling af anti-Xa være indiceret ved svært påvirket nyrefunktion med GFR < 30, massive ødemer eller ekstrem adipositas.

3.1.2.2. Trombocytal og nyretal

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

Incidensen af heparininduceret trombocytopeni (HIT) er 0,2-0,8% ved anvendelsen af LMH^{140,141}, og incidensen er formentlig endnu lavere hos gravide¹⁴². Gestationel trombocytopeni derimod optræder hos op mod 10% af alle gravide, mens trombocytallet hos 1% af gravide falder til mellem 80 -100 mia./L¹⁴³. Immuntrombocytopeni (ITP) er den hyppigste årsag til trombocytal < 50 og optræder hos 0,1-0,4% af alle gravide¹⁴⁴. Derudover ses trombocytopeni også som en komplikation til præeklamsi.

3.1.3. Vitamin K-antagonister (VKA)

VKA hæmmer syntesen af koagulationsfaktorerne II, VII, IX og X samt de antikoagulante faktorer protein C og S. VKA passerer placentabarrieren, og giver således risiko for teratogenicitet samt risiko for intracerebrale blødninger hos fosteret, og maternel blødning under fødslen. VKA bør derfor kun anvendes på særlig indikation hos gravide^{145,146}. 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 graviditeten¹⁴⁷. Derudover tyder studier på, at warfarin øger risikoen for abort i første trimester¹⁴⁸, samt risikoen for lavere føtal fødselsvægt^{149,150}. Risikoen for teratogenicitet er dosisafhængig¹⁵¹. Nyere studier tyder på, at behandling med daglige doser af Warfarin op til 5 mg dgl. giver ingen eller kun let øget risiko for føtale misdannelser¹⁵². Oftest vil den gravide dog have et større behov end 5 mg dagl. for at opretholde en værdi for International Normaliseret Ratio (INR) i det ønskede terapeutiske intervalområde.

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

Warfarin passerer kun i beskeden grad over i modermælk, og kan således udmærket anvendes som tromboseprofylakse post partum¹⁵³. Derimod er Phenprocoumon (Marcoumar) kontraindiceret til ammende pga. ophobning i modermælk.

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

Antidot

Ved behov for akut revertering af den antikoagulerende effekt anvendes vitamin K i en kombination med protrombinkomplekskoncentrat eller frisk frosset plasma. Behandling med vitamin K er problematisk, idet effekten indtræder sent, og først slår fuldt igennem efter flere døgn. Behandling med vitamin K kan derfor vanskeliggøre genoptagelse af VKA efterfølgende. Vitamin K kan evt. anvendes i lav dosering, men generelt bør akut behandling foregå med protrombin-koncentrat eller frisk frosset plasma, hvis behandling med warfarin tænkes genoptaget hurtigt. Der henvises desuden til PRAB-Retningslinjen fra DSTH¹²⁹.

3.1.3.1. Monitorering: INR-måling

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

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

niveau, måles INR 1 gang ugentligt, indtil behandlingen er stabil. Herefter kan INR kontrolleres med 4-8 ugers mellemrum. Ved dosisændring kontrolleres INR tidligst efter 3-4 dage.

Der er stor biologisk variation på serielle INR-værdier fra patienter i steady-state antikoagulerende behandling^{154,155}. 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 forskel¹⁵⁶.

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

3.1.4. Acetylsalicylsyre (ASA)

Acetylsalicylsyre hæmmer enzymet cyclooxygenase-1 i trombocytten, hvorved produktion af tromboxan A₂ hæmmes irreversibelt. ASA er et NSAID, der absorberes fra mavetarmkanalen og hurtigt hydrolyseres til salicylsyre, som nedbrydes og udskilles gennem nyrerne. ASA virker analgetisk, antiinflammatorisk og antipyretisk, og hæmmer blodpladernes aggregationsevne irreversibelt, dvs. hæmmer trombocytens funktion i hele dens levetid (7-10 dage). Normal trombocytfunktion kræver således ny produktion af trombocytter fra knoglemarven. Ved ophør af behandling med ASA frigives ca. 10% nye trombocytter fra knoglemarven pr. døgn således, at hovedparten af trombocytterne i løbet af 5-7 dage vil være nye og dermed funktionsdygtige. ASA passerer placentabarrieren, men kan anvendes i graviditeten på indikation, da der ikke er tungtvejende evidens for maternelle eller føtale risici^{157,158,159}. Dog påviser ASPRE studiet en marginalt højere risiko for PPH > 500 ml i magnylgruppen¹⁶⁰, hvorfor der ved behandling bør lægges en plan for opstart, pausering og seponering af ASA under graviditet. ASA udskilles i modermælk, hvilket dog er uden klinisk betydning ved de doser, der anvendes til gravide/ammende i Danmark.

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

I fald behandlingen er opstartet mhp placenta modulerende effekt gives ASA i dosering 150 mg til natten¹⁶¹, og behandlingen seponeres ved GA 37+0, eller 5-7 dage før forventet fødsel/sectio ved forløsning før GA 37. ASA kan opstartes fra GA 10+0, dog helst før GA 16, og senest GA 20+0 for at have effekt.

Antidot

Der findes ingen antidot til ASA, da trombocytens aggregationsevne hæmmes irreversibelt, men ved blødning kan understøttende behandling med trombocyttransfusion anvendes.

3.1.5. ADP-receptorhæmmere (øvrige trombocytfunktionshæmmere)

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

3.1.6. Pentasakkarider

Fondaparinux er et syntetisk pentasakkarid med indirekte 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 placenta¹⁶². 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^{163,164,165}. Ved amning er det ikke sandsynligt, at barnet vil blive eksponeret for terapeutiske mængder af lægemidlet grundet den minimale orale bioavailabilitet. Præparatet er sjældent brugt i Danmark, men kan evt. anvendes ved allergi overfor hepariner.

3.1.7. Tromboseprofylakse ved heparininduceret trombocytopeni (HIT) eller allergi

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

3.1.7.1. Fondaparinux (Arixtra®)

Fondaparinux er ikke et første-linie valg som AK behandling til gravide, men kan anvendes med forsigtighed hos kvinder med HIT eller heparin allergi¹⁶⁶. Ved profylakse dosering gives 2,5 mg sc x 1 dgl. Ved terapeutisk behandling gives vægtbaseret dosis: < 50 kg: 5 mg x 1 dgl. sc, 50-100 kg: 7,5 mg dgl sc, > 100 kg: 10 mg dgl. sc.

Antidot

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

3.1.7.2. Argatroban (Novastan®)

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

Antidot

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

3.1.8. Nyere antikoagulantia (DOAK)

Der er ikke god evidens for sikkerhed og risiko ved brug af direkte trombinhæmmere (f.eks. dabigatran) eller anti-Xa-hæmmere (f.eks. rivaroxaban, apixaban) under graviditet eller amning. Dyrestudier har vist reproduktiv toxicitet for dabigatran og rivaroxaban, og begge producenter fraråder brug af produktet under amning¹⁶⁷. I 2016 gennemgik en ekspertgruppe bestående af gynækologer og trombozespecialister alle tilgængelige data om DOAK-anvendelse under graviditet og konkluderede, at DOAK-behandling under graviditet ikke synes at indebære en højere risiko for embryopatier sammenlignet med VKA-behandling¹⁶⁸. En utilsigtet anvendelse af DOAK i en kortere periode forud for erkendt graviditet indikerer ikke overvejelser om provokeret abort, men obstetrisk evaluering og tidlig føtal misdannelsesscanning anbefales¹⁶⁹. Behandling med DOAK under graviditet og amning frarådes derfor^{31,170}, og præparaterne omtales ikke yderligere i denne retningslinje.

3.2. Non-medikamentel profylakse og behandling

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

3.2.1. Kompressionsstrømper

Graduerede kompressionsstrømper øger tilbageløbet af blodet til hjertet fra de dybe vener i underekstremiteterne, og øger derved blodflowet, og kan herved forebygge DVT og posttrombotisk syndrom (PTS). De forskellige typer og kompressionsklasser af støttestrømper udøver en varierende grad af tryk på underekstremiteterne, men fælles er, at de alle applicerer et gradueret tryk, som er størst omkring ankelniveau. Kompressionsstrømper findes i hofte- og knælange typer, men der er ikke påvist forskel på den tromboseprofylaktiske effekt ved sammenligning mellem hoftelange og knælange strømper¹⁷¹. Der er heller ikke vist bedre effekt ved brug af hoftelange kompressionsstrømper på forekomsten af senere udvikling af PTS¹⁷². Da det er væsentligt mere acceptabelt, og compliance erfaringsmæssig er større ved brug af korte støttestrømper, anbefales derfor knælange støttestrømper kompressionsklasse 2 eller 3 (ankeltryk henholdsvis 23-32 mmHg og 30-40 mmHg). Strømperne bruges på begge ben, og tages af om natten. Strømperne har en holdbarhed på et halvt år, hvorefter strømpen bør udskiftes.

Graduerede kompressionsstrømper kan i den akutte fase efter DVT lindre smerter og ødem, samt nedsætte risikoen for senere udvikling af PTS. Brug af støttestrømper anbefales sammen med AK-behandling, dvs. fra diagnosticering af DVT, og i mindst 6 måneder efter diagnosticering, oftest 3-6 mdr post partum. Med hensyn til optimal varighed af brug af støttestrømper efter DVT konkluderede et Cochrane review fra 2017, at 2 års brug af kompressionsstrømper nedsætter risikoen for PTS¹⁷¹.

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

Senkomplikationer efter DVT i form af PTS er hyppige, og 15-52 % af patienter med DVT udvikler PTS inden for 1-2 år efter symptomatisk DVT; alvorlige tilfælde ses ved 5-10 % af patienterne. Symptomer på PTS kan opstå måneder til år efter den aktuelle DVT, og giver hudforandringer, ødem, smerter og kroniske sår i det afficerede ben. Der foreligger ikke kliniske studier af effekten af graduerede kompressionsstrømper som PTS profylakse i forhold til VTE under graviditet. Men et Cochrane review, hvor den profylaktiske effekt af graduerede kompressionsstrømper blev undersøgt hos ikke-gravide indlagte patienter, viste en klinisk signifikant risikoreduktion for forekomst af PTS (RR 0.62)^{171,173}.

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

3.3. Medikamentel profylakse og behandling

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

3.3.1. Vægtjusteret dosering af lavmolekylært heparin

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

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

- a. *Justering efter prægravid vægt:* Den præ-gravide vægt har sine begrænsninger: En normalvægtig gravid kvinde forventes at tage min. 12-15 kg på i løbet af graviditeten, hvoraf barn, moderkage og fostervand vil udgøre omkring 6-7 kg ved terminen. Særligt i sidste halvdel af graviditeten vil en ikke uvæsentlig del af moderens kropsvægt, derfor udgøres af vægten af barnet, fostervand og moderkage. Lavmolekylære hepariner passerer ikke moderkagen, og LMH vil ikke nå dette kompartment. Nogle gravide har dog en vægtøgning under graviditeten, der ligger betydeligt over det anbefalede. For disse gravide kan en LMH dosering, der er baseret på den prægravide vægt, forekomme at medføre en u hensigtsmæssig lav LMH dosering. I HighLow studiet var den forebyggende effekt af en profylaksedosis LMH (4500 IU tinzaparin eller 5000 IU dalteparin) baseret på prægravid vægt lige så effektiv som en (høj) intermediær dosis LMH til at forebygge DVT/LE under graviditeten, og profylaksedosis blev holdt uændret op til 100 kg¹¹⁰. Dette tyder derfor på, at en profylaksedosis, som er baseret på den prægravide vægt, er effektiv over et stort vægtspænd. Der er ikke i litteraturen evidens for absolutte vægtgrænser som baggrund for justering af dosering af LMH eller for dosisjustering ud fra forskellige grader af vægtøgning under graviditeten.
- b. *Dosering efter den aktuelle vægt:* Som nævnt tilhører en betydelig del af moderens vægt i 3. trimester et andet kompartment. Dertil kommer, at væskeophobning ikke er ualmindeligt i sidste del af graviditeten. Ødemdannelse i sidste del af graviditeten må i vidt omfang antages af være extravaskulær og extracellulær. Tilstande som præeklampsi medfører ofte yderligere væskeophobning, og ændringer i fordelingsvolumen. Det er ikke klart, hvilken indflydelse denne væskeophobning har på fordelingsvolumen og effekten af LMH.

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

Der kan dog afviges fra dette efter individuel vurdering, herunder hensyntagen til stor vægtøgning eller særligt udtalte ødemer under graviditeten for at sikre optimal antikoagulerende effekt¹⁶⁶.

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

3.3.2. Profylaktisk behandling

Profylaktisk behandling med LMH er estimeret at kunne nedbringe risikoen for VTE med 60-70% i en blandet medicinsk/kirurgisk patientgruppe, og det må antages, at risikoen for VTE i en gravid population ligeledes kan nedbringes med $\frac{2}{3}$ ved forebyggende behandling til relevante patientgrupper¹⁷⁴.

Indikationerne for tromboseprofylakse under graviditet og post partum fremgår af tabel 1, side 6. Profylaktisk behandling med LMH kan gives i følgende doseringer som en standarddosis baseret på kvindens prægravide vægt⁶⁵.

TABEL 2: VÆGTBASERET DOSIS VED PROFYLAKTISK BEHANDLING MED LMH

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

IE: Internationale Enheder.

3.3.3. Terapeutisk behandling

I tabel 3 er anført de anbefalede doser baseret på kvindens aktuelle vægt ved opstart af behandling med LMH med de tilgængelige præparater i Danmark. LMH doseres ikke rutinemæssigt yderligere. Her gælder de samme overvejelser omkring prægravid versus aktuel vægt som anført ovenfor under profylaktisk behandling, se afsnit 3.3.1. side 23.

TABEL 3: DOSIS VED TERAPEUTISK BEHANDLING AF VTE MED LMH

Tinzaparin	175 IE/kg legemsvægt x 1 dgl, ingen max dosis
Enoxaparin	1 mg/kg legemsvægt x 2 dgl, max. 180 mg/døgn

IE: Internationale Enheder.

Behandling med LMH fortsættes resten af graviditeten. Der er ikke evidens for at dele døgndosis til dosering 2 x dagligt frem for 1 x dagligt¹⁷⁵. Der er teoretiske fordele omkring pausering af LMH op til vaginal fødsel ved to-gangsdosering, ligesom dosering 2 x dagligt vil give mindre udsving mellem min. og maks. cirkulerende koncentration. For deling af dosis til 2 doseringer dagligt taler en mulig mindsket blødningsrisiko ved at have et mindre udsving i LMH koncentrationen. I tilfælde af nylig DVT, hvor patienten skønnes at være i en udtalt trombogen fase, foreslår nogle at dele dosis i to⁵. Uanset om dosis gives én eller 2 gange i døgnet, så skal der være 20-24 timers pause fra sidste injektion til regional analgesi (epidural/spinal) kan anlægges (se afsnit 6.1. side 39 ang. neuroaxial blokade).

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

3.3.4. Kvinder i prægravid antikoagulerende behandling:

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

3.3.5. Akut trombolysesehandling

Behandling med trombolysesehandling har til hensigt at opløse blodproppen medicinsk. Trombolysesehandling under graviditet kan være relevant i helt særlige tilfælde med svært påvirket patient ved f.eks. LE med kredsløbspåvirkning eller akut stroke, da det er forbundet med stor bekymring for den materielle og føtale blødningsrisiko inklusiv risiko for placentalsøsnig, spontan abort og post partum blødning. Erfaring med trombolysesehandling af gravide er begrænset, og der er ikke publiceret større studier til afklaring af effekt og sikkerhed. I en litteraturgennemgang af 172 kvinder med graviditetsrelateret trombolysesebehandlet trombose fandtes en risiko for maternel død og hæmorrhagi på hhv. 1,2% og 8%, og føtal død på 5,8%. Blødningsrisikoen på 8% fandtes primært at være vaginalt¹⁷⁶. Et review af nyere dato, hvor der tages forbehold for heterogeniteten af anvendt trombolytika, fandt blandt 141 gravide kvinder en maternel dødelighed på 2,8%, større og moderate/milde blødninger på hhv. 8,5% og 9,2%, tre dødfødsler (2,1 %) samt 6,4% aborter, og en forekomst af præterm fødsler på 9,9%¹⁷⁷. På grund af en høj molekylvægt menes trombolytiske præparater ikke at passere placenta^{178,179}.

Trombolysesehandling anvendes oftest systemisk, men overvejelser om en kateterdirigeret tilgang skal altid overvejes særligt hos kvinder med en øget blødningsrisiko^{180,181}. Behandling med trombolysesehandling er en behandling, der kun bør gives efter meget nøje overvejelser og med største forsigtighed (84). Hvis

den gravide opfylder indikationen for trombolysebehandling, bør behandlingsstrategien altid, såfremt der er tid hertil, gennemføres efter tværfaglig konference mellem obstetriker, thoraxkirurg, kardiolog og i samråd med patienten. Der henvises til Dansk Cardiologisk Selskabs behandlingsvejledning vedrørende trombolysebehandling af højrisiko patienter med kredsløbspåvirkning (Ref.: Dansk Cardiologisk Selskab, NBV: Lungeemboli og dyb Venetrombose. <https://nbv.cardio.dk/lungeemboli>).

