

Riktlinjer för trombosprofylax vid IVF, 130131. Reviderad 20180419

SFOG-riktlinje Hem-ARG, Fert-ARG och Evidens-ARG

Sammanfattning

Incidensen för venös tromboembolism (VTE) under graviditet utan in vitro fertilisering (IVF) är ungefär 1/1000 graviditeter och efter IVF-behandling 2/1000. Risken för tromboembolism (TE) under första trimestern vid IVF graviditet ökar 5-10 gånger, huvudsakligen på grund av en upp till 100-faldigt ökad risk vid ovarieellt överstimuleringsyndrom (OHSS) vid IVF, som resulterat i levande barn. Riskökningen varar hela den första trimestern. Av denna anledning rekommenderas trombosprofylax med normaldosprofylax av lågmolekylärt heparin (LMH) (motsvarande Fragmin 5000 E eller Innohep 4500 E) fram till minst graviditetsvecka 13 vid konstaterad OHSS.

Hos kvinnor med förhöjd risk för tromboemboliska komplikationer, enligt Hem-ARG:s score (Riskscore ≥ 4) bedömda före graviditet, rekommenderas vid IVF trombosprofylax, som då bör påbörjas vid FSH/HMG eller vid östrogenstimulering.

Bakgrund

I Sverige utförs årligen ungefär 19 000 IVF-behandlingar. OHSS ökar risk för både arteriella och venösa tromboser. Trombosprofylax vid graviditet ger efter användande av riskscore och normaldosprofylax en riskreduktion på 85 - 90% (1, 2). Hem-ARG fick 2010 uppdraget av SFOG att ta fram evidensbaserade riktlinjer för trombosprofylax vid IVF. Entydiga riktlinjer hade tidigare saknats. Riktlinjerna har nu reviderats maj 2018. I uppdraget ingår att arbetsmetoden ska rapporteras och att GRADE-systemet (Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation) ska användas.

Riktlinjer

1. Patienter utan kända riskfaktorer för trombos ska vid okomplicerad IVF inte ha trombosprofylax.

GRADE ⊕⊕○○. Stark rekommendation.

2. Patienter med *OHSS och graviditet* ges trombosprofylax till klinisk symtomfrihet och minst till och med graviditetsvecka 12+6.
Om ytterligare riskfaktorer föreligger, ska trombosprofylax fortsätta enligt Hem-ARG:s score (se faktaruta 1-3)
GRADE ⊕⊕⊕○. Stark rekommendation.
3. Hos patienter med OHSS utan bekräftad graviditet avslutas trombosprofylax efter fyra veckor och klinisk symtomfrihet.
GRADE ⊕○○○. Stark rekommendation.
4. Inför IVF-behandling rekommenderas prekonceptionell bedömning av kvinnor med riskfaktorer för tromboembolism (summa riskpoäng ≥ 2, enligt faktaruta 1) för ställningstagande till trombosprofylax under stimulering och graviditet.
GRADE ⊕○○○. Stark rekommendation.
5. Patienter med indikation för trombosprofylax under graviditet påbörjar denna vid start av FSH/HMG- eller behandling med östrogen.
GRADE ⊕⊕○○. Stark rekommendation.
6. Trombosprofylax ges i en individuellt anpassad dos (normaldos eller högdos), särskilt viktigt vid ”mycket hög risk för VTE” (se Faktaruta 1- 3).
GRADE ⊕○○○. Stark rekommendation.
7. Överföring av frysta embryon till kvinnor med riskfaktorer för trombos sker med fördel i naturlig cykel och trombosprofylax startas enligt HEM-ARG:s score (faktaruta 1-3). GRADE ⊕○○○. Stark rekommendation.

Riskpoäng bedöms i faktaruta 1 och summeras till ett riskscore som används för planering av trombosprofylax (faktaruta 2-3) enligt Hem-ARG Rapport 79. Kompressionsstrumpor kan frikostigt rekommenderas.

Faktaruta 1 Riskscore enligt Hem-ARG

Faktaruta 1 Riskpoäng för venös tromboembolism adderas till en riskscore, där riskscore 1 motsvarar 5ggr ökad risk, 2 motsvarar 25ggr ökad risk och 3 motsvarar 125 ggr ökad risk

Riskpoäng 1p	2p	3p	$\geq 4p$ ⁵ Hög risk
Het FV Leiden mut	Prot S brist	Hom FV Leiden	Tidigare VTE
Het protrombin mut	Prot C brist	Hom Protrombin	APS utan VTE
Ålder >40 år	Immobilisering ⁴	Dubbelmutation	(OHSS) ⁶
Övervikt (BMI \geq 30) ¹			
Hereditet för VTE ²			
Inflammatorisk tarmsjukdom			
Hyperhomocysteinemi ³			
Annan större riskfaktor			
Preeklampsi [#]			
Ablatio [#]			
Kejsarsnitt [#]			
Blodtransfusion [#]			

<p><u>Mycket hög risk</u>⁷</p> <p>Kontinuerlig antikoagulantia⁸</p> <p>Antitrombinbrist</p> <p>Upprepade tromboser</p> <p>APS med VTE</p>

Het = Heterozygot, Hom = Homozygot, mut = mutation, VTE = venös tromboembolism,

APS = Antifosfolipidsyndrom, Prot = protein. FV = faktor V

1 BMI vid inskrivning MVC

2 VTE hos 1:a grads släkting < 50 år

3 Homocystein >8 μ mol/L under graviditet

4 Vid gipsbehandling eller strängt sängläge bör korttidsprofylax ges

5 Kvinnor med tidigare VTE eller APS utan VTE får 4 poäng oberoende av andra riskfaktorer

6 OHSS = ovariellt överstimuleringsyndrom hög risk under hela första trimestern

7 Kvinnor i denna grupp klassas som mycket hög risk oberoende av andra riskfaktorer

8 Warfarin, NOAK, LMH, men ej lågdos ASA

Riskfaktor endast post partum

Faktaruta 2. Handlingsplan för trombosprofylax baserat på riskscore i faktaruta 1.

Riskscore = 1	Ingen åtgärd
Riskscore = 2	Postpartum normaldosprofylax LMH minst 7 dagar, samt korttidsprofylax i samband med tillfällig riskfaktor
Riskscore = 3	Postpartum normaldosprofylax LMH minst 6 veckor
Riskscore \geq 4	Antepartum normaldosprofylax LMH från tidig graviditet, samt postpartum minst 6 veckor

LMH; lågmolekylärt heparin

Faktaruta 3. Handlingsplan för trombosprofylax vid mycket hög risk för tromboemboliska komplikationer samt andra specialtillstånd

Tillstånd	Trombosprofylax
Upprepade VTE, pågående oral antikoagulation samt ev. vid sequale efter tidigare TE	Högdos LMH insätts före konception eller så snart graviditet konstaterats och ges minst 6 veckor postpartum eller till återgång av tidigare behandling.
Hereditär antitrombinbrist	Högdos LMH insätts före konception eller så snart graviditet konstaterats och ges därefter enligt individuell behandlingsplan. Antitrombinkoncentrat vid komplikationer/partus.
APS med TE	Högdosprofylax LMH och ASA 75 mg x 1 insätts före konception och ges minst 12 veckor postpartum.
APS utan tidigare TE	Normaldosprofylax LMH + ASA 75 mg x 1 insätts före konception eller så snart graviditet konstaterats och ges minst 12 veckor postpartum.
Ovariellt överstimuleringsyndrom (OHSS)	Normaldosprofylax ges under hela första trimestern och till dess symptom gått i regress.
Hyperhomocysteinemi	Folsyra 1-5 mg/d och/eller vitamin B12 och vitamin B6.

VTE; venös tromboembolism, TE; tromboembolism, LMH; lågmolekylärt heparin, APS; antifosfolipidasyndrom

Individuell behandlingsplan görs alltid inför IVF och graviditet i samråd med koagulationskunnig obstetriker.

Gradering av vetenskaplig evidensstyrkan för riktlinjerna enligt GRADE

Starkt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕⊕⊕). Osannolikt att framtida forskning ändrar uppfattning om effekt.

Måttligt starkt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕⊕○). Sannolikt att framtida forskning kan ha betydelsefull inverkan.

Begränsat vetenskapligt underlag (GRADE

⊕⊕○○). Mycket sannolikt att framtida forskning kan ha betydelsefull inverkan.

Otillräckligt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕○○○). Uppskattade effekter mycket osäkra

Gradering av rekommendationerna enligt GRADE

Rekommendationen kan vara **stark eller svag** och baseras på styrkan i det vetenskapliga underlaget, nytta-risk balans för interventionen samt kostnadsaspekter. (3)

Förkortningar:

APS	antifosfolipidsyndrom
ASA	acetylsalicylsyra
ATE	arteriell tromboembolism
CVL	cerebrovaskulär lesion
DVT	djup ventrombos
GRADE	Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation
LMH	låg molekylärt heparin
OHSS	ovariellt överstimuleringsyndrom (OHSS definierat som behov av intervention och/eller ökad övervakning)
TE	tromboembolism
VTE	venös tromboembolism

Metod

Efter publicering av de första riktlinjerna baserade på sökning från 1 januari 1966 fram till 23 mars 2011, har sökningen utökats fram till 31 december 2016 (4) och därefter ytterligare en gång till 28 mars 2018, varefter riktlinjerna har omarbetats.

Sökning av litteratur efter framtagande av MESH-termer gjordes tillsammans med bibliotekarie på Karolinska universitetssjukhusets fackbibliotek.