3.3.6. Trombektomi hos gravide med apoplexi eller lungeemboli

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

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

4. Udredning af venøs tromboembolisk sygdom

Forekomsten af VTE er forøget 7-10 gange under graviditet og opstår med en hyppighed på ca. 1/1000 graviditeter, og er fordelt med ca. halvdelen under graviditet og halvdelen post partum. Under graviditeten opstår mere end halvdelen af alle VTE-tilfælde i løbet af første og andet trimester, hvorfor tidlig start på profylakse er vigtig, når denne er indiceret^{182,183}. I praksis betyder dette, at LMH ved indikation opstartes fra erkendt graviditet.

Symptomerne på DVT minder meget om de almindeligt forekommende graviditetsgener, hvilket øger risikoen for mistolkning, samt forsinket diagnosticering og start af behandling. Undersøgelser har vist, at 70% til 90% af dybe venøse tromboser blandt gravide er lokaliseret i venstre underekstremitet på grund af kompression af den venstre vena iliaca^{11,183,184,185,186}. Derudover ses tromben hyppigere mere centralt i de iliofemorale vener, hvilket kan give diagnostiske udfordringer^{3,187,188}. Hos ikke-gravide er risikoen for komplicerende lungeemboli større jo mere proximalt tromben er placeret, hvilket må formodes også at gøre sig gældende hos gravide. I relation til graviditet angives risikoen for lungeemboli dog størst post partum^{3,189} 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 på DVT er mere uspecifikke under graviditeten, bekræftes diagnosen kun hos 10% af gravide henvist med klinisk mistanke i forhold til 25% blandt henviste ikke-gravide³¹. I en amerikansk undersøgelse af 194 gravide henvist med mistanke om DVT, diagnosticeredes tilstanden med kompressionsultralyd hos 17 af disse kvinder. De kvinder, der havde den højeste risiko for at få diagnosticeret DVT, var gravide i første trimester med symptomer fra venstre underekstremitet med en omfangsforøgelse af benet på mere end 2 cm¹⁹⁰.

Hvad angår udredning af LE hos gravide, varierer de nuværende retningslinjer en del på grund af manglende eller svag evidens^{191,61,192}. På grund af de potentielt alvorlige konsekvenser for den gravide såvel som for fosteret er tærsklen for at iværksætte udredning for LE hos gravide lav. Prævalensen af LE blandt gravide, der er mistænkt for at have LE, er relativ lav på 2-7%^{193,194}, dette

til sammenligning med en prævalens på op til 20% i en ikke-gravid population^{195,196}. Dette skyldes formentlig en kombination af en lav udredningstærskel, de graviditetsbetingede fysiologiske ændringer, og den tidligere mere tvivlsomme anvendelse af D-dimer, samt ikke tilstrækkeligt validerede kliniske beslutningsstøtteværktøjer. To studier har afprøvet validiteten af udredningsalgoritmer tilegnet gravide mistænkt for LE^{197,198}. I disse studier (CT-PE pregnancy og ARTEMIS) anvendtes to forskellige prætest scoremodeller (den graviditetstilpassede Genova (PAG) score og den graviditetstilpassede YEARS model), som begge ikke tidligere havde været valideret til gravide kvinder. ARTEMIS modellen har efterfølgende undergået ekstern validering i CT-PE populationen, og således er anvendeligheden afprøvet i anden kohorte¹⁹⁹. Et retrospektivt studie har dog efterfølgende, ved anvendelse af billeddiagnostik, sæt tvivl om anvendeligheden af de graviditetstilpassede algoritmer²⁰⁰, og yderligere validering pågår.

4.1. Prætest sandsynlighed (risikovurdering)

Som led i en risikovurdering og -stratificering ved mistænkt VTE anbefales, at der foretages en prætest sandsynlighedsvurdering også med inddragelse af Well's score^{201,202}. Ud over de sædvanlige risikofaktorer inddrages fund af eksempelvis kendt trombofili, alder > 35 år, svær overvægt, forudgående IVF-behandling og evt. comorbiditet, som sammenholdes med evt. oplagte kliniske tegn på hhv. DVT (hævet ømt ben) og/eller LE (dyspnoe, takykardi, vigende blodtryk og evt. hæmoptyse). Ved klinisk mistanke om LE med kredsløbskollaps anbefales udredningsalgoritme som anført i figur 1, side 29. Ved mistanke om LE uden umiddelbart truende kredsløbspåvirkning, foretages en mere trinvis udredning primært med kompressionsultralyd af underekstremiteterne, hvor fundet af DVT sandsynliggør, at der er samtidig LE. Ved negativ UL-undersøgelse af underekstremiteterne, men fortsat klinisk mistanke om LE inddrages yderligere radiologi efter udredningsalgoritme som anført i figur 2, side 30. Anvendelsen af D-dimer ved klinisk lav/intermediær prætest sandsynlighed for LE anbefales anvendt med forbehold for den graviditetsbetingede lavere prædiktive værd^{192,203}.

4.2. D-dimer

D-dimer er et specifikt nedbrydningsprodukt af krydsbundet fibrin, og ses øget ved venøs trombose eller emboli, eller dannelsen af mikrokoagler. D-dimer anvendes primært ved mistanke om venøs trombose eller emboli. Gravide har fysiologisk et bredt normalområde og et højere fibrin D-dimer niveau end ikke gravide, og værdien stiger med gestationsalderen til et maksimum omkring terminen, hvor der kan ses særdeles høje værdier^{204,18,77}. Disse forhold gør D-dimer vanskelig at bruge hos gravide. Derudover ses høje værdier efter fødsel, kirurgi, traume, infektioner og cancer. D-dimer falder ganske lidt under heparinbehandling af DVT, og er som regel normaliseret efter 3 måneder. Nogle studier tyder også på, at forhøjet D-dimer efter ophør med antikoagulationsbehandling er associeret med øget recidivfrekvens²⁰⁵.

Chan et al fandt, at en højere cut-off værdi kan anvendes til gravide uden, at det kompromitterer sensitivitet og specificitet²⁰⁶. D-dimer kan således anvendes som hos ikke-gravide, hvor en normalværdi for ikke-gravide kan bidrage til at udelukke VTE, hvis der er lav klinisk mistanke. En senere metaanalyse af Bellesin et al konkluderer ligeledes, at en fysiologisk normal D-dimer hos gravide kvinder med lav/intermediær risiko for VTE kan bruges til at udelukke VTE uden radiologisk udredning²⁰⁷. Omvendt foreligger der flere kasuistikker med en negativ d-dimer og samtidig forekomst af VTE under graviditet^{17,19}.

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

4.3. Dyb venøs trombose (DVT)

Tilstanden dækker over venøs trombose af de dybe vener i underekstremiteterne og i det lille bækken. Det er den hyppigste venøse tromboemboliske komplikation under graviditet, fødsel og barsel, og forekomsten af DVT i forhold til LE er 3:1¹⁸⁹. Diagnosticering af graviditetsrelateret DVT er vigtig, da der er risiko for progression til LE. De hyppigste symptomer er hævelse, rødme og smerter i læggen eller i hele benet. Klinisk mistanke indbefatter omfangsforøgelse af det inddragede ben, varme, rødme og ømhed af de dybe vener. Ved høj klinisk mistanke om DVT opstartes udredning for VTE. D-dimers diagnostiske anvendelighed under graviditet er nævnt ovenfor, hvor en normalværdi kan overvejes inddraget til at udelukke DVT, hvis der er lav klinisk mistanke. Anvendelsen af D-dimer og/eller scoringsalgoritmer er endnu ikke valideret tilstrækkeligt for gravide, og er således ikke implementeret i klinikken²⁰⁸.

Ved stærk mistanke om DVT bør kvinden sættes i behandling med LMH i terapeutisk dosering. Kompressionsultralyd med Doppler er i dag den foretrukne billeddiagnostiske modalitet, da undersøgelsen er nem at gennemføre, og har høj sensitivitet (97%) og specificitet (94%) i baggrundsbefolkningen²⁰⁹. Dog kan undersøgelsen af de dybe bækkenvener være kompromitteret på grund af størrelsen af uterus og fosterets lejrning. Kompressionsultralyd kombineret med Valsalva manøvre kan i disse tilfælde øge sensitiviteten²¹⁰, men ellers kan magnetisk resonans scanning (MR scanning) af det lille bækken overvejes, omend der er begrænset tilgængelighed i Danmark^{211,212,213}. Overvejelser omkring katetervejledt lokal administration af trombolitika til patienter med massive ileofemorale venetromboser for at mindske risikoen for posttrombotisk syndrom må altid konfereres med udøvende danske centre, da fordelene ved denne behandling nøje skal sammenholdes med den materielle og føtale blødningsrisiko. Ved fortsat høj klinisk mistanke om DVT og negativ Doppler ultralyd anbefales det at gentage undersøgelsen efter en uge under terapeutisk doseret LMH (Figur 3, side 30).

4.4. Lungeemboli (LE)

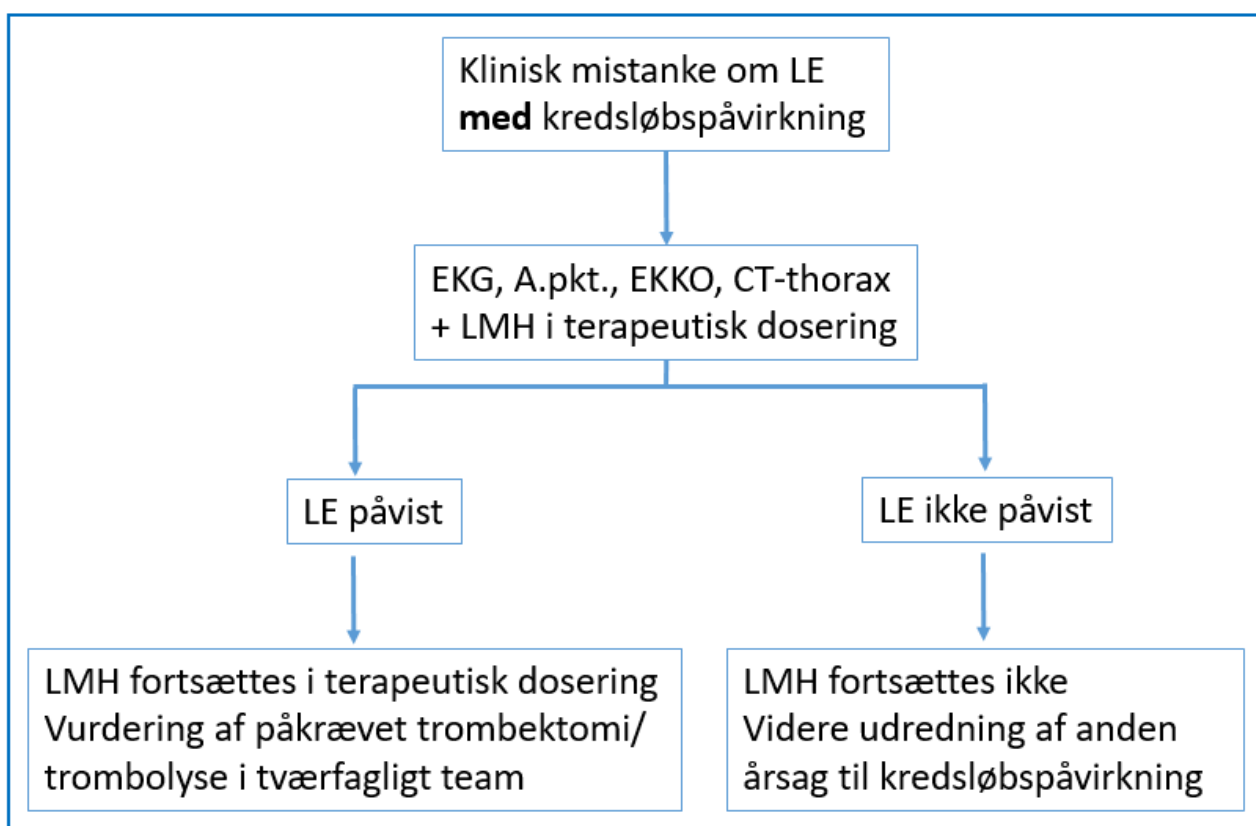
Lungeemboli er en relativ sjælden tilstand hos gravide, men er i enkelte tilfælde letal, og er ansvarlig for ca. 10% af graviditetsrelateret maternal død¹⁹⁴. Sygdommen kan manifestere sig som små asymptomatiske embolier i det perifere lungevæv til større saddelembolier i truncus pulmonalis. De hyppigste symptomer er sinustakykardi, åndenød, respirationssynkron smerte, hoste og hæmoptyse. Udtalte bryst smerter og kredsløbskollaps ses ved store centrale lungeembolier.

Hos den svært påvirkede patient anvendes ekkokardiografi til at vurdere den hæmodynamiske belastning af højre ventrikel med fund af evt. dilateret, trykbelastet højre ventrikel, diastolisk impression af ventrikelseptum (D-formet venstre ventrikel i parasternalt tværsnit) samt evt. påvisning af forhøjet pulmonaltryk og højre ventrikelsvigt (figur 1 side 29) (20). En normal ekkokardiografisk undersøgelse udelukker imidlertid ikke en klinisk betydende LE hos en hæmodynamisk stabil patient. I den akutte fase anvendes ekkokardiografi i risikostratificeringen af patienten, og som et vigtigt beslutningsstøtteværktøj ved vurderingen af evt. trombolisebehandling, ligesom en ekkokardiografisk undersøgelse er vigtig, hvis der er differentialdiagnostiske overvejelser²⁰¹. Det bør desuden vurderes ved kardiolog, hvorvidt den umiddelbare opfølgning af den gravide med påvist LE skal foregå på et kardiologisk afsnit med monitoreringsmuligheder, og i givet fald hvor længe, ligesom kardiologiske betragtninger bør medinddrages, hvis fødslen skønnes nært forestående. Ved hæmodynamisk betydende LE med truende cirkulatorisk kollaps skal trombolisebehandling altid overvejes (se kap. 3.3.5. side 25), ligesom mulig akut kirurgisk trombektomi eller evt. kateterdirigeret trombolise kan være nødvendigt, og konfereres med højt specialiseret center.

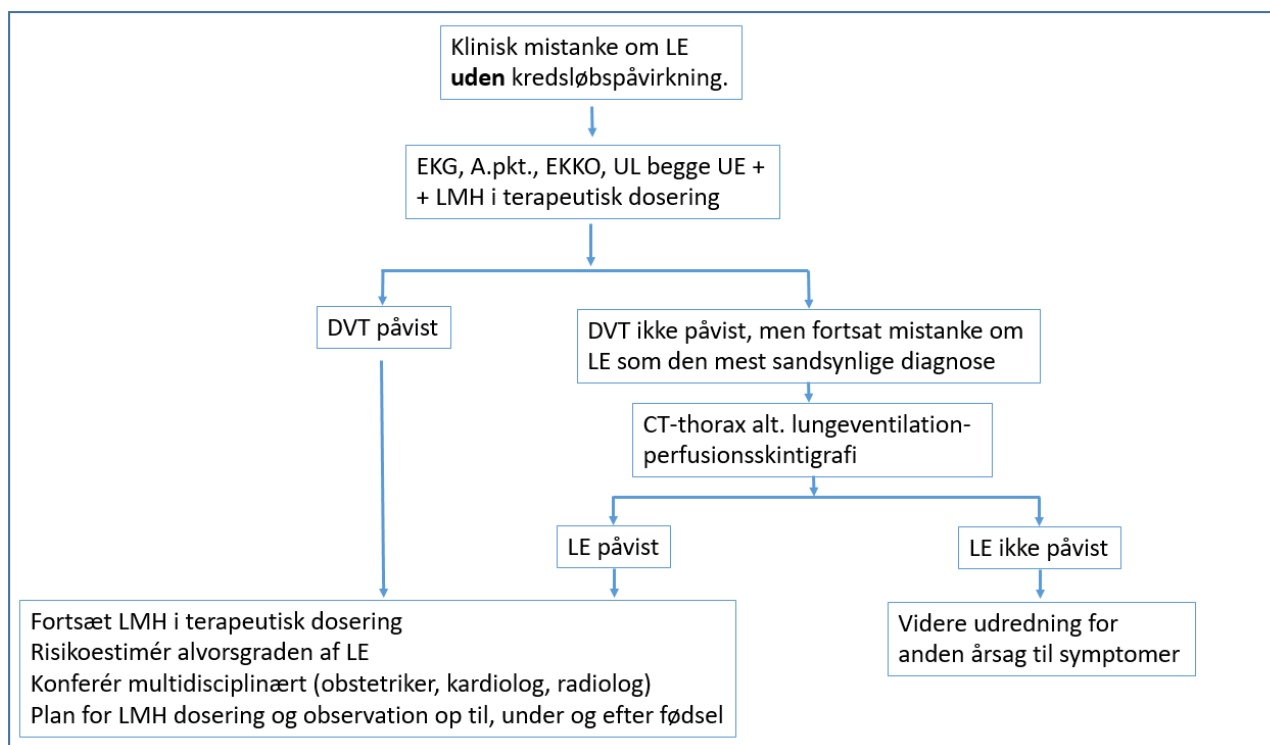
Ved lette symptomer på LE foretages indledningsvis EKG og arteriepunktur. Ved EKG vurdering understøtter sinustakykardi, højresidigt grenblok eller aksedeviation diagnosen, men fundene kan være yderst diskrete. Nedsat ilt saturation, hypoxæmi og hypokapni understøtter mistanken om LE.