Följande MESH termer användes vid sökning: Reproductive techniques, assisted or IVF, egg donation, thromboprophylaxis, thrombosis/thrombos, DVT, VTE, intracranial thrombosis, thrombophilia, coagulation disorder. Dessutom söktermerna thrombosis, thromboembolism, fertilization in vitro. Clinical Queries och Clinical Study Categories genererade inga ytterligare artiklar. Exklusionskriterier var: språk (om ej engelska), djurstudier, laboratoriestudier, singel-case rapporter, fel ämne (radiologi, ultraljud, genetik), ej relevant för frågeställningen (preimplantatorisk, habituella aborter, avsaknad av patienter), reiewartiklar med korsreferens till en artikel (5). I sökningen granskades först abstracts och därefter de utvalda artiklarna i fulltext. De inkluderade artiklarna kvalitetsbedömdes därefter (3). All granskning, kvalitetsbedömning samt dataextraktion utfördes av minst 2 personer oberoende av varandra. Oenighet avseende artiklar och data löstes genom konsensus i gruppen.

Resultat

Vid sökningen fram till december 2016 erhöles 338 artiklar. Vid sökningen 1 januari 2017 till 28 mars 2018 erhöles ytterligare 22 artiklar. Totalt således 360 artiklar varav 21 artiklar inkluderades för noggrann granskning. Artiklar exkluderades på grund av: språk (54), djurstudier (7), laboratoriestudier (19), single-case rapporter (74), ej relevanta för ämnet (166) och översiktsartiklar (19). Därefter återstod 21 artiklar och ytterligare 2 inkluderades via korsreferenser. Av de 23 inkluderade artiklarna var 2 fall-kontrollstudier, 11 kohort-studier, 4 review artiklar med fall serier och 6 studier med fallbeskrivningar av 2 eller fler patienter. Ingen randomiserad kontrollerad studie gällande trombosprofylax vid IVF har hittats.

Tabell 1 visar de inkluderade artiklarna och kvalitetsbedömning av dem enligt SBU. Utifrån detta bedömdes den vetenskapliga kvaliteten som låg, medel eller hög för varje enskild artikel.

1. Risk för TE vid IVF.

Tretton studier avseende VTE vid IVF bedömdes; tre fallserier (6, 7, 8), två reviewer av fallserier (4, 10) samt åtta kohort- och registerstudier (9, 11-17). Se tabell 1.

Arteriell tromboembolism (ATE) är sällsynt och rapporterades i tre fallserier (6, 7, 18) en fall-kontrollserie (19), en prospektiv observationsstudie (9), en retrospektiv kohort (20) samt fyra reviewer av fallserier (4, 5, 10, 21).

Den svenska studien av Rova et al (13) inkluderade 19 194 kvinnor som fött barn efter IVF-behandling, och visar en ökad OR (2,7) för antepartum trombos jämfört med bakgrundsbefolkningen (935 338) under samma tioårsperiod. Den svenska studien visade att kvinnor som fött barn efter IVF med slutenvårdsdiagnos OHSS utgjorde en riskgrupp med en OR 100 för trombos i första trimestern. En systematisk registrering av OHSS fall som enbart fått poliklinisk vård saknades vilket kan innebära en underrapportering av OHSS fall och därmed bidra till den totalt ökade risk för TE som sågs i första trimestern.

Den danska studien av Hansen et al (20) inkluderade 30 884 kvinnor som genomgått 75 141 IVF behandlingar utan uppnådd graviditet. Risken jämfördes med tidigare studier av trombosrisk hos fertil kvinnlig befolkning i Danmark och man fann ingen ökad risk för trombos vid assisterad befruktning. Incidensen i kontrollgruppen i den danska studien påverkades av en skattning av effekten av att en liten grupp inte använde kombinerade p-piller vilket ökar osäkerheten. Villani et al gjorde 2018 en ny analys av 9980 kvinnor som genomgick IVF och fann att risken för VTE var avsevärt lägre vid misslyckad jämfört med lyckad IVF behandling (17).

En svensk studie (15) inkluderande 23498 kvinnor som födde barn efter IVF mellan 1990-2008 visade en total risk för VTE på 0,42%. Kontrollgruppen med 116960 kvinnor som fött barn utan IVF behandling hade en risk på 0,25%. Risken under första trimester var 0,15% och i kontrollgruppen 0,03%. Öppenvårdsdiagnoser ingick inte i registerdata mellan åren 1990-94, medan det under senare tidsperioder utgjorde majoriteten av registrerade fall. IVF behandling som resulterade i missfall, fosterdöd eller maternell död var inte heller inkluderade varför risken kan vara underskattad.