Ultralyd med Doppler af underekstremiteter bør foretages med henblik på asymptomatisk DVT som årsag til LE. Diagnosen LE bekræftes bedst ved en spiral computer tomografi scanning (CT-thorax). Lungeperfusions- og ventilationsskintigrafi kan anvendes, hvor der i tilfælde af LE vil optræde områder i lungevævet med ventilation uden samtidig perfusion^{14,65}. Hvis alle oplysninger ikke er givet ud fra en CT-thorax, kan der suppleres med røntgen af thorax. Det anbefales, at der altid udføres en ekkokardiografi inden udskrivelsen ved konstateret LE, såfremt denne ikke er foretaget under det akutte forløb. Ligeledes bør patienten evalueres og risikostratificeres kardiologisk efter gældende retningslinjer med henblik på langtidsopfølgning og behovet for evt. gentagelse af ekkokardiografi²⁰¹.

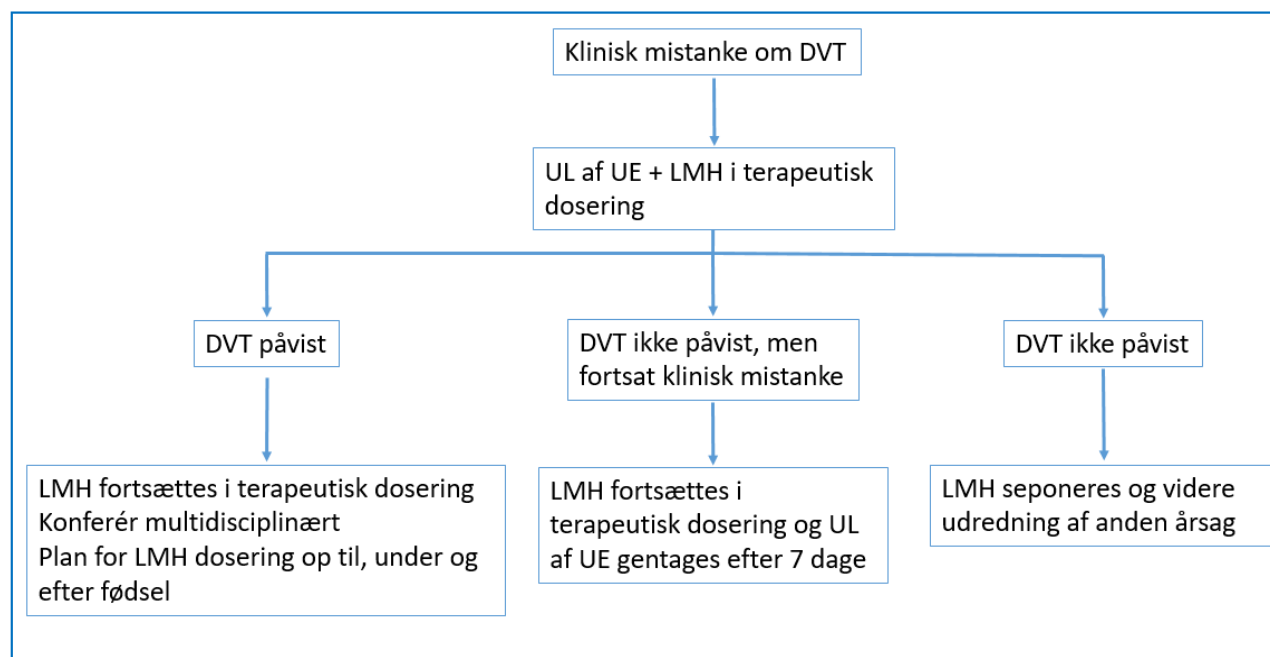
Figur 1. Udredning for LE med kredsløbspåvirkning



Figur 2. Udredning for LE uden kredsløbspåvirkning



Figur 3. Udredning for DVT



4.5. Cerebral venetrombose

Venøs trombose af de cerebrale vener eller sinus sagitalis er en sjælden, men alvorlig tilstand der optræder graviditetsrelateret med en forekomst på 0,01-0,04% og som i svære tilfælde kan medføre invalidering eller død²¹⁴. Tilstanden ses oftest umiddelbart post partum, hvor infektion og dehydrering kan være medvirkende faktorer til udvikling af sygdommen. Andre risikofaktorer er kejsersnit, anæmi, trombofili, arteriel hypertension og kronisk myeloproliferativ neoplasme^{215,216}. 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^{217,218}.

4.6. Vena jugularis interna trombose

VTE i overekstremiteten er oftest udløst af intravenøse katetre som longline, CVK etc. Derudover ses en øget risiko for tromber i venstre vena jugularis interna tidligt i graviditeten i forbindelse med in vitro fertilitetsbehandling (IVF) og ovarie hyperstimulationssyndrom (OHSS). OHSS øger i sig selv VTE-risikoen, da det er en tilstand med hæmokoncentrering, trombocytose, og en generel hyperkoagulabel tilstand med høj hæmatokrit, øget niveau af koagulationsfaktorer og nedsat koncentration af antikoagulanter. Baggrunden for denne lokalisation er ukendt, men tilskrives blandt flere mulige faktorer venekompression fra rudimentære bracialcyster som følge af IVF-behandlingen²¹⁹. Desuden er vena jugularis interna oftest smallere på venstre side, og karret har et mere retvinklet indløb i vena subclavia. En anden mulig forklaring på den øgede forekomst af vena jugularis trombose ved OHSS baserer sig på den høje østrogenkoncentration i lymfedrænen fra abdomen via til ductus thoracicus, der udmunder i netop vena subclavia, og dermed lokalt giver en øget prokoagulant tilstand.

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

4.7. Ovarie venetrombose (OVT)

Ovarie venetrombose (OVT) er en sjælden komplikation i relation til graviditet (1/600-1/2000 fødsler), idet det i studier optræder med en forekomst på 0,05-0,18% involverende den højre ovarie vene i mere end 90% af tilfældene^{220,221}. Risikoen er højest post partum, og risikofaktorer for OVT er kejsersnit, flerfoldsgraviditet og infektioner²²¹. Uopdaget kan der ske progression af trombosen til vena cava inferior og vena renalis, og samtidig LE er i en ældre opgørelse set at forekomme i 13% af tilfældene²²². Symptomer på OVT omfatter kvalme, abdominale smerter, feber og evt. udfyldning. Omend sjælden, må OVT overvejes ved puerperal feber og abdominale smerter særligt inden for den første uge efter fødsel, og især efter kejsersnit eller anden kirurgi. Ultralyd af nedre abdomen kan anvendes til diagnostik, men ved inkonklusiv undersøgelse kan der suppleres med CT og/eller MR skanning.

Behandling af ovarievenetrombose er omdiskuteret, og ikke alle vælger behandling. Flere studier anbefaler dog regelret AK-behandling, hvor dosering og behandlingsvarighed sidestilles med DVT,

dvs. terapeutisk dosering i samlet 3 mdr efter event, og til min. 6 uger postpartum^{223,224,225}. Ved samtidig sepsis behandles med relevant antibiotika^{226,225}.

Der foregår formentligt en betydelig underdiagnosticering af ovarievenetrombose, lige som en del ovarievenetromboser erkendes tilfældigt²²³. Når ovarievenetrombose diagnosticeres, anbefales et behandlingsregime som skitseret, også når ovarievenetrombosen er et tilfældigt fund.

4.8. Superficiel venøs trombose (SVT tidl. superficiel tromboflebitis)

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

Behandling med LMH gives for at lindre lokale symptomer, og forebygge progression til dyb venøs trombose eller lungeemboli. Behandling afhænger af udbredningen og lokalisation af den superficielle trombose. Pga. den grundlæggende protrombogene tilstand og kompression fra den voksende uterus anbefales en mere intensiv behandlingsstrategi ved SVT under graviditet end for ikke-gravide^{227,228,229}.

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

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

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

- Systemisk behandling med terapeutisk vægtdoseret LMH i resten af graviditeten til 6 uger post partum
- LMH pauseres ved aktiv fødsel, genoptages 4 - 6 timer postpartum ved tilladelig blødning
- Mobilisering tilrådes
- Kompressionsstrømper indgår ikke som en obligatorisk del af SVT-behandlingen, men betragtes heller ikke som kontraindiceret. Ved varicer anbefales knælange kompressionsstrømper klasse 2-3.
- Det anbefales at supplere med ultralydsskanning af UE på mistanke om samtidig DVT.

4.9. Risici ved billeddiagnostiske undersøgelser.

Indledningsvist skal det understreges, at det er essentielt at iværksætte udredning og behandling ved klinisk mistanke om VTE, da manglende diagnosticering eller forsinket behandling øger risikoen for progression af trombosedannelsen og alvorlige senfølger³¹.

Ultrad lydsscanning med Doppler er ikke associeret med strålemæssige eller fysiske risici for foster eller den gravide, og kan derfor anvendes til udredning under graviditet¹⁴.

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 graviditet²¹⁸.

Ved anvendelse af moderne billeddiagnostisk CT-skanning er både moderens og barnets udsættelse for stråling reduceret væsentligt. Der har tidligere været en bekymring omkring udsættelse for stråling af brystregionen hos moder og den deraf senere risiko for C. mammae, men med nyere moderne billeddiagnostisk udstyr er denne strålingsrisiko reduceret væsentligt uden at billedkvaliteten er blevet reduceret. Mammavævet under graviditet og amning er dog fortsat mere følsomt ved udsættelse for stråling²³⁰. Ved anvendelse af moderne CT-skanning apparatur og teknik forøges moders cancer livstidsrisiko med en faktor 1.0003-1.0007²³¹. Ved både skintigrafi og CT-skanning er føtal strålingsudsættelse ligeledes reduceret væsentligt²³² og sammenlignelig ved de 2 undersøgelsesmodaliteter²³⁰.

Ved røntgenundersøgelse af thorax hos moder udsættes fosteret for en gennemsnitlig bestråling på < 0,01 mSv, og ved CT-skanning af thorax tilsvarende 0,06 mSv. Ved inddragelse af abdomen og bækkenet øges fostrets udsættelse for bestråling til hhv. 8 mSv og 25 mSv. Fostret er mest følsomt for bestråling i 1. trimester, og risikoen for misdannelse er størst i uge 3-11. Både for misdannelser og for skader på fostrets hjerne ligger tærskeldosis over 100 mSv²³³
(Røntgenstråling under graviditet - Lægehåndbogen på sundhed.dk).

Lungeperfusions- og ventilationsskintigrafi (V/Q scintigrafi) medfører radioaktiv bestråling af moder og foster gennem intravenøs indgift og inhalation af radioaktive sporstoffer. Stråledosis kan reduceres ved halvering af indgiven aktivitetsmængde og forlængelse af optagetiden på gammakameraet, hvis det skønnes, at billedkvaliteten trods dette fortsat er optimal²³⁴.

Lungeperfusions- og ventilationsskintigrafi er ofte kun tilgængelig i begrænset omfang på de fleste hospitaler (få eller enkelte ugentlige dage), og valg af modalitet kan derfor også afhænge af tilgængeligheden lokalt. Derudover kan patientens tilstand og præferencer samt evt. comobiditet også have indflydelse på valg af udredningsmodalitet, da differentialdiagnostiske overvejelser kan give anledning til at CT-skanning foretrækkes. Ofte vil CT-scanning kunne bidrage til yderligere diagnostik og alternative diagnoser i lungeparenkymet, hvor lungeperfusions- og ventilationsskintigrafi er mindre effektiv til at stille alternative diagnoser, og CT-scanning foretrækkes ved allerede bestående kronisk lungesygdom, astma eller mistanke om infektion herunder COVID-19.

5. Udvalgte kliniske problemstillinger

Patientgrupper med høj risiko for tromboemboliske sygdomme og enkelte sygdomstilstande kræver særlige overvejelser vedrørende prækonceptionel vejledning samt kontrol og håndtering under graviditet og fødsel, hvorfor vi har valgt at beskrive disse 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

Behandlingen af gravide med mekaniske hjerteklapper er koncentreret på ganske få højt specialiserede centre i Danmark, hvor de gravide følges tæt i tværfagligt team. Indsættelse af mekanisk hjerteklap øger risikoen for trombose ved den mekaniske klap og risikoen for systemisk tromboembolisk sygdom betydeligt²³⁵. Disse kvinder sættes derfor i vedvarende antikoagulerende behandling. Tromboserisikoen ved en mekanisk hjerteklap afhænger af flere ting, herunder typen af mekanisk klap, strukturelle forhold ved hjertet, hjertets pumpefunktion, om den mekaniske klap sidder i højre side af hjertet med deraf følgende lavere flow-hastigheder og øget tromboserisiko, samt af anamnesticke forhold som fx tidligere trombose. Overordnet ligger tromboserisikoen i en graviditet med mekanisk hjerteklap på 4-5 %²³⁵.

Både den øgede tromboserisiko og den antikoagulerende behandling udgør en særlig udfordring under graviditeten. En opgørelse fra The Registry of Pregnancy and Cardiac Disease (ROPAC) har rapporteret, at sandsynligheden for et ukompliceret svangerskab med fødsel af rask barn hos en gravid med mekanisk hjerteklap er omkring 58 %²³⁶. Næsten ¼ af alle graviditeterne oplever blødningskomplikationer, omend definitionen på blødningskomplikation varierer. Sandsynligheden for kejsersnit er høj, og er på 45-50 % eller mere²³⁶. Det bemærkes dog, at dette observationelle studie dækker behandling i både vestlige og ikke-vestlige lande.

Ved valg af behandling afvejes risiko for moderens liv og muligheden for at få et rask barn. Profylaktisk behandling med VKA er standard hos ikke-gravide med mekanisk hjerteklap. VKA giver effektiv beskyttelse mod tromboembolisk sygdom relateret til mekaniske hjerteklapper^{237,238,239}, og hos gravide giver det den laveste risiko for dårligt maternelt udkomme (herunder tromboemboli) for den gravide sammenlignet med andre antikoagulantia²³⁹. Targetværdien for INR har været diskuteret, men hos gravide kvinder med mekanisk hjerteklap anbefales INR-target på 2,5-3,5^{237,238,240}.

Hos gravide indebærer behandling med VKA en øget risiko for føtale misdannelser. Risikoen synes dog at være lav, og på niveau med LMH-behandling, såfremt VKA kan doseres i lave doser på 5 mg eller mindre pr. dag^{235,239}. Dette er dog ikke muligt hos alle gravide.

Sikkerheden ved brug af LMH hos gravide kvinder med mekanisk hjerteklap diskuteres^{235,239, 241,242}, men flere studier tyder på, at LMH er et effektivt alternativ som tromboseprofylakse hos gravide kvinder med mekaniske klapper²³⁵. Blødningsrisikoen synes dog at være større ved behandling med LMH end med VKA²⁴³. LMH kan således anvendes medmindre kvinden har 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.

UFH anvendes sjældent i Danmark, og stort set aldrig til gravide. UFH bør ikke anvendes som erstatning for VKA, da det er forbundet med en uacceptabel høj risiko for tromboembolisk sygdom under graviditeten^{243,244}.

Studier af den blodfortyndende behandling til patienter med mekaniske hjerteklapper har traditionelt fokuseret på tromboserisikoen og risikoen for fosterpåvirkning. Den højdoserede blodfortyndende behandling er dog associeret med en øget blødningsrisiko²⁴², og hos gravide med mekaniske hjerteklapper er der rapporteret en risiko på 13 - 24 % for blødningsepisoder under graviditet^{239,245}. I de studier, der foreligger, er blødningsrisikoen vanligvis heterogent defineret, således at det ofte er svært at kvalificere blødningsrisikoen præcist. Risikoen synes at være højere, når der benyttes monoterapi med LMH, og muligvis lavest med VKA monoterapi²⁴⁵, men de foreliggende data tillader ikke endelige konklusioner om det bedste regime.

Ved behandling af kvinder med høj tromboserisiko f.eks. mekaniske hjerteklapper af ældre dato, atrieflimmer og/eller tidligere tromboembolisk sygdom har det været anbefalet at supplere behandlingen med ASA. Nyere guidelines anbefaler dog ikke tillæg af ASA alene for at mindske risikoen for klap-trombose²³⁵. Brug af flere antikoagulantia øger blødningsrisikoen, herunder særligt gastrointestinale og intracerebrale blødningskomplikationer.

5.2. AK-behandling af gravide med mekanisk hjerteklap

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

5.2.1. Gravide med særlig høj tromboserisiko

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

- » VKA gennem hele graviditeten^{235,246}.
- » INR targetværdi mellem 2,5-3,5.
- » Behandlingen kan overvejes suppleret med ASA 75 mg x 1 dagligt gennem hele graviditeten²⁴⁶.
- » 3 uger før fødslen, eller efter aftale, skiftes til LMH i terapeutiske doser beregnet på baggrund af aktuel vægt, som kan administreres over 2 doser/døgn.

5.2.2. Øvrige gravide med mekanisk hjerteklap

Hos øvrige kvinder med mekanisk hjerteklap kan én af nedenfor nævnte strategier vælges^{235,246}. Beslutningen om, hvilken strategi der følges, tages i et tværfagligt samarbejde mellem den gravide kvinde, obstetriker og kardiolog. Ved begge strategier bør LMH-behandlingen doseres og monitoreres med anti-Xa-målinger.

Strategi 1:

- » Fra erkendt graviditet til og med cirka graviditetsuge 12 gives LMH i terapeutiske doser administreret 2 gange dagligt²³⁵. Behandlingen monitoreres med anti-Xa-målinger hver 14. dag. Ved dosisændring kontrolleres anti-Xa én uge efter ændringen.
- » Fra graviditetsuge 13 til og med cirka graviditetsuge 36 - 37 gives VKA, target INR 2,5-3,5.
- » Fra graviditetsuge 36 - 37 gives igen LMH i terapeutiske doser administreret over 2 doser/døgn.