En dansk nationell kohortstudie (14) inkluderade 18934 graviditer efter IVF behandling hos 16314 kvinnor under perioden 1995-2005 registrerade i registret för IVF behandling. Den totala risken för VTE vid IVF i denna studie var $2.25/10000=0,02\%$. Från studiepopulationen exkluderades kvinnor som genomgått IVF behandling med frysta embryon (ICSI) och äggdonation. Kontrollgruppen innehöll alla gravida kvinnor och omfattade även kvinnor som behandlats med IVF och specificerade inte antal missfall. Vid subanalyser räknades antalet IVF gravida från aktuell studie bort från kontrollgruppen. Studiegruppen hade en signifikant högre antal flerbördsgraviditeter och visade även en högre ålder hos kvinnorna. En risk finns för både under och överskattning av risken. Frekvensen av TE efter IVF med eller utan OHSS varierade mellan $0.8 - 25/1000$ jämfört med $0.17 - 2.5/1000$ i bakgrundspopulationen.

Ricci et al (22) såg i en prospektiv kohort inga tromboser trots förekomst av trombofili.

Konklusion

IVF behandling med graviditet ger ökad risk för trombos.

Måttligt starkt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕⊕ ○).

IVF behandling utan graviditet ger inte ökad risk för trombos.

Begränsat vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕○○).

2. Risk för TE vid IVF komplicerad av OHSS.

Fjorton artiklar behandlar TE i relation till OHSS som primärt eller sekundärt utfall se tabell 2. I en blandad retrospektiv kohort av 1948 patienter, där även män inkluderades, med trombos i v jugularis hittades 5 kvinnor med OHSS (12). En registerbaserad kohortstudie med kvinnor som fött barn efter IVF med slutenvårdsdiagnos OHSS (6-7% av IVF gravida) visade en absolut risk för VTE på ca 1,7% första trimestern, vilket innebär en nästan 100 faldig riskökning. En svaghet där är att incidensen OHSS bygger på registerutdrag av slutenvårdsfall varför totala antalet OHSS fall kan vara underskattat (13). I en dansk kohort visade Hansen på en 14-faldigt ökad risk an tromboser antepartum vid OHSS, men

patienten med tidigare VTE var exkluderade (14). En review-artikel visade att incidensen för VTE vid OHSS var 0.08 - 0.11 % (10). Frekvensen tromboser antepartum i övriga artiklar varierade mellan 0.8/1000 till 15/1000 (5-9, 16, 19, 23, 24). ATE visar också en hög förekomst vid OHSS (5, 6, 18).

Konklusion

OHSS innebär ökad risk för trombos vid graviditet efter IVF.

Måttligt starkt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕⊕⊕○).

3. Tidsmässig relation mellan TE och embryotransfer.

Studier av tidsintervall mellan IVF behandling och TE analyserades i nio artiklar. Se tabell 3. Flera av studierna var fallbeskrivningar.

Tidsintervallet mellan IVF behandling (embryotransfer) till VTE varierade mellan 3 - 112 dagar, (medelvärde 10,7 dgr). (5, 10, 13, 16, 24, 25) .

Tiden från ET till VTE var kortare hos kvinnor med OHSS jämfört med kvinnor utan OHSS , medel 18 (3-49) dagar respektive 57 (14- 105) dagar (10). För ATE rapporterades tidsintervall från behandling till ATE varierande mellan 3- 28 dagar (5, 6, 18, 21).

Konklusion Tidsintervallet från embryotransfer var vid VTE upptill 112 dagar och vid ATE upptill 28 dagar.

Svagt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕○○○).

4. Trombosprofylax vid IVF med ökad risk för TE

Enbart en studie hade behandling med trombosprofylax som primärt utfall (26).Två fallserier rapporterade utfall efter trombosprofylax på varierande indikation (16, 24). Reviewartiklarna av Chan 2006 och 2009 innefattade fallrapporter av Arya 2001 och Cupisti 2006, som

redovisade trombosprofylax vid OHSS. LMH har använts i de flesta av de inkluderade fallrapporterna av Chan, men i varierande doser. Trots profylax har studierna visat relativt hög förekomst av TE oavsett förekomst av OHSS eller inte. Det gick inte att bedöma effekt av trombosprofylax tillfredställande se tabell 4.

Konklusion

Vetenskapligt stöd saknas för att bedöma effekt av trombosprofylax vid IVF med eller utan OHSS.

Otillräckligt vetenskapligt underlag (GRADE ⊕○○○).