Strategi 2:

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

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

Der er ikke konsensus om, hvor ofte monitoreringen skal foretages eller hvilket anti-Xa-niveau, der skal stiles mod (se Afsnit 3.4 om anti-Xa-måling generelt). På baggrund af den foreliggende litteratur og guidelines^{235,133,247} anbefales følgende med hensyn til monitorering af LMH 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 hver eller hver anden uge for at undgå for høje anti-Xa-niveauer, der kunne indikere øget blødningsrisiko under fødslen.

Det ønskede interval for anti-Xa-måling hos kvinder med mekanisk hjerteklap er 0,8-1,2 U/ml taget 4 timer efter sidste LMH injektion. Dette interval er rapporteret for anti-Xa udført med en chromogen anti-Xa-metode fra Chromogenix AB, Möllndal, Sverige, eller reagens fra Stago Diagnostica²⁴⁷. Andre angiver et niveau på mindst 0,6 U/ml umiddelbart inden næste LMH-injektion (trough level $\geq 0,6$ U/mL)²³⁵. Ved mekaniske klapper ved mitralklappen, og i højre side af hjertet, bør target anti-Xa være højere²³⁵.

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

Planlagt fødsel er essentiel for at undgå blødning under og efter fødslen²³⁵.

Det optimale regime for antikoagulationsbehandling er ikke dokumenteret. Der er studier, der tyder på, at terapeutisk doseret antikoagulationsbehandling hurtigt efter fødsel giver øget blødningsrisiko²⁴⁸. En opgørelse af perioperativ bridging hos ikke-gravide med mekaniske hjerteklapper tyder på, at profylaktiske doser af LMH i kortere perioder er sikkert, og ikke medfører en øget tendens til tromboemboli²⁴⁹. Endeligt er det en klinisk erfaring, at tolerancen for mindre karlæsioner og småblødninger fra operationsfeltet generelt er stor i forbindelse med et kejsersnit hos patienter, der ikke er i AK-behandling, hvor mindre karlæsioner eller mindre sivning i operationsfeltet kun sjældent medfører problemer. Den årvågenhed og hæmostatiske akkuratase, der kræves hos en patient, der efterfølgende skal i højdoseret AK-behandling kræver derfor særlig opmærksomhed og erfaring fra operatørerne. Samlet set tilrådes derfor forsigtighed i hastigheden, hvormed patienten vender tilbage til terapeutisk doseret AK-behandling efter fødsel. Omend den foreliggende evidens er sparsom, er denne forsigtige optitrering til terapeutisk dosis i overensstemmelse med flere behandlingsvejledninger, opinions m.m., herunder også PRAB-rapporten^{250,129}. Ud fra litteratur og klinisk erfaring foreslås følgende:

- » 3 uger før planlagt fødsel, eller efter individuel aftale, seponeres VKA, og LMH startes i terapeutisk dosering administreret over 2 doser/døgn.
- » Gives der ASA, kan ASA seponeres 1 uge før fødslen.
- » LMH pauseres 24 timer før fødslen/sectio.
- » LMH genoptages 6-12 timer efter fødsel/sectio i profylaksedosering eller høj profylaksedosering forudsat, at der er god hæmostase.

- » Mellem 48 til 72 timer post partum øges LMH-dosering til terapeutisk niveau administreret over 1-2 doser/døgn.
- » Tages den lange halveringstid for VKA i betragtning kan der være teoretiske fordele ved at bibeholde LMH-behandling i nogle dage, fx 3-7 dage, og først efter de første postoperative dages øgede risiko for blødningskomplikationer, genoptages VKA-behandlingen.
- » ASA kan genoptages inden for 24-48 timer efter fødsel.
- » LMH fortsættes i terapeutisk dosering indtil 2 på hinanden følgende INR-målinger er i niveau, oftest i området 2,0-3,0 eller 2,5-3,5.

I tilfælde af spontant indsættende (præterm) fødsel bør det erindres, at VKA passerer placenta. Under VKA-behandling af mor er barnet derfor også antikoaguleret. Der anbefales derfor skånsom forløsning ved sectio til disse patienter²³⁵, omend individuelle forhold kan gøre sig gældende, fx nært forestående fødsel ved ankomst til hospital, etc.

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

5.5. Kirurgi under graviditet

I forbindelse med kirurgiske indgreb under graviditet anbefales postoperativ tromboseprofylakse med LMH og kompressionsstrømper klasse 2. Regional anæstesi foretrækkes, da risikoen for VTE anses for mindre i forhold til generel anæstesi. Første dosis LMH kan gives 4-6 timer efter afslutning af kirurgi/fjernelse af epiduralkateter^{251,252}, 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 LMH til fuld mobilisering eller fjernelse af gipsen.

5.6. Arteriel cerebral trombose

Risikoen for iskæmisk stroke er øget under graviditeten og særligt post partum^{253,254,255}. Stroke er fortsat en betydelig årsag til maternel sygdom og død under graviditeten, og 5-8% af alle materielle dødsfald er relateret til stroke^{256,257}.

I en gennemgang af mere end 36 mill. graviditetsrelaterede indlæggelser i perioden 2007 til 2015, var 16.694 på grund af apoplexi sv.t. 0.045%, og der blev i perioden ikke set en ændring i denne prævalens²⁵⁷. Isoleret i USA er der dog i perioden 2011 til 2014 set en stigning i prævalensen i graviditetsrelateret apoplexi, hvilket især forklares med højere maternel alder, og en øget prævalens af arteriel hypertension.

Alder over 35 år, migræne, hypertension og overvægt er forbundet med øget risiko for iskæmisk stroke under graviditeten og post partum^{254,257,258}. Der er kun sparsom evidens for, at arvelig trombofili øger risikoen for arteriel trombose^{258,259}, men flere studier tyder på, at antifosfolipidantistoffer er forbundet med øget risiko for stroke under graviditeten, ligesom der ses en øget risiko for recidiv ved tidligere stroke²⁶⁰. Med hensyn til øvrige risikofaktorer er præeklampsi, flerfoldsgraviditeter og sectio vist at være forbundet med en øget risiko for stroke under graviditeten og post partum^{253,261}. Gestationel diabetes udgør også en risiko for udviklingen af såvel kardio- som cerebrovaskulær sygdom senere i livet^{262,263}.

Kvinder med tidligere iskæmisk stroke eller transitorisk cerebralt infarkt (TCI) vil ofte være i behandling med trombocytfunctions hæmmer inden graviditetet, og skiftes ved erkendt graviditet

til ASA (75 mg x 1 dagligt), der fortsættes under hele graviditeten²⁶⁴ uden pausering i forbindelse med fødslen. Ved ammeophør kan patienten genoptage behandling med sædvanlig trombocytfunctions hæmmende middel.

Kvinder med tidligere iskæmisk stroke eller TCI kombineret med en høj risiko for tromboembolisk sygdom, som f.eks. antifosfolipidantistoffer eller mekanisk hjerteklap, skal antikoaguleres gennem hele graviditeten. Disse kvinder er oftest i VKA-behandling i forvejen. Ved erkendt graviditet overgår patienten til LMH i terapeutiske doser, der afspejler den øgede VTE-risiko. Anbefalinger vedrørende den antikoagulerende behandling under graviditeten hos disse kvinder uddybes i afsnit 2.3.3. side 13 (antifosfolipidantistoffer), afsnit 5.2. side 35 (mekanisk hjerteklap) og afsnit 3.3.4. side 25 (kvinder i prægravid AK-behandling).

5.7. Placentamedierede graviditetskomplikationer

En vellykket graviditet kræver en succesfuld trofoblast invasion i endometriet og en velfungerende placentacirkulation^{265,266}. 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 placentar mikro- og/eller makrovaskulær trombose, og deraf følgende placentainsufficiens²⁶⁷⁻²⁷⁰²⁷¹.

Både heparin og ASA har hypotetisk potentiale til at reducere den vaskulære modstand i placenta, samt fremme differentiering og invasion af trofoblasten²⁷², og dermed teoretisk optimere placentaudvikling og funktion. Den antikoagulerende og antiinflammatoriske effekt af LMH og ASA kunne derfor teoretisk have en profylaktisk effekt på udviklingen af placentamedierede komplikationer²⁷³. Begge lægemidler har derfor været forsøgt anvendt i graviditeter med øget risiko for placentamedierede komplikationer, og der foreligger en stor mængde litteratur på dette område, som dog er temmelig inkonsistent, af svingende kvalitet og med modsatrettede konklusioner^{67, 274-277}. En nylig metaanalyse af Monica Cruz-Lemini viste signifikant reduktion af risikoen for PE hos højrisiko gravide ved kombination af LMH og ASA, men pga. studierne kliniske og statistiske heterogenitet anbefalede man større kliniske randomiserede studier før implementering²⁷⁸. Andre studier har dog ikke fundet gavnlige effekt af at tilføje profylakse med LMH til kvinder med tidligere præterm fødsel pga. præeklamsi eller placentainsufficiens, udover lavdosis ASA, på forekomsten af placentamedierede obstetriske komplikationer^{56,237-245}.

Et nyligt studie (ALIFE2)¹¹⁷ er et investigator-initieret, open-label, randomiseret fase III-studie, der inkluderede 326 kvinder fra 41 forskellige centre verden over med arvelig trombofili (faktor V Leiden, protrombin 20210A-mutation, antitrombin, protein C eller protein S-mangel), og to eller flere graviditetstab blev randomiseret 1:1 til subkutan LMH (n=164) en gang dagligt (enoxaparin 40 mg, dalteparin 5000 IU, tinzaparin 4500 IU eller nadroparin 3800 IU) eller standardbehandling (n=162) fra positiv graviditetstest. LMH blev opstartet ≤ syv uger inde i graviditeten og fortsatte til afsluttet graviditet. Data viser, at 71,6 procent af kvinderne i LMH-armen fik et levendefødt barn, mens det gjaldt 70,9 procent af kvinderne i kontrolarmen (justeret OR 1,08 (95% CI 0,65-1,78), (absolut forskel 0,7 procent (95% CI -9,2 procent til 10,6 procent)). Profylaktisk behandling med LMH hos kvinder med gentagne graviditetstab og påvist arvelig trombofili øgede således ikke raten af levendefødte²⁷⁹.

Manglen på effekt af LMH skyldes formentlig den multifaktorielle patofysiologi af disse tilstande. Dette understøttes også af, at histologisk undersøgelse af placentae fra heparinbehandlede og ikke-behandlede graviditeter påviser de samme patohistologiske fund i placenta. Derimod er der evidens for, at behandling med ASA giver op til 62% risikoreduktion hos kvinder med tidligere svær præeklamsi og/eller svær væksthæmning²⁸⁰. DSOG er i 2021 kommet med en anbefaling om

brug af lavdosis ASA til gravide med tidligere placentamedierede komplikationer, typisk svær præeklamsi og svær føtal væksthæmning (>30%). Anbefalingen hviler på en konsensusbeslutning, og anbefaler lavdosis ASA til særlige risikogrupper, hvor ASA i en dosering på 150 mg indtages ved sengetid fra 10.-12. graviditetsuge^{281,282,280}. Dokumentationen for behandlingseffekt er bedst for gravide med en tidligere graviditet kompliceret af tidligt indsættende og svær præeklamsi²⁸⁰. Behandlingen kan seponeres fra GA 37+0 eller efter aftale ("Acetylsalicylsyre i graviditeten; Sandbjerg-guideline 2021)²⁸³.

Fraset brug af ASA som profylakse mod præeklamsi og svær væksthæmning, samt de særlige forhold ved antifosfolipidsyndrom, er der derfor ikke evidens for brug af ASA og/eller LMH til forebyggelse af placentamedierede komplikationer^{241,284}. Samme konklusion findes i eksisterende Cochrane review samt flere sammenfatninger og opinions på området^{273,285-288}. Der er heller ikke belæg for en årsagssammenhæng mellem tilstedeværelse af trombofili og placentamedierede komplikationer fraset APS (se afsnit 2.3.3. side 13), selvom diverse associationer har været angivet^{277,286,289-294,295}.

Fraset gravide med APS må behandling med LMH til kvinder med tidl. placentamedierede komplikationer, både med og uden trombofili, derfor anses for eksperimentel, og bør foregå i protokolleret regi. Mht. trombofiliudredning hos kvinder med placentamedierede komplikationer anbefales alene udredning for APS postpartum (se afsnit 2.8. side 16).

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

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

6.1. Neuroaxial blokade

Brug af peripartum neuroaxial blokade er stigende pga. den effektive smertelindring under fødsel og kejsersnit, og en reduceret maternel morbiditet og mortalitet forbundet med kejsersnit ved brug af regional i modsætning til generel anæstesi²⁹⁶⁻²⁹⁸. Risikoen for epidural eller spinalt hæmatom er øget hos patienter i antikoagulerende behandling, selvom det ses yderst sjældent i denne patientgruppe af yngre overvejende raske kvinder²⁹⁹⁻³⁰¹. Risikoen for epiduralt hæmatom angives at være størst ved gentagne forsøg på anlæggelse, eller blødning i forbindelse med anlæggelsen, samt ved seponering af kateteret, sidstnævnte formentlig også betinget af påvirkning af hæmostasen efter fødslen/det kirurgiske indgreb²⁵¹. Manipulering af epiduralkateteret sidestilles med anlæggelse og seponering af kateteret med hensyn til genoptagelse af behandling med LMH. Epidural kateteret kan bibeholdes ved behov for smertebehandling post partum, og lavdosis LMH kan opstartes med kateteret in situ forudsat anbefalingerne for dosering af LMH fastholdes i forhold til manipulation med kateter.

Blødningskomplikationer i forbindelse med neuroanæstesi til obstetriske indgreb er sjældne³⁰². Risikoen er dosisafhængig og formentlig meget lille ved lave doser af LMH^{303,304}, og behandling

med LMH kontraindicerer derfor ikke anvendelse af neuroaxial blokade, når nedenstående tidsgrænser overholdes. Det bemærkes, at anbefalingerne baseres på den totale døgndosis og er uafhængig af patientens vægt/BMI. Eksempel: En profylakse-dosis af LMH til en patient på 95 kg vil være en døgndosis på tinzaparin 8.000 IE/7.500 IE dalteparin/60mg enoxaparin. Trods det større fordelingsvolumen, gælder pauseringstiden uændret på 20-24 timer³⁰⁵.

Neuroaxial foretrækkes, da generel anæstesi til obstetriske patienter er forbundet med øget morbiditet og mortalitet. Ved comorbiditet, svær adipositas eller andre højrisikosituationer kan anlæggelse af neuroaxial blokade, på trods af indgivet LMH tidligere end anbefalet interval, alligevel være at foretrække og samlet nedsætte patientens risiko for per- og postoperative komplikationer inkl. vanskelig intubering, og udsat eller forsinket bedøvelse^{297,298,306}.

Særligt for patienter med svær overvægt kan neuroaxial blokade være at foretrække for at nedsætte den samlede risiko for komplikationer, og valg af bedøvelsesmetode må derfor afvejes nøje i disse situationer, da risikoen for spinal eller epiduralt hæmatom i disse situationer kan opvejes af den markant øgede risiko ved generel anæstesi³⁰².

6.1.1. Anbefaling for anlæggelse af neuroaxial blokade ved lavmolekylært heparin (LMH)

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

Ved dosering med 4500 IE tinzaparin dagligt, 40 mg enoxaparin dagligt eller 5000 IE dalteparin dagligt kan spinal analgesi/epidural kateter anlægges minimum 10-12 timer efter sidste LMH-dosis.

Ved døgndosering med tinzaparin > 4500 IE dagligt, enoxaparin > 40 mg dagligt eller dalteparin 5000 IE dagligt kan spinal analgesi/epidural kateter anlægges 20-24 timer efter sidste LMH-dosis.

LMH i profylakse doser kan genoptages 2-6 timer efter fjernelse af epiduralkateteret³⁰⁷.
Terapeutisk dosis LMH kan genoptages 20-24 timer efter fjernelse af epiduralkateteret³⁰⁸.

6.1.2. 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^{299,309,310}.

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

6.1.3. Acetylsalicylsyre (ASA)

Behandling med lavdosis ASA giver ved monoterapi ikke anledning til restriktioner ved anlæggelse af neuroaxial blokade. Dog anbefales det, at behandling med ASA seponeres 2-3 uger før forventet fødsel/terminen, eller 3-5 dage før planlagt invasivt indgreb (se desuden under punkt 3.1.4. side 20).

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

Blødningsrisikoen ved disse invasive undersøgelser vurderes lille, hvorfor der ikke skønnes at være restriktioner hos patienter i behandling med profylaktisk LMH og/eller ASA. Kvinder i behandling med terapeutisk dosis LMH anbefales 20-24 timers pause med LMH før invasive procedurer³¹¹.

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 igangsætning af fødslen alene på baggrund af den antikoagulerende behandling, og kun sjældent indikation for igangsætning baseret på risikoen for VTE.

6.4. Forholdsregler ved nydiagnosticeret VTE omkring terminen

Ved nydiagnosticeret VTE tæt på terminen stiles mod at stabilisere den trombogene tilstand ved at opstarte relevant antikoagulerende behandling samt støttestrømper bilateralt. Om muligt afventes spontan fødsel, der håndteres efter gængse anbefalinger. Ved behov for igangsætning af fødslen / kejsersnit kan der gives LMH i profylaksedoser under igangsætningsforløbet, hvor neuraxial blokade kan anlægges 12 timer efter sidste LMH injektion ved behov. Alternativt kan LMH doseres i lav dosis (3.500 IE tinzaparin dagligt, 20 mg enoxaparin dagligt eller 2.500 IE dalteparin dagligt), da blødningsrisikoen i denne dosering skønnes minimal, og neuroaxial blokade kan anlægges uden tidsmæssige restriktioner.