Referenser

1. Hem-ARG Rapport nr 79, 2018.
2. Lindqvist PG, Hellgren M. Is obstetric thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin effective? Yes, if administered properly. *J Thromb Haemost.* 2011;**9**:1669–70.
3. <http://sbu.se/sv/Evidensbaserad-varld/Faktaruta-1-Studiekvalitet-och-evidensstyrka/>
4. Sennström M, Rova K, Hellgren M, Hjertberg R, Nord E, Thurn L, Lindqvist PG: Thromboembolism and in vitro fertilization – a systematic review. *Acta Obst.* 2017;**96**:1045-1052.
5. Chan WS. The ART of thrombosis: a review of arterial and venous thrombosis in assisted reproductive technology. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2009;**21**:207-18.
6. Kodama H, Fukuda J, Karube H, Matsui T, Shimizu Y, Tanaka T. Characteristics of blood hemostatic markers in a patient with ovarian hyperstimulation syndrome who actually developed thromboembolism. *Fertil Steril.* 1995;**64**:1207-9.
7. Serour GI, Aboulghar M, Mansour R, Sattar MA, Amin Y, Aboulghar H. Complications of medically assisted conception in 3,500 cycles. *Fertil Steril.* 1998;**70**:638-42.
8. Abramov Y, Elchalal U, Schenker JG. Obstetric outcome of in vitro fertilized pregnancies complicated by severe ovarian hyperstimulation syndrome: a multicenter study. *Fertil Steril.* 1998;**70**:1070-6.
9. Grandone E, Colaizzo D, Vergura P, Cappucci F, Vecchione G, Lo Bue A, et al. Age and homocysteine plasma levels are risk factors for thrombotic complications after ovarian stimulation. *Hum Reprod.* 2004;**10**:1796-9.
10. Chan WS, Ginsberg JS. A review of upper extremity deep vein thrombosis in pregnancy: unmasking the 'ART' behind the clot. *J Thromb Haemost.* 2006;**4**:1673-7.

11. Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM. Ante- and postnatal risk factors of venous thrombosis: a hospital-based case-control study. *J Thromb Haemost.* 2008;6:905-12
12. Gbaguidi X, Janvresse A, Benichou J, Cailleux N, Levesque H, Marie I. Internal jugular vein thrombosis: outcome and risk factors. *QJM.* 2011;104:209-19.
13. Rova K, Passmark H, Lindqvist PG. Venous thromboembolism in relation to in vitro fertilization: an approach to determining the incidence and increase in risk in successful cycles. *Fertil Steril.* 2012;97:95-100.
14. Hansen AT, Kesmodel US, Juul S, Hvas AM. Increased venous thrombosis incidence in pregnancies after in vitro fertilization. *Hum Reprod.* 2014;29:611-7.
15. Henriksson P, Westerlund E, Wallen H, Brandt L, Hovatta O, Ekbom A. Incidence of pulmonary and venous thromboembolism in pregnancies after in vitro fertilisation: cross sectional study. *Bmj.* 2013;346:e8632.
16. Villani M, Dentali F, Colaizzo D, et al. Pregnancy-related venous thrombosis: comparison between spontaneous and ART conception in an Italian cohort. *5:e008213*. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-008213>
17. Villani M, Favuzzi G, Totaro P et al. Venous thromboembolism in assisted reproductive technologies: comparison between unsuccessful versus successful cycles in an Italian cohort. *J Thromb Thrombolysis* 2018;45:234-239.
18. Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, Amin YM. Moderate ovarian hyperstimulation syndrome complicated by deep cerebrovascular thrombosis. *Hum Reprod* 1998;13:2088-91
19. Delvigne A, Demoulin A, Smits J, Donnez J, Koninckx P, Dhont M, et al. The ovarian hyperstimulation syndrome in in-vitro fertilization: a Belgian multicentric study. I. Clinical and biological features. *Hum Reprod.* 1993;8:1353-60.
20. Hansen AT, Kesmodel US, Juul S, Hvas AM. No evidence that assisted reproduction increases the risk of thrombosis: a Danish national cohort study. *Hum Reprod.* 2012;27:1499-503.
21. Girolami A, Scandellari R, Tezza F, Paternoster D, Girolami B. Arterial thrombosis in young women after ovarian stimulation: case report and review of the literature. *J Thromb Thrombolysis.* 2007;24:169-74.

22. Ricci G, Bogatti P, Fisher-Tamaro L, Giolo E, Luppi S, Montico M et al. Factor V Leiden and prothrombin gene G20210A mutation and in vitro fertilization: prospective cohort study. *Hum Repro* 2011; 26: 3068-77.
23. Dulitzky M, Cohen SB, Inbal A, Seidman DS, Soriano D, Lidor A, et al. Increased prevalence of thrombophilia among women with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril*. 2002;77:463-7.
24. Fleming T, Sacks G, Nasser J. Internal jugular vein thrombosis following ovarian hyperstimulation syndrome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2012;52:87-90.
25. Salomon O, Schiby G, Heiman Z, Avivi K, Sigal C, Levran D, et al. Combined jugular and subclavian vein thrombosis following assisted reproductive technology--new observation. *Fertil Steril*. 2009;92:620-5.
26. Yinon Y, Pauzner R, Dulitzky M, Elizur SE, Dor J, Shulman A. Safety of IVF under anticoagulant therapy in patients at risk for thrombo-embolic events. *Reprod Biomed Online*. 2006;12:354-8.

I arbetet 2013 deltog

Katarina Bremme, Docent, KK, Karolinska Universitetssjukhuset Solna, Stockholm
Margareta Hellgren, Professor emerita, KK Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra, Göteborg
Ragnhild Hjertberg, Med Dr, Ultragyn, Läkarhuset Odenplan, Stockholm
Ulla Kjellberg, Med Dr, KK Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra, Göteborg
Pelle Lindqvist, Docent, KK, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge, Stockholm
Monica Lilja, överläkare, KK Skånes Universitetssjukhus, Lund
Leif Matthiesen †, Docent, KK Helsingborgs Lasarett
Eva Nord, Överläkare, KK, Karolinska Universitetssjukhuset Solna, Stockholm
Margareta Nyman, Med Dr, KK Danderyds Sjukhus, Stockholm
Karin Rova, Överläkare, KK Fertilitetsenheten, KK, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge, Stockholm
Maria Sennström, Med Dr, KK, Karolinska Universitetssjukhuset Solna, Stockholm
Annika Strandell, Docent, KK Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg
Lars Thurn, Överläkare, KK Blekingesjukhuset, Karlskrona
Gisela Wegnelius, Överläkare, KK Södersjukhuset, Stockholm
Anna-Carin Wihlbäck, Överläkare, KK Norrlands Universitetssjukhus, Umeå
Ann-Kristin Örnö, Överläkare, KK Skånes Universitetssjukhus, Lund
Eva Östlund, Med Dr, KK, Danderyds Sjukhus

Vid revideringen av riktlinjen 2018 deltog

Margareta Hellgren, Professor emerita, KK Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra, Göteborg
Ragnhild Hjertberg, Med Dr, Ultragyn, Läkarhuset Odenplan, Stockholm
Pelle Lindqvist, Docent, KK, Södersjukhuset, Stockholm
Eva Nord, Överläkare, KK, Karolinska Universitetssjukhuset Solna, Stockholm
Maria Sennström, Med Dr, KK, Karolinska Universitetssjukhuset Solna, Stockholm
Riktlinjen bedömdes av Hem-ARG vid internatet i Mölle maj 2018

Tabell 1. Ingående artiklar för riktlinje

Författare År Studiedesign	Syfte	Population (n) Kontroll (k)	Incidens TE *=per cycle **=per preg	Typ av TE	Kommentarer	Kvalitets- bedömning (Enl SBU)
Delvigne A, 1993 Fall-kontroll serie, MC	Prediktion och komplikationer vid OHSS	128 K=256	0.8% **	1 VTE (Cerebral trombos)	OHSS ej väl definierat Trombosprofylax med fraxixiparin hos 13,3 %, ej definierat vilka	Låg
Kodama H, 1995 Fallserie	Hemostas vid OHSS	23	0.08% *	1 UBATE	OHSS ej väl definierat, Få patienter Risk selektionsbias	Låg
Abramov Y, 1998 Fallserie	Graviditetsutfall vid svår OHSS	163	2.5% *	4 VTE (1 PE)	OHSS definierad Rimlig storlek på population	Låg
Serour GI, 1998 Fallserie	IVF med komplikationer	2924	0.17% *	6 TE (4 VTE, 2 ATE)	Komplikationer hos både gravida och icke gravida efter IVF. Skiljer ej upp grupper. Populationen tillräcklig men heterogen	Medel
Aboulghar MA, 1998 Fallserie	OHSS och cerebrovaskulär trombos	2	Na	2 UBATE	Endast 2 fall. Stor risk selektionbias.	Låg
Fleming T, 2012 Fallserie	UBVTE vid OHSS	2	Na	2 VTE	Endast 2 fall. Stor risk selektionbias.	Låg
Salomon O, 2009 Fallserie	Orsak till UBVTE	5	Na	5UBVTE	Få fall. Risk för bias.	Låg
Dulitzky M, 2002 Prospektiv kohort	Trombofili vid IVF och OHSS	20 k=41 utan OHSS	na	3 VTE (2 PE, 1 UBVT)	OHSS definierat. Liten studiepopulation. De 3 VTE hade alla trombofili Oklart om confunder finns. Risk för selektion bias.	Låg
Grandone E, 2004	Prevalens TE vid OHSS	305	0.5% *	3 TE (1 ATE,1 VTE, 1 ATE+VTE)	OHSS definierat. Adekvat storlek population. Ingen kontrollgrupp	Låg