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

6.5. Forholdsregler ved profylaktisk dosis antikoagulerende behandling

Hos kvinder i profylaktisk dosis antikoagulerende behandling foretrækkes at afvente spontan fødsel. Der synes ikke at være fordele ved at igangsætte fødslen ved de lavere doser af LMH, hverken med hensyn til muligheden for at få anlagt neuroaxial blokade eller på blødningsmængden³¹²

Spontan vaginal fødsel:

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

Ved planlagt fødsel eller kejsersnit:

LMH pauseres senest 10-12 timer før planlagt kejsersnit. Hvis LMH doseres om morgenen, tages sidste dosis LMH 20-24 timer før planlagt kejsersnit. Doseres LMH om aftenen, tages sidste dosis til sædvanlig tid eller 10-12 timer før planlagt fødsel eller kejsersnit. Epidural / spinal blokade kan anlægges 10-12 timer efter sidste injektion med LMH. Profylaktisk LMH kan genoptages 4-6 timer postpartum ved tilladelig blødning og seponeres 6 uger postpartum.

6.6. Forholdsregler ved terapeutisk dosis antikoagulerende behandling

Hos kvinder i terapeutisk dosis antikoagulerende behandling kan man vælge at afvente spontan fødsel, idet dette øger chancen for sufficient antikoagulerende behandling i hele graviditetsforløbet i modsætning til et igangsættelsesforløb, der oftest strækker sig over flere dage, med deraf

følgende risiko for insuffICIENT antitrombotisk profylakse/behandling på et tidspunkt, hvor kvinden grundet den fremskredne graviditet har øget tromboserisiko. Over for dette står ønsket om blødningskontrol på fødselstidspunktet samt mulighederne for regional analgesi ved behov for smertelindning eller operativt indgreb.

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

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

LMH pauseres ved begyndende fødsel/vandafgang. Ved planlagt fødsel/ elektivt sectio bør behandlingen pauseres 20-24 timer før forventet fødsel. Epidural/spinal blokade kan anlægges 24 timer efter sidste injektion med LMH. Postpartum gives af hensyn til blødningsrisikoen første dosis i profylaktisk dosering. Især efter kejsersnit anbefales det at titrere dosis op, således at behandling i terapeutisk dosering nås efter 48 - 72 timer. Behandlingsvarighed vurderes individuelt og varetages vanligvis af lokalt trombosecenter.

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

For gravide med mekaniske hjerteklapper fælder særlige forholdsregler: se afsnit 5.1. side 29.

6.7. Rådgivning til patienten

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

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

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

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

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

Det anses dog acceptabelt i særlige situationer at fortsætte en allerede igangværende p-pille behandling under terapeutisk AK-behandling selv efter formodet hormonassocieret VTE, da risikoen for VTE-recidiv under terapeutisk VKA-behandling ikke ses øget hos kvinder i p-pille behandling³¹³⁻³¹⁵. Det er dog yderst vigtigt, at pt er informeret om, at behandlingen skal seponeres inden pausering eller seponering af AK-behandlingen. Da der er mange andre muligheder for effektiv prævention og/eller behandling af menoragi, bør dette kun anbefales i særlige tilfælde pga risikoen for, at p-pillebruget fortsættes efter endt AK-behandling.

Referencer

1. Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper G, 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*. Published online 2011. doi:10.1111/j.1471-0528.2010.02847.x
2. Vangen S, Bødker B, Ellingsen L, et al. Maternal Deaths in the Nordic Countries. *Obstet Gynecol Surv*. Published online 2018. doi:10.1097/01.ogx.0000530380.17032.73
3. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJM. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: Risk of venous thrombosis in the MEGA study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. Published online 2008. doi:10.1111/j.1538-7836.2008.02921.x
4. Kourlaba G, Relakis J, Kontodimas S, Holm M V., Maniadakis N. A systematic review and meta-analysis of the epidemiology and burden of venous thromboembolism among pregnant women. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. Published online 2016. doi:10.1016/j.ijgo.2015.06.054
5. Skeith L. Prevention and management of venous thromboembolism in pregnancy: cutting through the practice variation. *Hematology (United States)*. Published online 2021. doi:10.1182/hematology.2021000291
6. Conti E, Zezza L, Ralli E, et al. Pulmonary embolism in pregnancy. *J Thromb Thrombolysis*. Published online 2014. doi:10.1007/s11239-013-0941-9
7. Fogerty AE. Challenges of Anticoagulation Therapy in Pregnancy. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2017;19(10). doi:10.1007/s11936-017-0575-x
8. Bremme KA. Haemostatic changes in pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol*. Published online 2003. doi:10.1016/S1521-6926(03)00021-5
9. Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Thromb Res*. Published online 2004. doi:10.1016/j.thromres.2004.08.004
10. Hellgren M. Hemostasis during normal pregnancy and puerperium. *Semin Thromb Hemost*. Published online 2003. doi:10.1055/s-2003-38897
11. O'Riordan MN, Higgins JR. Haemostasis in normal and abnormal pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. Published online 2003. doi:10.1016/S1521-6934(03)00019-1

12. Kamel H, Navi BB, Sriram N, Hovsepian DA, Devereux RB, Elkind MSV. Risk of a Thrombotic Event after the 6-Week Postpartum Period. *Obstet Gynecol Surv*. Published online 2014. doi:10.1056/NEJMoa1311485
13. Sattar N, Greer IA, Rumley A, et al. A longitudinal study of the relationships between haemostatic, lipid, and oestradiol changes during normal human pregnancy. *Thromb Haemost*. Published online 1999. doi:10.1055/s-0037-1614421
14. Marik PE, Plante LA. Venous Thromboembolic Disease and Pregnancy. *New England Journal of Medicine*. Published online 2008. doi:10.1056/nejmra0707993
15. Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM. Ante- and postnatal risk factors of venous thrombosis: A hospital-based case-control study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. Published online 2008. doi:10.1111/j.1538-7836.2008.02961.x
16. Jacobsen AF, Sandset PM. Venous thromboembolism associated with pregnancy and hormonal therapy. *Best Pract Res Clin Haematol*. Published online 2012. doi:10.1016/j.beha.2012.07.006
17. 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 (Lahore)*. Published online 2009. doi:10.1080/01443610802649045
18. Szecsi PB, Jørgensen M, Klajnbard A, Andersen MR, Colov NP, Stender S. Haemostatic reference intervals in pregnancy. *Thromb Haemost*. Published online 2010. doi:10.1160/TH09-10-0704
19. To MS, Hunt BJ, Nelson-Piercy C. A negative D-dimer does not exclude venous thromboembolism (VTE) in pregnancy. *J Obstet Gynaecol (Lahore)*. Published online 2008. doi:10.1080/01443610801915975
20. Kane E V., Calderwood C, Dobbie R, Morris C, Roman E, Greer IA. A population-based study of venous thrombosis in pregnancy in Scotland 1980-2005. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. Published online 2013. doi:10.1016/j.ejogrb.2013.03.024
21. Simpson EL, Lawrenson RA, Nightingale AL, Farmer RDT. Venous thromboembolism in pregnancy and the puerperium: Incidence and additional risk factors from a London perinatal database. *Br J Obstet Gynaecol*. Published online 2001. doi:10.1016/S0306-5456(00)00004-8
22. https://www.npeu.ox.ac.uk/assets/downloads/mbrance-uk/reports/maternal-report-2021/MBRRACE-UK_Maternal_Report_2021_-_FINAL_-_WEB_VERSION.pdf
23. https://www.sst.dk//media/Udgivelser/2022/Sundhedsprofil/Sundhedsprofilen.ashx?sc_lang=da&hash=5C9A9A81483F6C987D5651976B72ECB2, s:1-196
24. Larsen TB, Sørensen HT, Gislum M, Johnsen SP. Maternal smoking, obesity, and risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium: A population-based nested case-control study. *Thromb Res*. Published online 2007. doi:10.1016/j.thromres.2006.12.003
25. Gregson J, Kaptoge S, Bolton T, et al. Cardiovascular Risk Factors Associated with Venous Thromboembolism. *JAMA Cardiol*. Published online 2019. doi:10.1001/jamacardio.2018.4537
26. Walker RF, Zakai NA, Mason SM, et al. Autoimmune disease and risk of postpartum venous thromboembolism. *Res Pract Thromb Haemost*. Published online 2023. doi:10.1016/j.rpth.2023.100091
27. Pastori D, Cormaci VM, Marucci S, et al. A Comprehensive Review of Risk Factors for Venous Thromboembolism: From Epidemiology to Pathophysiology. *Int J Mol Sci*. Published online 2023. doi:10.3390/ijms24043169
28. Trust Guideline on Prophylactic Anticoagulation in Pregnancy;2021. <https://www.nnuh.nhs.uk/publication-anticoagulation-in-pregnancy-ao1b-v9/>
29. Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Gent M, 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*. Published online 2000. doi:10.1056/NEJM200011163432002

30. Rodger M. Pregnancy and venous thromboembolism: “TIPPS” for risk stratification. *Hematology (United States)*. Published online 2014. doi:10.1182/asheducation-2014.1.387
31. Bates SM, Greer A, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy - Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. Published online 2012. doi:10.1378/chest.11-2300
32. Sultan AA, Tata LJ, West J, et al. Risk factors for first venous thromboembolism around pregnancy: A population-based cohort study from the United Kingdom. *Blood*. Published online 2013. doi:10.1182/blood-2012-11-469551
33. Cerneca F, Ricci G, Simeone R, Malisano M, Alberico S, Guaschino S. Coagulation and fibrinolysis changes in normal pregnancy increased levels of procoagulants and reduced levels of inhibitors during pregnancy induce a hypercoagulable state, combined with a reactive fibrinolysis. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. Published online 1997. doi:10.1016/S0301-2115(97)02734-6
34. Rubino R, Imburgia C, Bonura S, Trizzino M, Iaria C, Cascio A. Thromboembolic Events in Patients with Influenza: A Scoping Review. *Viruses*. Published online 2022. doi:10.3390/v14122817
35. Schapkaitz E, Libhaber E, Rhemtula H, et al. Pregnancy-related Venous Thromboembolism and HIV Infection. *Obstetric Anesthesia Digest*. Published online 2022. doi:10.1097/01.aoa.0000827912.34186.8b
36. Kollias A, Kyriakoulis KG, Lagou S, Kontopantelis E, Stergiou GS, Syrigos K. Venous thromboembolism in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Vascular Medicine (United Kingdom)*. Published online 2021. doi:10.1177/1358863X21995566
37. Ko JY, Desisto CL, Simeone RM, et al. Adverse Pregnancy Outcomes, Maternal Complications, and Severe Illness Among US Delivery Hospitalizations With and Without a Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Diagnosis. *Clinical Infectious Diseases*. Published online 2021. doi:10.1093/cid/ciab344
38. DSOGs link-samling om COVID-19 og graviditet. www.dsog.dk/covid19. REF: RCOG and Royal College of Midwives guideline Coronavirus (COVID-19) infection in pregnancy, <https://www.rcog.org.uk/guidance/coronavirus-covid-19-pregnancy-and-women-s-health/coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy/>
39. Dansk Fertilitetselskabs guideline ”Klinisk guideline: Ovarielt hyperstimulationssyndrom (OHSS)”, <https://fertilitetselskab.dk/wp-content/uploads/2018/10/endeligohss-guideline-13032016.pdf>
40. Eichinger S, Evers JLH, Glasier A, et al. Venous thromboembolism in women: A specific reproductive health risk. *Hum Reprod Update*. Published online 2013. doi:10.1093/humupd/dmt028
41. Vanni VS, De Lorenzo R, Privitera L, Canti V, Viganò P, Rovere-Querini P. Safety of fertility treatments in women with systemic autoimmune diseases (SADs). *Expert Opin Drug Saf*. 2019;18(9):841-852. doi:10.1080/14740338.2019.1636964
42. Sacks G, Zhang J. Prednisolone and enoxaparin (clexane) therapy (‘the Bondi protocol’) for repeated IVF failure. *American Journal of Reproductive Immunology*. Published online 2022. doi:10.1111/aji.13616
43. Holt-Kentwell A, Ghosh J, Devall A, Coomarasamy A, Dhillon-Smith RK. Evaluating interventions and adjuncts to optimize pregnancy outcomes in subfertile women: an overview review. *Hum Reprod Update*. Published online 2022. doi:10.1093/humupd/dmac001
44. Zullino S, Clemenza S, Mecacci F, Petraglia F. Low Molecular Weight Heparins (LMWH) and Implications along Pregnancy: a Focus on the Placenta. *Reproductive Sciences*. Published online 2022. doi:10.1007/s43032-021-00678-0

45. Jacobsen AF, Drolsum A, Klow NE, Dahl GF, Qvigstad E, Sandset PM. Deep vein thrombosis after elective cesarean section. *Thromb Res*. Published online 2004. doi:10.1016/j.thromres.2004.03.008
46. Blondon M, Casini A, Hoppe KK, Boehlen F, Righini M, Smith NL. Risks of Venous Thromboembolism After Cesarean Sections: A Meta-Analysis. In: *Chest*. ; 2016. doi:10.1016/j.chest.2016.05.021
47. Raia-Barjat T, Edebiri O, Chauleur C. Venous Thromboembolism Risk Score and Pregnancy. *Front Cardiovasc Med*. Published online 2022. doi:10.3389/fcvm.2022.863612
48. McKerrow Johnson I, Shatzel J, Olson S, Kohl T, Hamilton A, DeLoughery TG. Travel-Associated Venous Thromboembolism. *Wilderness Environ Med*. Published online 2022. doi:10.1016/j.wem.2022.02.004
49. Chandra D, Parisini E, Mozaffarian D. Meta-analysis: Travel and risk for venous thromboembolism. *Ann Intern Med*. Published online 2009. doi:10.7326/0003-4819-151-3-200908040-00129
50. Kuipers S, Venemans A, Middeldorp S, Büller HR, Cannegieter SC, Rosendaal FR. The risk of venous thrombosis after air travel: Contribution of clinical risk factors. *Br J Haematol*. Published online 2014. doi:10.1111/bjh.12724
51. Clarke MJ, Broderick C, Hopewell S, Juszczak E, Eisinga A. Compression stockings for preventing deep vein thrombosis in airline passengers. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Published online 2021. doi:10.1002/14651858.CD004002.pub4
52. Hvas AM, Kampmann P, Nybo M. [Work-up of thrombophilia]. *Ugeskr Laeger*. 2021;183(15).
53. Dargaud Y, Rugeri L, Fleury C, et al. Personalized thromboprophylaxis using a risk score for the management of pregnancies with high risk of thrombosis: a prospective clinical study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. Published online 2017. doi:10.1111/jth.13660
54. Scheres LJJ, Bistervels IM, Middeldorp S. Everything the clinician needs to know about evidence-based anticoagulation in pregnancy. *Blood Rev*. Published online 2019. doi:10.1016/j.blre.2018.08.001
55. Salehi Omran S, Hartman A, Zakai NA, Navi BB. Thrombophilia Testing After Ischemic Stroke: Why, When, and What? *Stroke*. Published online 2021. doi:10.1161/STROKEAHA.120.032360
56. Pahus SH, Hansen AT, Hvas AM. Thrombophilia testing in young patients with ischemic stroke. *Thromb Res*. 2016;137:108-112. doi:10.1016/j.thromres.2015.11.006
57. DSTHs ”Retningslinje om udredning for trombofili”; https://dsth.dk/pdf/Trombofiliretningslinje_Maj_2020_Web.pdf
58. Larsen TB, Lassen JF, Brandslund I, Byriel L, Petersen GB, Nørgaard-Pedersen B. The Arg506Gln mutation (FV Leiden) among a cohort of 4188 unselected Danish newborns. *Thromb Res*. Published online 1998. doi:10.1016/S0049-3848(98)00010-3
59. Bertina RM, Koeleman BPC, Koster T, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature*. Published online 1994. doi:10.1038/369064a0
60. 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*. Published online 1996. doi:10.1182/blood.v88.10.3698.bloodjournal88103698
61. Bates SM, Rajasekhar A, Middeldorp S, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: Venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood Adv*. Published online 2018. doi:10.1182/bloodadvances.2018024802
62. Ziakas PD, Poulou LS, Pavlou M, Zintzaras E. Thrombophilia and venous thromboembolism in pregnancy: A meta-analysis of genetic risk. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. Published online 2015. doi:10.1016/j.ejogrb.2015.06.005