Prospektiv kohort						
Ricci G, 2011 Prospektiv kohort	Prevalens trombofili vid IVF	480 k=490	0	0 VTE, 0 ATE	Olika IVF behandlingar. OHSS inte definierat	Låg
Villani M, 2015 Prospektiv kohort	Incidens VTE vid IVF med födda barn	234 k=3.339	2/234 (0.85%) vs 6/3.339 (.18%)	2 vs 6 VTE	En lungemboli med IUFD oklart när den inträffade. 10 OHSS inte bedömda speciellt. Varierande grad och typ av trombosprofylax	Medel/Låg
Yinon Y, 2006 Prospektiv kohort	Trombosprofylax vid IVF. Riskpatienter	24	0	0 VTE, 0 ATE	Ingen kontrollgrupp, olika typer av trombosprofylax och olika trombosrisk.	Låg
Gbaguidi X, 2011 Retrospektiv kohort	Risk UBVT i oselekerad population	1.948 varav 5 OHSS	64 UEDVT	5 UBVT hos 5 OHSS	Observationsstudie av kohort med DVT, även män inkluderade Endast pat. från ett center, liten grupp. Selektion bias.	Låg
Rova K, 2012 Retrospektiv kohort	VTE vid IVF med födda barn	19.194 k=935.338	0.17%** k=0.017%** OR 100	32/19.194 VTE/IVF OR=9.8 19/1272 VTE/OHSS OR=87	Kohort studie med stort material. IVF med graviditet och förlossning som studerats vilket är bra. OHSS från register där en systematisk registrering av OHSS i öppenvård saknas vilket kan ge en underrapportering. Oklart med trombosprofylax	Medel/hög
Hansen AT, 2012 Retrospektiv kohort	VTE vid IVF (ej gravida)	30.884	0.009% VTE, 0.003% ATE	7 VTE, 2 ATE	Patienter med tidigare DVT exkluderade Stor kohortstudie. Kontrollgrupp från en tidigare studie med uträknad trombosincidens av 0,0225% Risk för felskattning pga en skattad trombosincidens	Medel
Henriksson P, 2013 Retrospektiv kohort	Risk VTE vid IVF med födda barn	23.498 k=116.960	0.42%** vs 0.25%**	99 vs 291 VTE (0.15 vs 0.03 % första trimester)	Nationellt baserad kohortstudie. Adekvat populationsstorlek	Hög
Hansen AT, 2014 Retrospektiv kohort	VTE vid IVF med födda barn	16.191 kvinnor 18.787 graviditeter	0.29%**	36 VTE ap, 0.29% HR=3.0 12 VTE pp 0.28% HR=1.2	Nationell kohortstudie. Kontrollgrupp är bakgrundpopulation från annan studie, se ovan 2012	Medel

		k=30.884		1a trim HR=5.9, 2a trim HR=2.4	Risk för felskattning pga. risk för olika datakvalitet	
Villani 2018 Retrospektiv kohort	Incidens VTE vid lyckad/misslyckad IVF	661 kvinnor 318 lyckade 1518 misslyckade IVF- cykler	3/318* (0.94%) vs 2/1518* (0.13%)	5 VTE (2PE)	Samma population som 2015, se ovan	Medel
Jacobsen A.F, 2008 Fall-kontroll	Riskfaktorer för VTE	ap=268 pp=291 k=1229	Rapporterat tidigare Am J	Ap 20/268 vs. 23/1229 OR=4.3 Pp 8/291 vs. 23/1229 OR=2.6	Kontrollgrupp o studiegrupp lika riskfaktorer, dvs homogena. Studiepopulation tillräcklig	Medel/hög
Chan WS, 2006 Review fallserier	UBVT vid IVF	2/34	0.08%*	25 UEDVT vid OHSS, 9 UEDVT utan OHSS	Materialet utgörs av en review av fall vilket ger en hög risk för selektionbias. Mycket varierande frekv. o typ av trombosprofylax	Låg
Girolami A, 2007 Review, fallserier	ATE vid IVF	34 varav 1 eget fall	na	34 ATE (19 UBATE)	Review av fall vilket ger hög risk för bias	Låg
Chan WS, 2009 Review, fallserier	Risk ATE och VTE vid IVF	96	na	35 ATE, 61 VTE	Risk för bias. Review av enskilda fall studier	Låg
Sennström M et al, 2017 Systematic review	Trombos vid IVF	21 studier 354 fall	na	na	Inkluderar studierna ovan	Medel/hög

Ap;antepartum, ATE;arteriell tromboembolism, HR;hazard ratio, na;not applicable, OHSS;ovariellt överstimuleringsyndrom syndrome, OR;Odds ratio, PE;pulmonary embolism, trim;trimester, pp;postpartum ,UBATE;Upper body ATE, UBVTE;Upper body VTE, VTE;venous thromboembolism.

Tabell 2. Tromboembolism vid IVF med OHSS.

Författare, år Studiedesign	Population (n) Kontroller (k)	Utfall	Incidens TE Antal	Kvalitetbedömning
Delvigne A, 1993 Fall-kontroll, Multicenter	n=128 k=256	Risikfaktorer för OHSS	0.8% 1 CVT	Låg
Kodama H, 1995 Fallserie	n=23	Hemostas vid OHSS	0.076% 1 ATE	Låg
Abramov Y, 1996 Fallserie, multicenter	n=209 OHSS varav 163 IVF k=2902	Komplikationer vid OHSS	2.5% 4 VTE	Låg
Aboulghar MA, 1998 Fallserie	n=2	2 fall med OHSS och CVL	2 UBATE	Låg
Fleming T, 2012 Fallserie	n=2	UBVTE vid OHSS	2 VTE	Låg
Serour GI 1998 Fallserie	n=2924 n= 266 OHSS	IVF och komplikationer subgrupp OHSS	0.17% 6 TE (4 VTE, 2 ATE)	Medel
Dulitzky M, 2002 Prospektiv kohort	n=20 k=41	Trombofili och TE vid OHSS	3 VTE (2 LE, 1 CVL)	Låg
Grandone E, 2004 Prospektiv kohort	n=305	Prevalens TE hos OHSS patienter	0.5%* 3 TE	Medel
Ricci G, 2011 Prospektiv kohort	n=480 k=490	Trombofili vid IVF. 2 OHSS	0 VTE, 0 ATE	Låg
Villani, M 2015 Prospektiv kohort	n=234 IVF med födda barn k=3339	TE vid IVF varav 10 hade OHSS	2/234 0.85% vs 6/3339 (0.18%)	Låg/ Medel
Gbgaguidi X, 2011	n=1948 varav 5 OHSS	Risk UBVTE i oselekerad population	5 UBVTE hos 5 OHSS	Låg

Retrospektiv kohort				
Rova K, 2012 Retrospektiv kohort	n=19194 IVF varav 1272 OHSS k=935338	VTE vid OHSS med graviditet	0.17% 1a trim OR 9.8 1.7% 1a trim OHSS OR 100	Medel/ Hög
Chan WS, 2006 Review fallserier	n=34	25 UEDVT vid OHSS 9 UEDVT utan OHSS	0.08% skattad frekvens	Låg
Chan WS, 2009 Review fallserier	n=96	27/31 ATE vid OHSS 47/60 VTE vid OHSS	na	Låg

ATE;arteriell tromboembolism, na;not applicable, OHSS;ovariellt överstimuleringsyndrom, UBVT;Upper body VTE, UEDVT;Upper extremity DVT, TE;tromboembolism, VTE;venös tromboembolism

Tabell 3. Tid från ET till VTE respektive ATE vid IVF.

Författare År Studiedesign	Population (n) Kontroll (k)	Antal TE	Resultat, Dagar	Kvalitets- bedömning
Kodama H, 1995 Fallserie	n=23	1 ATE	11	Låg
Aboulghar MA, 1998 Fallserie	n=2	2 CVL	9 resp 7 dagar efter ET	Låg
Chan WS, 2006 Review fallserier	n=34	34 VTE	57 (14-105) OHSS: 24 (3-49)	Låg
Girolami A, 2007 Review fallserier	n=34	10 ATE	9 (3-28)	Låg
Chan WS, 2009 Review fallserier	n=96	61 VTE	Mean 42	Låg
Salomon O, 2009 Fallserie	n=5	5 VTE	49-63	Låg
Fleming T, 2012 Fallserie	n=2	2 VTE	8 och 35	Låg
Rova K, 2012 Retrospektiv kohort	n=19194 IVF, 1272 OHSS k=935338	32 VTE	Mean 60 OHSS Mean 68 ej OHSS	Medel
Villani M, 2015 Prospektiv kohort	n=234 k=3339	2 VTE 6 VTE	16 veckor	Medel/ Låg

ATE;arteriell tromboembolism, CVL;cerebrovaskulär lesion, OHSS;ovariellt överstimuleringsyndrom, VTE;venös tromboembolism

Tabell 4. Tromboembolism vid IVF med trombosprofylax

Författare, År, Studiedesign	Population (n)	Utfall	Trombosprofylax	Antal TE	Kvalitetsbedömning
Yinon Y, 2006 Kohort	n=24	Trombos under trombosprofylax	Olika typer, warfarin, LMH, enstaka kombinerat med ASA	0 VTE, 0 ATE	Låg
Fleming T, 2012 Fallserie	n=2	Trombos under trombosprofylax	LMH vid OHSS respektive vid start IVF	2 VTE	Låg
Villani M, 2015 Kohort	n=234 varav n=23 trombosprofylax k=211 ingen trombosprofylax	Incidens VTE vid IVF och födda barn	LMH eller LMH + ASA	1/23 med trombosprofylax jämfört med 2/211 utan profylax (ns)	Låg

TE; tromboembolism, VTE; venös tromboembolism, ATE; arteriell tromboembolism, LMH; lågmolekylärt heparin, ASA; acetylsalicylsyra, OHSS; ovariellt överstimuleringsyndrom, ns; non significant

Appendix

IVF och trombos

Flödesschema reviderat efter sökning 28 mars 2018

Reviderat antal (antal efter sökning t o m 31 dec 2016 + antal sökning 1 januari 2017 – 28 mars 2018)

360 (338+22) artiklar

Borttagna artiklar

Lab **19** (14+5)

Single case **74** (72+2)

Djurstudier **7**

Ej relevanta studier **166** (157+9)

Reviews **19**

Språk **54** (50+4)

Tillägg 2 reviews från korsreferenser

Kvar **23** (21+2)

Kvar 23 :	Fall kontroll	2
	Kohort	11 (10+1)
	Review fallserier	4 (3+1)
	Fallserier ≥ 2 fall	6