63. Gerhardt A, Scharf RE, Greer IA, Zotz RB. Hereditary risk factors for thrombophilia and probability of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. *Blood*. Published online 2016. doi:10.1182/blood-2016-03-703728
64. Croles FN, Nasserinejad K, Duvekot JJ, Kruip MJ, Meijer K, Leebeek FW. Pregnancy, thrombophilia, and the risk of a first venous thrombosis: systematic review and bayesian meta-analysis. *BMJ*. Published online 2017. doi:10.1136/bmj.j4452
65. Green top Guideline 2015: Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. <https://www.rcog.org.uk/media/qejfhcaj/gtg-37a.pdf>
66. Robertson L, Wu O, Langhorne P, et al. Thrombophilia in pregnancy: A systematic review. *Br J Haematol*. Published online 2006. doi:10.1111/j.1365-2141.2005.05847.x
67. Martinelli I, Legnani C, Bucciarelli P, Grandone E, De Stefano V, Mannuccio Mannucci P. Risk of pregnancy-related venous thrombosis in carriers of severe inherited thrombophilia. *Thromb Haemost*. 2001;86(3). doi:10.1055/s-0037-1616134
68. Dizon-Townson D, Miller C, Sibai B, et al. The relationship of the factor V Leiden mutation and pregnancy outcomes for mother and fetus. *Obstetrics and Gynecology*. 2005;106(3). doi:10.1097/01.AOG.0000173986.32528.ca
69. Pabinger I, Thaler J. How I treat patients with hereditary antithrombin deficiency. *Blood*. Published online 2019. doi:10.1182/blood.2019002927
70. Goldenberg NA, Manco-johnson MJ. Protein C deficiency. *Haemophilia*. Published online 2008. doi:10.1111/j.1365-2516.2008.01838.x
71. Dykes AC, Walker ID, McMahan AD, Islam SIAM, 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*. Published online 2001. doi:10.1046/j.1365-2141.2001.02813.x
72. Zwicker JI, Wang TF, DeAngelo DJ, et al. The prevention and management of asparaginase-related venous thromboembolism in adults: Guidance from the SSC on Hemostasis and Malignancy of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. Published online 2020. doi:10.1111/jth.14671
73. Roberts JC, von Drygalski A, Zhou JY, Rodgers GM, Ansteatt K, Tarantino MD. Five Challenging Cases of Hereditary Antithrombin Deficiency Characterized by Thrombosis or Complicated Pregnancy. *J Blood Med*. Published online 2022. doi:10.2147/JBM.S365996
74. Kobayashi T, Sugiura K, Ojima T, Hirai K, Morishita E. Peripartum management of hereditary thrombophilia: results of primary surveillance in Japan. *Int J Hematol*. Published online 2022. doi:10.1007/s12185-022-03354-4
75. Shelly Rainforth Collins PharmD,BCGP, in Gahart's 2022 Intravenous medications, 2022; <https://www.sciencedirect.com/topics/pharmacology-toxicology-and-pharmaceutical-science/antithrombin-iii>
76. Roeters Van Lennep JE, Meijer E, Klumper FJCM, Middeldorp JM, Bloemenkamp KWM, Middeldorp S. Prophylaxis with low-dose low molecular weight heparin during pregnancy and the puerperium: Is it effective? Reply to a rebuttal. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. Published online 2011. doi:10.1111/j.1538-7836.2011.04299.x
77. Hansen AT, Andreasen BH, Salvig JD, Hvas AM. Changes in fibrin D-dimer, fibrinogen, and protein S during pregnancy. *Scand J Clin Lab Invest*. Published online 2011. doi:10.3109/00365513.2010.545432
78. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. Published online 2006. doi:10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
79. Knight JS, Branch DW, Ortel TL. Antiphospholipid syndrome: advances in diagnosis, pathogenesis, and management. *BMJ*. Published online 2023. doi:10.1136/bmj-2021-069717

80. Devreese KMJ, de Groot PG, de Laat B, et al. Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection and interpretation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. Published online 2020. doi:10.1111/jth.15047
81. Barbhaiya M, Zuily S, Ahmadzadeh Y, et al. Development of a New International Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria Phase I/II Report: Generation and Reduction of Candidate Criteria. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021;73(10). doi:10.1002/acr.24520
82. Garcia D, Erkan D. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. *New England Journal of Medicine*. Published online 2018. doi:10.1056/nejmra1705454
83. Petri M. Improvements in diagnosis and risk assessment of primary and secondary antiphospholipid syndrome. *Hematology (United States)*. Published online 2019. doi:10.1182/hematology.2019000046
84. Kelchtermans H, Pelkmans L, de Laat B, Devreese KM. IgG/IgM antiphospholipid antibodies present in the classification criteria for the antiphospholipid syndrome: a critical review of their association with thrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. Published online 2016. doi:10.1111/jth.13379
85. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis and Rheumatology*. Published online 2020. doi:10.1002/art.41191
86. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis*. Published online 2019. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215213
87. Limper M, de Leeuw K, Lely AT, et al. Diagnosing and treating antiphospholipid syndrome: A consensus paper. *Netherlands Journal of Medicine*. Published online 2019.
88. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Anunciación-Llunell A, Marques-Soares J, Pardos-Gea J, Miró-Mur F. Pathogenesis, Diagnosis and Management of Obstetric Antiphospholipid Syndrome: A Comprehensive Review. *J Clin Med*. Published online 2022. doi:10.3390/jcm11030675
89. Roberge S, Bujold E, Nicolaidis KH. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. Published online 2018. doi:10.1016/j.ajog.2017.11.561
90. Porter TF, Gyamfi-Bannerman C, Manuck T. ACOG COMMITTEE OPINION Number 743 Low-Dose Aspirin Use during Pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*. Published online 2018. doi:10.1097/AOG.0000000000002708
91. Wang Y, Guo X, Obore N, Ding H, Wu C, Yu H. Aspirin for the prevention of preeclampsia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies. *Front Cardiovasc Med*. Published online 2022. doi:10.3389/fcvm.2022.936560
92. DSOG guideline "Acetylsalicylsyre i graviditeten.
<https://static1.squarespace.com/static/5467abcce4b056d72594db79/t/631a45b6ebace45e11ec2273/1662666169631/AcetylsalicylsyreGuidelineFinal+.pdf>
93. Gerde M, Ibarra E, Mac Kenzie R, et al. The impact of hydroxychloroquine on obstetric outcomes in refractory obstetric antiphospholipid syndrome. *Thromb Res*. Published online 2021. doi:10.1016/j.thromres.2021.08.004
94. Timp JF, Lijfering WM, Flinterman LE, et al. Predictive value of factor VIII levels for recurrent venous thrombosis: Results from the MEGA follow-up study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. Published online 2015. doi:10.1111/jth.13113

95. Gkana A, Papadopoulou A, Mermiri M, et al. Contemporary Biomarkers in Pulmonary Embolism Diagnosis: Moving beyond D-Dimers. *J Pers Med*. Published online 2022. doi:10.3390/jpm12101604
96. Arachchillage DJ, Mackillop L, Chandratheva A, Motawani J, MacCallum P, Laffan M. Thrombophilia testing: A British Society for Haematology guideline. *Br J Haematol*. Published online 2022. doi:10.1111/bjh.18239
97. Lockwood: Inherited Thrombophilias in pregnancy Up-to-date accessed 30.07.2023.
98. L'Acqua C, Hod E. New perspectives on the thrombotic complications of haemolysis. *Br J Haematol*. Published online 2015. doi:10.1111/bjh.13183
99. Jäger U, Barcellini W, Broome CM, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. *Blood Rev*. Published online 2020. doi:10.1016/j.blre.2019.100648
100. Hill QA, Stamps R, Massey E, Grainger JD, Provan D, Hill A. The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol*. Published online 2017. doi:10.1111/bjh.14478
101. Capecchi M, Ciavarella A, Artoni A, Abbattista M, Martinelli I. Thrombotic complications in patients with immune-mediated hemolysis. *J Clin Med*. Published online 2021. doi:10.3390/jcm10081764
102. Roumi JE, Moukhadder HM, Graziadei G, Pennisi M, Cappellini MD, Taher AT. Pregnancy in β -thalassemia intermedia at two tertiary care centers in Lebanon and Italy: A follow-up report on fetal and maternal outcomes. *Am J Hematol*. Published online 2017. doi:10.1002/ajh.24690
103. Taher AT, Iolascon A, Matar CF, et al. Recommendations for Pregnancy in Rare Inherited Anemias. *Hemasphere*. Published online 2020. doi:10.1097/hs9.0000000000000446
104. Oteng-Ntim E, Ayensah B, Knight M, Howard J. Pregnancy outcome in patients with sickle cell disease in the UK - a national cohort study comparing sickle cell anaemia (HbSS) with HbSC disease. *Br J Haematol*. Published online 2015. doi:10.1111/bjh.13270
105. Shet AS, Wun T. How I diagnose and treat venous thromboembolism in sickle cell disease. *Blood*. Published online 2018. doi:10.1182/blood-2018-03-822593
106. Weitz JI, Haas S, Ageno W, et al. Cancer associated thrombosis in everyday practice: perspectives from GARFIELD-VTE. *J Thromb Thrombolysis*. Published online 2020. doi:10.1007/s11239-020-02180-x
107. Greiber IK, Mikkelsen AP, Karlsen MA, et al. Cancer in pregnancy increases the risk of venous thromboembolism: a nationwide cohort study. *BJOG*. Published online 2021. doi:10.1111/1471-0528.16627
108. Hase EA, de Barros VIPVL, Igai AMK, Francisco RPV, Zugaib M. Risk assessment of venous thromboembolism and thromboprophylaxis in pregnant women hospitalized with cancer: Preliminary results from a risk score. *Clinics*. Published online 2018. doi:10.6061/CLINICS/2018/E368
109. DSTH rapport: Cancer og venøs tromboembolisme. https://www.dsth.dk/pdf/CAT_2020.pdf
110. Bistervels IM, Buchmüller A, Wiegers HMG, et al. Intermediate-dose versus low-dose low-molecular-weight heparin in pregnant and post-partum women with a history of venous thromboembolism (Highlow study): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *The Lancet*. Published online 2022. doi:10.1016/S0140-6736(22)02128-6
111. Skeith L, Rodger M. Anticoagulants to prevent recurrent placenta-mediated pregnancy complications: Is it time to put the needles away? *Thromb Res*. Published online 2017. doi:10.1016/S0049-3848(17)30065-8
112. Greer IA, Aharon A, Brenner B, Gris JC. Coagulation and placenta-mediated complications. *Rambam Maimonides Med J*. 2014;5(4):e0034. doi:10.5041/RMMJ.10168

113. Kupferminc MJ, Eldor A, Steinman N, et al. Increased Frequency of Genetic Thrombophilia in Women with Complications of Pregnancy. *New England Journal of Medicine*. Published online 1999. doi:10.1056/nejm199901073400102
114. Fernández Arias M, Mazarico E, Gonzalez A, et al. Genetic risk assessment of thrombophilia in patients with adverse obstetric outcomes. *PLoS One*. Published online 2019. doi:10.1371/journal.pone.0211114
115. Greer IA. Low-molecular-weight heparin for pregnancy complications. *Lancet*. 2016;388(10060):2570-2572. doi:10.1016/S0140-6736(16)31328-9
116. Aslan K, Kasapoglu I, Cinar C, Cakir C, Avci B, Uncu G. Low Molecular Weight Heparin-Aspirin-Prednisolone Combination Does Not Increase the Live Birth Rate in Recurrent Implantation Failure: A Retrospective Cohort Study. *Reprod Sci*. Published online May 30, 2023. doi:10.1007/s43032-023-01233-9
117. Quenby S, Booth K, Hiller L, et al. Heparin for women with recurrent miscarriage and inherited thrombophilia (ALIFE2): an international open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2023;402(10395):54-61. doi:10.1016/S0140-6736(23)00693-1
118. Saccone G, Berghella V, Maruotti GM, et al. Antiphospholipid antibody profile based obstetric outcomes of primary antiphospholipid syndrome: the PREGNANTS study. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. ; 2017. doi:10.1016/j.ajog.2017.01.026
119. Bouvier S, Cochery-Nouvellon E, Lavigne-Lissalde G et al. Comparative incidence of pregnancy outcomes in treated obstetric antiphospholipid syndrome: the NOH-APS observational study. *Blood*. Published online 2014. Doi:10.1182/blood.2013-08-522623
120. Arslan E, Branch DW. Antiphospholipid syndrome: Diagnosis and management in the obstetric patient. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. Published online 2020. doi:10.1016/j.bpobgyn.2019.10.001
121. Erton ZB, Sevim E, De Jesús GR, et al. Pregnancy outcomes in antiphospholipid antibody positive patients: prospective results from the AntiPhospholipid Syndrome Alliance for Clinical Trials and InternatiOnal Networking (APS ACTION) Clinical Database and Repository (' Registry'). *Lupus Sci Med*. Published online 2022. doi:10.1136/lupus-2021-000633
122. Agersnap I, Nissen PH, Hvas AM. The Role of Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 (PAI-1) in Placenta-Mediated Pregnancy Complications: A Systematic Review. *Semin Thromb Hemost*. 2022;48(5):607-624. doi:10.1055/s-0041-1742082
123. 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*. Published online 2005. doi:10.1182/blood-2005-02-0626
124. Fossler MJ, Barrett JS, Hainer JW, et al. Pharmacodynamics of intravenous and subcutaneous tinzaparin and heparin in healthy volunteers. *American Journal of Health-System Pharmacy*. Published online 2001. doi:10.1093/ajhp/58.17.1614
125. Flessa HC, Kapstrom AB, Glueck HI, Will JJ. Placental transport of heparin. *Am J Obstet Gynecol*. Published online 1965. doi:10.1016/0002-9378(65)90518-1
126. Clark NP, Delate T, Witt DM, Parker S, McDuffie R. A descriptive evaluation of unfractionated heparin use during pregnancy. *J Thromb Thrombolysis*. Published online 2009. doi:10.1007/s11239-008-0207-0
127. Lu E, Shatzel JJ, Salati J, Deloughery TG. The Safety of Low-Molecular-Weight Heparin during and after Pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*. Published online 2017. doi:10.1097/OGX.0000000000000505
128. Richter C, Sitzmann J, Lang P, Weitzel H, Huch A, Huch R. Excretion of low molecular weight heparin in human milk. *Br J Clin Pharmacol*. Published online 2001. doi:10.1046/j.0306-5251.2001.01517.x

129. DSTH rapport: “Perioperativ regulering af antitrombotisk behandling”. DSTH 2016. https://dsth.dk/pdf/PRAB_2016_WEB.pdf
130. Babin JL, Traylor KL, Witt DM. Laboratory Monitoring of Low-Molecular-Weight Heparin and Fondaparinux. *Semin Thromb Hemost.* 2017;43(3). doi:10.1055/s-0036-1581129
131. McDonnell BP, Glennon K, McTiernan A, et al. Adjustment of therapeutic LMWH to achieve specific target anti-FXa activity does not affect outcomes in pregnant patients with venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2017;43(1):105-111. doi:10.1007/s11239-016-1409-5
132. Bates SM, Rajasekhar A, Middeldorp S, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood Adv.* 2018;2(22):3317-3359. doi:10.1182/bloodadvances.2018024802
133. Kjaergaard AB, Fuglsang J, Hvas AM. Anti-Xa Monitoring of Low-Molecular-Weight Heparin during Pregnancy: A Systematic Review. *Semin Thromb Hemost.* 2021;47(7). doi:10.1055/s-0041-1726374
134. Simard C, Malhamé I, Skeith L, Carson MP, Rey E, Tagalakis V. Management of anticoagulation in pregnant women with venous thromboembolism: An international survey of clinical practice. *Thromb Res.* 2022;210. doi:10.1016/j.thromres.2021.12.016
135. Kjaergaard AB, Fuglsang J, Hvas AM. Anti-Xa Monitoring of Low-Molecular-Weight Heparin during Pregnancy: A Systematic Review. *Semin Thromb Hemost.* Published online 2021. doi:10.1055/s-0041-1726374
136. McDonnell BP, Glennon K, McTiernan A, et al. Adjustment of therapeutic LMWH to achieve specific target anti-FXa activity does not affect outcomes in pregnant patients with venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* Published online 2017. doi:10.1007/s11239-016-1409-5
137. Montalescot G, Polle V, Collet JP, et al. Low molecular weight heparin after mechanical heart valve replacement. *Circulation.* Published online 2000. doi:10.1161/01.CIR.101.10.1083
138. 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. *American Journal of Cardiology.* Published online 2004. doi:10.1016/j.amjcard.2003.09.054
139. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J.* Published online 2018. doi:10.1093/eurheartj/ehy340
140. Martel N, Lee J, Wells PS. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: A meta-analysis. *Blood.* Published online 2005. doi:10.1182/blood-2005-04-1546
141. Prandoni P, Siragusa S, Girolami B, Fabris F. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in medical patients treated with low-molecular-weight heparin: A prospective cohort study. *Blood.* Published online 2005. doi:10.1182/blood-2005-03-0912
142. Fausett MB, Vogtlander M, Lee RM, et al. Heparin-induced thrombocytopenia is rare in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* Published online 2001. doi:10.1067/mob.2001.114690
143. Pishko AM, Marshall AL. Thrombocytopenia in pregnancy. *Hematology (United States).* Published online 2022. doi:10.1182/hematology.2022000375
144. Park YH. Diagnosis and management of thrombocytopenia in pregnancy. *Blood Res.* Published online 2022. doi:10.5045/br.2022.2022068
145. Schaefer C, Hannemann D, Meister R, et al. Vitamin K antagonists and pregnancy outcome. A multi-centre prospective study. *Thromb Haemost.* Published online 2006. doi:10.1160/TH06-02-0108

146. Chan WS, Anand S, Ginsberg JS. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: A systematic review of the literature. *Arch Intern Med*. Published online 2000. doi:10.1001/archinte.160.2.191
147. Hall JG, Pauli RM, Wilson KM. Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. *Am J Med*. Published online 1980. doi:10.1016/0002-9343(80)90181-3
148. 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. *Journal of Heart Valve Disease*. Published online 2008.
149. Lécuru F, Desnos M, Taurelle R. Anticoagulant therapy in pregnancy: Report of 54 cases. *Acta Obstet Gynecol Scand*. Published online 1996. doi:10.3109/00016349609047090
150. McLintock C, McCowan LME, North RA. Maternal complications and pregnancy outcome in women with mechanical prosthetic heart valves treated with enoxaparin. *BJOG*. Published online 2009. doi:10.1111/j.1471-0528.2009.02299.x
151. Gohlke-bärwolf C, Acar J, Oakley C, et al. Guidelines for prevention of thromboembolic events in valvular heart disease. *Eur Heart J*. Published online 1995. doi:10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a060739
152. Steinberg ZL, Dominguez-Islas CP, Otto CM, Stout KK, Krieger E V. Maternal and Fetal Outcomes of Anticoagulation in Pregnant Women With Mechanical Heart Valves. *J Am Coll Cardiol*. Published online 2017. doi:10.1016/j.jacc.2017.03.605
153. Pattacini C, Tagliaferri A, Manotti C. Awareness of teratogenic effect of oral anticoagulants in fertile women. *Thromb Haemost*. Published online 2002. doi:10.1055/s-0037-1613180
154. 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*. Published online 1995. doi:10.1093/clinchem/41.3.444
155. Lassen JF, Kjeldsen J, Antonsen S, Petersen PH, Brandslund I. Interpretation of serial measurements of international normalized ratio for prothrombin times in monitoring oral anticoagulant therapy. *Clin Chem*. Published online 1995. doi:10.1093/clinchem/41.8.1171
156. 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;43(11):2175-2182.
157. Kozer E, Nikfar S, Costei A, Boskovic R, Nulman I, Koren G. Aspirin consumption during the first trimester of pregnancy and congenital anomalies: A meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. Published online 2002. doi:10.1067/mob.2002.127376
158. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Published online 2007. doi:10.1002/14651858.CD004659.pub2
159. 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*. Published online 2003. doi:10.1002/bdrb.10002
160. Duley L, Meher S, Hunter KE, Seidler AL, Askie LM. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Published online 2019. doi:10.1002/14651858.CD004659.pub3
161. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *New England Journal of Medicine*. Published online 2017. doi:10.1056/nejmoa1704559
162. Dempfle CEH. Minor Transplacental Passage of Fondaparinux in Vivo. *New England Journal of Medicine*. Published online 2004. doi:10.1056/nejm200404293501825

163. Nagler M, Haslauer M, Wuillemin WA. Fondaparinux - Data on efficacy and safety in special situations. *Thromb Res*. Published online 2012. doi:10.1016/j.thromres.2011.10.037
164. De Carolis S, Di Pasquo E, Rossi E, et al. Fondaparinux in pregnancy: Could it be a safe option? A review of the literature. *Thromb Res*. Published online 2015. doi:10.1016/j.thromres.2015.04.001
165. Dempfle CE, Koscielny J, Lindhoff-Last E, et al. Fondaparinux Pre-, Peri-, and/or Postpartum for the Prophylaxis/Treatment of Venous Thromboembolism (FondaPPP). *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. Published online 2021. doi:10.1177/10760296211014575
166. Bukhari S, Fatima S, Barakat AF, Fogerty AE, Weinberg I, Elgendy IY. Venous thromboembolism during pregnancy and postpartum period. *Eur J Intern Med*. Published online 2022. doi:10.1016/j.ejim.2021.12.013
167. Dabigatran: EMA; Summary of product characteristics; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pradaxa-epar-product-information_en.pdf. Ref. Rivaroxiban: Ema Summary of product characteristics. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xarelto-epar-product-information_en.pdf
168. Beyer-Westendorf J, Michalski F, Tittl L, et al. Pregnancy outcome in patients exposed to direct oral anticoagulants - and the challenge of event reporting. *Thromb Haemost*. Published online 2016. doi:10.1160/TH16-04-0305
169. Cohen H, Arachchilage DR, Middeldorp S, Beyer-Westendorf J, Abdul-Kadir R. Management of direct oral anticoagulants in women of childbearing potential: guidance from the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. Published online 2016. doi:10.1111/jth.13366
170. Daei M, Khalili H, Heidari Z. Direct oral anticoagulant safety during breastfeeding: a narrative review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021;77(10):1465-1471. doi:10.1007/s00228-021-03154-5
171. Appelen D, van Loo E, Prins MH, Neumann MHAM, Kolbach DN. Compression therapy for prevention of post-thrombotic syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Published online 2017. doi:10.1002/14651858.CD004174.pub3
172. Prandoni P, Noventa F, Quintavalla R, et al. Thigh-length versus below-knee compression elastic stockings for prevention of the postthrombotic syndrome in patients with proximal-venous thrombosis: A randomized trial. *Blood*. Published online 2012. doi:10.1182/blood-2011-11-391961
173. Yang X, Zhang X, Yin M, Wang R, Lu X, Ye K. Elastic compression stockings to prevent post-thrombotic syndrome in proximal deep venous thrombosis patients without thrombus removal. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. Published online 2022. doi:10.1016/j.jvsv.2021.06.023
174. Hill J, Treasure T. Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital: Summary of the NICE guideline. *Heart*. Published online 2010. doi:10.1136/hrt.2010.198275
175. Bhutia S, Wong PF. Once versus twice daily low molecular weight heparin for the initial treatment of venous thromboembolism. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Published online 2013. doi:10.1002/14651858.CD003074.pub3
176. Turrentine MA, Braems G, Ramirez MM. Use of thrombolytics for the treatment of thromboembolic disease during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*. Published online 1995. doi:10.1097/00006254-199507000-00020
177. Sousa Gomes M, Guimarães M, Montenegro N. Thrombolysis in pregnancy: a literature review. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. Published online 2019. doi:10.1080/14767058.2018.1434141
178. Gartman EJ. The use of thrombolytic therapy in pregnancy. *Obstet Med*. Published online 2013. doi:10.1177/1753495X13488771
179. Ali MR, Salim Hossain M, Islam MA, et al. Aspect of thrombolytic therapy: A review. *Scientific World Journal*. Published online 2014. doi:10.1155/2014/586510

180. Bloom AI, Farkas A, Kalish Y, Elchalal U, Spectre G. Pharmacomechanical catheter-directed thrombolysis for pregnancy-related iliofemoral deep vein thrombosis. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. Published online 2015. doi:10.1016/j.jvir.2015.03.001
181. Mastoris I, Kokkinidis DG, Bikakis I, et al. Catheter-directed thrombolysis vs. anticoagulation for the prevention and treatment of post-thrombotic syndrome in deep vein thrombosis: An updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Phlebology*. Published online 2019. doi:10.1177/0268355519835618
182. Blanco-Molina A, Trujillo-Santos J, Criado J, et al. Venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost*. Published online 2007. doi:10.1160/TH06-11-0650
183. Maughan BC, Marin M, Han J, et al. Venous Thromboembolism During Pregnancy and the Postpartum Period: Risk Factors, Diagnostic Testing, and Treatment. *Obstet Gynecol Surv*. Published online 2022. doi:10.1097/OGX.0000000000001043
184. Kevane B, Donnelly J, D'Alton M, Cooley S, Preston RJS, Áinle FN. Risk factors for pregnancy-associated venous thromboembolism: A review. *J Perinat Med*. Published online 2014. doi:10.1515/jpm-2013-0207
185. Ginsberg JS, Brill-Edwards P, Burrows RF, et al. Venous thrombosis during pregnancy: Leg and trimester of presentation. *Thromb Haemost*. Published online 1992. doi:10.1055/s-0038-1648485
186. Ray JG, Chan WS. Deep vein thrombosis during pregnancy and the puerperium: A meta-analysis of the period of risk and the leg of presentation. *Obstet Gynecol Surv*. Published online 1999. doi:10.1097/00006254-199904000-00023
187. James AH, Tapson VF, Goldhaber SZ. Thrombosis during pregnancy and the postpartum period. *Am J Obstet Gynecol*. Published online 2005. doi:10.1016/j.ajog.2004.11.037
188. Goldhaber SZ, Tapson VF. A prospective registry of 5,451 patients with ultrasound-confirmed deep vein thrombosis. *American Journal of Cardiology*. Published online 2004. doi:10.1016/j.amjcard.2003.09.057
189. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton III LJ. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study [corrected] [published erratum appears in ANN INTERN MED 2006 Mar 21;144(6):460]. *Ann Intern Med*. Published online 2005.
190. Chan WS, Lee A, Spencer FA, et al. Predicting deep venous thrombosis in pregnancy: Out in "LEFT" field? *Ann Intern Med*. Published online 2009. doi:10.7326/0003-4819-151-2-200907210-00004
191. Wiegers HMG, Middeldorp S. Contemporary best practice in the management of pulmonary embolism during pregnancy. *Ther Adv Respir Dis*. Published online 2020. doi:10.1177/1753466620914222
192. Konstantinides S V., Meyer G. The 2019 ESC Guidelines on the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism. *Eur Heart J*. Published online 2019. doi:10.1093/eurheartj/ehz726
193. Chan WS, Ray JG, Murray S, Coady GE, Coates G, Ginsberg JS. Suspected Pulmonary Embolism in Pregnancy. *Arch Intern Med*. Published online 2002. doi:10.1001/archinte.162.10.1170
194. Robert-Ebadi H, Moumneh T, Le Gal G, Righini M. Diagnosis of Pulmonary Embolism during Pregnancy. *Diagnostics*. Published online 2022. doi:10.3390/diagnostics12081875
195. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: The ADJUST-PE study. *JAMA*. Published online 2014. doi:10.1001/jama.2014.2135
196. van der Hulle T, Cheung WY, Kooij S, et al. Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study. *The Lancet*. Published online 2017. doi:10.1016/S0140-6736(17)30885-1

197. Righini M, Robert-Ebadi H, Elias A, et al. Diagnosis of pulmonary embolism during pregnancy a multicenter prospective management outcome study. *Ann Intern Med*. Published online 2018. doi:10.7326/M18-1670
198. van der Pol LM, Tromeur C, Bistervels IM, Ni Ainle F, van Bemmel T, Bertoletti L. Pregnancy-Adapted YEARS Algorithm for Diagnosis of Suspected Pulmonary Embolism. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. Published online 2019. doi:10.1016/j.jvsv.2019.06.004
199. Langlois E, Cusson-Dufour C, Moumneh T, et al. Could the YEARS algorithm be used to exclude pulmonary embolism during pregnancy? Data from the CT-PE-pregnancy study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. Published online 2019. doi:10.1111/jth.14483
200. Mehdipoor G, Bikdeli B, Prince MR. Diagnosis of Suspected Pulmonary Embolism in Pregnancy. *N Engl J Med*. 2019;380(25):e49. doi:10.1056/NEJMc1905283
201. Dansk Cardiologisk Selskab, NBV: Lungeemboli og dyb Venetrombose. <https://nbv.cardio.dk/lungeemboli>
202. Chopard R, Albertsen IE, Piazza G. Diagnosis and Treatment of Lower Extremity Venous Thromboembolism: A Review. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. Published online 2020. doi:10.1001/jama.2020.17272
203. Kearsley R, Stocks G. Venous thromboembolism in pregnancy—diagnosis, management, and treatment. *BJA Educ*. Published online 2021. doi:10.1016/j.bjae.2020.10.003
204. Szecsi PB, Jørgensen M, Klajnbard A, Andersen MR, Colov NP, Stender S. Haemostatic reference intervals in pregnancy. *Thromb Haemost*. 2010;103(4):718-727. doi:10.1160/TH09-10-0704
205. Tosetto A, Testa S, Martinelli I, et al. External validation of the DASH prediction rule: a retrospective cohort study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. Published online 2017. doi:10.1111/jth.13781
206. Chan WS, Lee A, Spencer FA, et al. D-dimer testing in pregnant patients: Towards determining the next “level” in the diagnosis of deep vein thrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. Published online 2010. doi:10.1111/j.1538-7836.2010.03783.x
207. Bellesini M, Robert-Ebadi H, Combescure C, Dedionigi C, Le Gal G, Righini M. D-dimer to rule out venous thromboembolism during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. Published online 2021. doi:10.1111/jth.15432
208. Kalaitzopoulos DR, Panagopoulos A, Samant S, et al. Management of venous thromboembolism in pregnancy. *Thromb Res*. Published online 2022. doi:10.1016/j.thromres.2022.02.002
209. Kearon C, Julian JA, Newman TE, Ginsberg JS. Noninvasive diagnosis of deep venous thrombosis. McMaster Diagnostic Imaging Practice Guidelines Initiative. *Ann Intern Med*. Published online 1998.
210. Palmgren J, Kirkinen P. Venous circulation in the maternal lower limb: A Doppler study with the Valsalva maneuver. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. Published online 1996. doi:10.1046/j.1469-0705.1996.08020093.x
211. Fraser DGW, 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*. Published online 2002. doi:10.7326/0003-4819-136-2-200201150-00006
212. Torkzad MR, Bremme K, Hellgren M, et al. Magnetic resonance imaging and ultrasonography in diagnosis of pelvic vein thrombosis during pregnancy. *Thromb Res*. Published online 2010. doi:10.1016/j.thromres.2010.05.011
213. Patel H, Sun H, Hussain AN, Vakde T. Advances in the diagnosis of venous thromboembolism: A literature review. *Diagnostics*. Published online 2020. doi:10.3390/diagnostics10060365
214. Lanska DJ, Kryscio RJ. Risk factors for peripartum and postpartum stroke and intracranial venous thrombosis. *Stroke*. Published online 2000. doi:10.1161/01.STR.31.6.1274

215. Cantu-Brito C, Arauz A, Aburto Y, Barinagarrementeria F, Ruiz-Sandoval JL, Baizabal-Carvallo JF. Cerebrovascular complications during pregnancy and postpartum: Clinical and prognosis observations in 240 Hispanic women. *Eur J Neurol*. Published online 2011. doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03259.x
216. Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD, et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. Published online 2011. doi:10.1161/STR.0b013e31820a8364
217. Fink JN, McAuley DL. Cerebral venous sinus thrombosis: A diagnostic challenge. *Intern Med J*. Published online 2001. doi:10.1046/j.1445-5994.2001.00097.x
218. Wieseler KM, Bhargava P, Kanal KM, Vaidya S, Stewart BK, Dighe MK. Imaging in pregnant patients: Examination appropriateness. *Radiographics*. Published online 2010. doi:10.1148/rg.305105034
219. Metwally M, Ledger WL. Long-term complications of assisted reproductive technologies. *Hum Fertil*. Published online 2011. doi:10.3109/14647273.2011.580550
220. Brown CE, Stettler RW, Twickler D, Cunningham FG. Puerperal septic pelvic thrombophlebitis: Incidence and response to heparin therapy. *Am J Obstet Gynecol*. Published online 1999. doi:10.1016/S0002-9378(99)70450-3
221. Salomon O, Dulitzky M, Apter S. New observations in postpartum ovarian vein thrombosis: Experience of single center. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*. Published online 2010. doi:10.1097/MBC.0b013e32832f2ada
222. Dunnihoo DR, Gallaspy JW, Wise RB, Otterson WN. Postpartum ovarian vein thrombophlebitis: A review. *Obstet Gynecol Surv*. Published online 1991. doi:10.1097/00006254-199107000-00002
223. Plastini T, Henry D, Dunleavy K. Ovarian vein thrombus: To treat or not to treat? *Blood Adv*. Published online 2017. doi:10.1182/bloodadvances.2017006577
224. Ostergaard S, Hvas AM, Medrud L, Fuglsang J. Ovarian vein thrombosis after delivery. *Phlebologie*. Published online 2018. doi:10.12687/phleb2446-5-2018
225. Rottenstreich A, Da'as N, Kleinstern G, Spectre G, Amsalem H, Kalish Y. Pregnancy and non-pregnancy related ovarian vein thrombosis: Clinical course and outcome. *Thromb Res*. Published online 2016. doi:10.1016/j.thromres.2016.09.001
226. Kominiarek MA, Hibbard JU. Postpartum ovarian vein thrombosis: An update. *Obstet Gynecol Surv*. Published online 2006. doi:10.1097/01.ogx.0000216564.53044.f1
227. Nybo J, Nybo M, Hvas AM. Diagnostic work-up and treatment of superficial vein thrombosis. *Ugeskr Laeger*. Published online 2018.
228. Decousus H, Prandoni P, Mismetti P, et al. Fondaparinux for the Treatment of Superficial-Vein Thrombosis in the Legs. *New England Journal of Medicine*. Published online 2010. doi:10.1056/nejmoa0912072
229. Cosmi B. Management of superficial vein thrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. Published online 2015. doi:10.1111/jth.12986
230. Tester J, Rees M, Pascoe D, et al. Diagnostic imaging for suspected pulmonary embolism during pregnancy and postpartum: A comparative radiation dose study. *J Med Imaging Radiat Oncol*. Published online 2022. doi:10.1111/1754-9485.13420
231. Perisinakis K, Seimenis I, Tzedakis A, Damilakis J. Perfusion scintigraphy versus 256-slice CT angiography in pregnant patients suspected of pulmonary embolism: Comparison of radiation risks. *Journal of Nuclear Medicine*. Published online 2014. doi:10.2967/jnumed.114.137968
232. Tromeur C, van der Pol LM, Klok FA, Couturaud F, Huisman M V. Pitfalls in the diagnostic management of pulmonary embolism in pregnancy. *Thromb Res*. Published online 2017. doi:10.1016/S0049-3848(17)30075-0

233. Røntgenstråling under graviditet - Lægehåndbogen på sundhed.dk
234. Region H Sundhedsfagligt Råd, Klinisk fysiologi og nuclearmedicin. side 49-53)
<https://www.regionh.dk/til-fagfolk/Sundhed/Sundhedsfaglige-raad-og-komiteer/Documents/Basisundersøgelser%20i%20klinisk%20fysiologi%20og%20nuclearmedicin%202022.pdf>
235. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW. 2018 ESC guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Kardiol. Pol* 2019;77(3). Doi10.5603/KP.2019.0049
236. Van Hagen IM, Roos-Hesselink JW, Ruys TPE, et al. Pregnancy in Women with a Mechanical Heart Valve. *Circulation*. 2015;132(2). doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015242
237. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al. 2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): endorsed by the Society of Cardiovascular. *Circulation*. 2008;118(15). doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.190748
238. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2022;75(6). doi:10.1016/j.rec.2022.05.006
239. Steinberg ZL, Dominguez-Islas CP, Otto CM, Stout KK, Krieger E V. Maternal and Fetal Outcomes of Anticoagulation in Pregnant Women With Mechanical Heart Valves. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(22). doi:10.1016/j.jacc.2017.03.605
240. U. B, Der ZS Van, V. F. Anticoagulation for mechanical heart valves in patients with and without atrial fibrillation. *Curr Cardiol Rep*. 2010;12(2).
241. Rodger MA, Hague WM, Kingdom J, et al. Antepartum dalteparin versus no antepartum dalteparin for the prevention of pregnancy complications in pregnant women with thrombophilia (TIPPS): A multinational open-label randomised trial. *The Lancet*. 2014;384(9955). doi:10.1016/S0140-6736(14)60793-5
242. Basude S, Hein C, Curtis SL, Clark A, Trinder J. Low-molecular-weight heparin or warfarin for anticoagulation in pregnant women with mechanical heart valves: What are the risks? A retrospective observational study. *BJOG*. 2012;119(8). doi:10.1111/j.1471-0528.2012.03359.x
243. D'Souza R, Ostro J, Shah PS, et al. Anticoagulation for pregnant women with mechanical heart valves: A systematic review and meta-Analysis. *Eur Heart J*. 2017;38(19). doi:10.1093/eurheartj/ehx032
244. McLintock C, McCowan LME, North RA. Maternal complications and pregnancy outcome in women with mechanical prosthetic heart valves treated with enoxaparin. *BJOG*. 2009;116(12). doi:10.1111/j.1471-0528.2009.02299.x
245. Jakobsen C, Larsen JB, Fuglsang J, Hvas AM. Mechanical Heart Valves, Pregnancy, and Bleeding: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Semin Thromb Hemost*. Published online 2022. doi:10.1055/s-0042-1756707
246. Bates SM, Greer A, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy - Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2 SUPPL.). doi:10.1378/chest.11-2300
247. Abildgaard U, Sandset PM, Hammerstrøm J, Gjestvang FT, Tveit A. Management of pregnant women with mechanical heart valve prosthesis: Thromboprophylaxis with Low molecular weight heparin. *Thromb Res*. 2009;124(3). doi:10.1016/j.thromres.2008.12.005

248. Côté-Poirier G, Bettache N, Côté AM, et al. Evaluation of complications in postpartum women receiving therapeutic anticoagulation. *Obstetrics and Gynecology*. 2020;136(2). doi:10.1097/AOG.0000000000003971
249. Hjellström L, Labaf A. Prophylactic doses of low-molecular weight heparin as periprocedural bridging therapy in mechanical heart valve patients. *Thromb Res*. 2018;163. doi:10.1016/j.thromres.2017.09.023
250. Skeith L. Prevention and management of venous thromboembolism in pregnancy: cutting through the practice variation. *Hematology (United States)*. 2021;2021(1). doi:10.1182/hematology.2021000291
251. Breivik H, Bang U, Jalonen J, Vigfússon 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;54(1):16-41. doi:10.1111/j.1399-6576.2009.02089.x
252. Breivik H, Norum H, Fenger-Eriksen C, et al. Reducing risk of spinal haematoma from spinal and epidural pain procedures. *Scand J Pain*. 2018;18(2):129-150. doi:10.1515/sjpain-2018-0041
253. Camargo EC, Singhal AB. Stroke in Pregnancy: A Multidisciplinary Approach. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2021;48(1). doi:10.1016/j.ogc.2020.11.004
254. James AH, Bushnell CD, Jamison MG, Myers ER. Incidence and risk factors for stroke in pregnancy and the puerperium. *Obstetrics and Gynecology*. 2005;106(3). doi:10.1097/01.AOG.0000172428.78411.b0
255. Kittner SJ, Stern BJ, Feeser BR, et al. Pregnancy and the Risk of Stroke. *New England Journal of Medicine*. 1996;335(11). doi:10.1056/nejm199609123351102
256. Zambrano MD, Miller EC. Maternal Stroke: an Update. *Curr Atheroscler Rep*. 2019;21(9). doi:10.1007/s11883-019-0798-2
257. Elgendy IY, Gad MM, Mahmoud AN, Keeley EC, Pepine CJ. Acute Stroke During Pregnancy and Puerperium. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(2). doi:10.1016/j.jacc.2019.10.056
258. Ye W, Luo C, Huang J, Li C, Liu Z, Liu F. Gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *The BMJ*. Published online 2022. doi:10.1136/bmj-2021-067946
259. Hankey GJ, Eikelboom JW, Van Bockxmeer FM, Lofthouse E, Staples N, Baker RI. Inherited thrombophilia in ischemic stroke and its pathogenic subtypes. *Stroke*. 2001;32(8). doi:10.1161/01.STR.32.8.1793
260. Levine SR, Brey RL, Sawaya KL, et al. Recurrent stroke and thrombo-occlusive events in the antiphospholipid syndrome. *Ann Neurol*. 1995;38(1). doi:10.1002/ana.410380119
261. Ros HS, Lichtenstein P, Bellocco R, Petersson G, Cnattingius S. Pulmonary embolism and stroke in relation to pregnancy: How can high-risk women be identified? *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186(2). doi:10.1067/mob.2002.119177
262. Yu Y, Soohoo M, Sørensen HT, Li J, Arah OA. Gestational Diabetes Mellitus and the Risks of Overall and Type-Specific Cardiovascular Diseases: A Population-and Sibling-Matched Cohort Study. *Diabetes Care*. 2022;45(1). doi:10.2337/dc21-1018
263. Xie W, Wang Y, Xiao S, Qiu L, Yu Y, Zhang Z. Association of gestational diabetes mellitus with overall and type specific cardiovascular and cerebrovascular diseases: systematic review and meta-analysis. *The BMJ*. Published online 2022. doi:10.1136/bmj-2022-070244
264. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, et al. 2021 Guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack; A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. Published online 2021. doi:10.1161/STR.0000000000000375

265. O’Riordan MN, Higgins JR. Haemostasis in normal and abnormal pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2003;17(3). doi:10.1016/S1521-6934(03)00019-1
266. Redline RW. Disorders of Placental Circulation and the Fetal Brain. *Clin Perinatol.* 2009;36(3). doi:10.1016/j.clp.2009.06.003
267. Li M, Huang SJ. Innate immunity, coagulation and placenta-related adverse pregnancy outcomes. *Thromb Res.* 2009;124(6). doi:10.1016/j.thromres.2009.07.012
268. Kingdom J, Huppertz B, Seaward G, Kaufmann P. Development of the placental villous tree and its consequences for fetal growth. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology.* 2000;92(1). doi:10.1016/S0301-2115(00)00423-1
269. Whitley GSJ, Cartwright JE. Cellular and Molecular Regulation of Spiral Artery Remodelling: Lessons from the Cardiovascular Field. *Placenta.* 2010;31(6). doi:10.1016/j.placenta.2010.03.002
270. Brosens I, Puttemans P, Benagiano G. Placental bed research: I. The placental bed: from spiral arteries remodeling to the great obstetrical syndromes. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221(5). doi:10.1016/j.ajog.2019.05.044
271. Shmueli A, Mor L, Blickstein O, et al. Placental pathology in pregnancies with late fetal growth restriction and abnormal cerebroplacental ratio. *Placenta.* 2023;138:83-87. doi:10.1016/j.placenta.2023.05.010
272. Kingdom JCP, Drewlo S. Is heparin a placental anticoagulant in high-risk pregnancies? *Blood.* 2011;118(18). doi:10.1182/blood-2011-07-319749
273. Dao V, Rodger M. Anticoagulants to prevent placenta-mediated pregnancy complications: A review of current evidence. *Curr Opin Hematol.* 2009;16(5). doi:10.1097/MOH.0b013e32832ea307
274. 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. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine.* 2012;25(8). doi:10.3109/14767058.2011.643326
275. Gris JC, Chauleur C, Faillie JL, 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;104(4). doi:10.1160/TH10-03-0167
276. Rey E, Garneau P, David M, et al. Dalteparin for the prevention of recurrence of placental-mediated complications of pregnancy in women without thrombophilia: A pilot randomized controlled trial. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2009;7(1). doi:10.1111/j.1538-7836.2008.03230.x
277. Hansen AT, Sandager P, Ramsing M, et al. Tinzaparin for the treatment of foetal growth retardation: An open-labelled randomized clinical trial. *Thromb Res.* 2018;170. doi:10.1016/j.thromres.2018.08.006
278. Cruz-Lemini M, Vázquez JC, Ullmo J, Llubra E. Low-molecular-weight heparin for prevention of preeclampsia and other placenta-mediated complications: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* Published online 2022. doi:10.1016/j.ajog.2020.11.006
279. ashpublications.org/blood/article/140/Supplement%202/LBA-5/493426/Low-Molecular-Weight-Heparin-Versus-Standard
280. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *New England Journal of Medicine.* 2017;377(7). doi:10.1056/nejmoa1704559
281. DSOG Guideline:
<https://static1.squarespace.com/static/5467abcce4b056d72594db79/t/631a45b6ebace45e11ec2273/1662666169631/AcetylsalicylsyreGuidelineFinal+.pdf>
282. Ayala DE, Uceda R, Hermida RC. Chronotherapy with low-dose aspirin for prevention of complications in pregnancy. *Chronobiol Int.* 2013;30(1-2). doi:10.3109/07420528.2012.717455

283. <https://static1.squarespace.com/static/5467abcce4b056d72594db79/t/631a45b6ebace45e11ec2273/1662666169631/AcetylsalicylsyreGuidelineFinal+.pdf>
284. Rodger MA, Gris JC, de Vries JIP, et al. Low-molecular-weight heparin and recurrent placenta-mediated pregnancy complications: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *The Lancet*. 2016;388(10060). doi:10.1016/S0140-6736(16)31139-4
285. Kaandorp S, Di Nisio M, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin or anticoagulants for treating recurrent miscarriage in women without antiphospholipid syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009;(1). doi:10.1002/14651858.CD004734.pub3
286. Facco F, You W, Grobman W. Genetic thrombophilias and intrauterine growth restriction: A meta-analysis. *Obstetrics and Gynecology*. 2009;113(6). doi:10.1097/AOG.0b013e3181a6e96a
287. Skeith L, Rodger M. Anticoagulants to prevent recurrent placenta-mediated pregnancy complications: Is it time to put the needles away? *Thromb Res*. 2017;151. doi:10.1016/S0049-3848(17)30065-8
288. de Jong PG, Kaandorp S, Di Nisio M, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;2014(7). doi:10.1002/14651858.CD004734.pub4
289. Martinelli I, Taioli E, Cetin I, et al. Mutations in Coagulation Factors in Women with Unexplained Late Fetal Loss. *New England Journal of Medicine*. 2000;343(14). doi:10.1056/nejm200010053431405
290. Alfirevic Z, Roberts D, Martlew V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2002;101(1). doi:10.1016/S0301-2115(01)00496-1
291. 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;140(2). doi:10.1111/j.1365-2141.2007.06902.x
292. Said JM, Higgins JR, Moses EK, et al. Inherited thrombophilia polymorphisms and pregnancy outcomes in nulliparous women. *Obstetrics and Gynecology*. 2010;115(1). doi:10.1097/AOG.0b013e3181c68907
293. Lykke JA, Bare LA, Olsen J, et al. Thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: Results from the Danish National Birth Cohort. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2012;10(7). doi:10.1111/j.1538-7836.2012.04773.x
294. Skeith L, Blondon M, Ní Áinle F. Understanding and Preventing Placenta-Mediated Pregnancy Complications. *Hamostaseologie*. 2020;40(3). doi:10.1055/a-1184-8388
295. Brenner B, Papadakis E, Greer IA, Gris JC. Assessment-based management of placenta-mediated pregnancy complications: Pragmatism until a precision medicine approach evolves. *Br J Haematol*. 2023;202(1):18-30. doi:10.1111/bjh.18856
296. Afolabi BB, Lesi FE. Regional versus general anaesthesia for caesarean section. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Published online 2012. doi:10.1002/14651858.cd004350.pub3
297. D'Angelo R, Smiley RM, Riley ET, Segal S. Serious complications related to obstetric anesthesia: The serious complication repository project of the society for obstetric Anesthesia and Perinatology. *Anesthesiology*. 2014;120(6). doi:10.1097/ALN.0000000000000253
298. Baghirzada L, Archer D, Walker A, Balki M. Anesthesia-related adverse events in obstetric patients: a population-based study in Canada. *Canadian Journal of Anesthesia*. 2022;69(1). doi:10.1007/s12630-021-02101-3
299. Leffert LR, Dubois HM, Butwick AJ, Carvalho B, Houle TT, Landau R. Neuraxial anesthesia in obstetric patients receiving thromboprophylaxis with unfractionated or low-molecular-weight

- heparin: A systematic review of spinal epidural hematoma. *Anesth Analg.* 2017;125(1). doi:10.1213/ANE.0000000000002173
300. Sultan AA, Tata LJ, West J, et al. Risk factors for first venous thromboembolism around pregnancy: A population-based cohort study from the United Kingdom. *Blood.* 2013;121(19). doi:10.1182/blood-2012-11-469551
 301. Cuypers V, Van De Velde M, Devroe S. Intracranial subdural haematoma following neuraxial anaesthesia in the obstetric population: A literature review with analysis of 56 reported cases. *Int J Obstet Anesth.* 2016;25. doi:10.1016/j.ijoa.2015.09.003
 302. Leffert L, Butwick A, Carvalho B, et al. The Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology consensus statement on the anesthetic management of pregnant and postpartum women receiving thromboprophylaxis or higher dose anticoagulants. *Anesth Analg.* 2018;126(3). doi:10.1213/ANE.0000000000002530
 303. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: A systematic review of safety and efficacy. *Blood.* 2005;106(2). doi:10.1182/blood-2005-02-0626
 304. Nelson-Piercy C, Powrie R, Borg JY, et al. Tinzaparin use in pregnancy: An international, retrospective study of the safety and efficacy profile. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology.* 2011;159(2). doi:10.1016/j.ejogrb.2011.08.005
 305. Kietabl S, Ferrandis R, Godier A, et al. Regional anaesthesia in patients on antithrombotic drugs: Joint ESAIC/ESRA guidelines. *Eur J Anaesthesiol.* 2022;39(2). doi:10.1097/EJA.0000000000001600
 306. Nivatpumin P, Lertbunnaphong T, Maneewan S, Vittayaprechapon N. Comparison of perioperative outcomes and anesthetic-related complications of morbidly obese and super-obese parturients delivering by cesarean section. *Ann Med.* 2023;55(1). doi:10.1080/07853890.2023.2187877
 307. Gris JC, Guillotin F, Chéa M, Bourguignon C, Bouvier S. The Risk of Thrombosis Around Pregnancy: Where Do We Stand? *Front Cardiovasc Med.* 2022;9. doi:10.3389/fcvm.2022.901869
 308. McLintock C, Brighton T, Chunilal S, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy and the postpartum period. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 2012;52(1). doi:10.1111/j.1479-828X.2011.01361.x
 309. Liu SS, Buvanendran A, Viscusi ER, 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;36(3). doi:10.1097/AAP.0b013e31820d4376
 310. Parvizi J, Viscusi ER, Frank HG, Sharkey PF, Hozack WJ, Rothman RR. Can epidural anesthesia and warfarin be coadministered? *Clin Orthop Relat Res.* 2007;456. doi:10.1097/01.blo.0000246548.25811.2d
 311. DSOG-guideline "CVS og amniocentese"; <https://static1.squarespace.com/static/5d8120d60fe9717b4299a867/t/5dc52aa2c10db84b3c95dae0/1573202598006/guideline-CVS-og-AC-091215.pdf>
 312. Feucht F, Richart P, Trillot N, Ghesquiere L, Garabedian C, Subtil D. Should pregnant women with anticoagulant prophylaxis benefit from scheduled delivery? *Arch Gynecol Obstet.* 2021;303(5). doi:10.1007/s00404-020-05850-6
 313. Hellfritsch M, Hvas AM, Dueholm M, Grove EL, Würtz M. Menorrhagia during oral anticoagulant therapy. *Ugeskr Laeger.* 2020;182(49).
 314. Brekelmans MPA, Scheres LJJ, Bleker SM, et al. Abnormal vaginal bleeding in women with venous thromboembolism treated with apixaban or warfarin. *Thromb Haemost.* 2017;117(4). doi:10.1160/TH16-11-0874

315. Martinelli I, Lensing AWA, Middeldorp S, et al. Recurrent venous thromboembolism and abnormal uterine bleeding with anticoagulant and hormone therapy use. *Blood*. 2016;127(11). doi:10.1182/blood-2015-08-665927