

12. Trombosprofylax inom gynekologi

Anna Hagman, Gustaf Biasoletto, Eva Nielsen och Karin Rova

Inledning

Vid större bukkirurgi och gynekologisk kirurgi är nyttan av trombosprofylax väl dokumenterad i ett flertal studier (1-4). Gynekologisk kirurgi i Sverige idag präglas av korta vårdtider, minimalinvasiv operationsteknik och minskat antal hysterektomier, där andelen abdominella hysterektomier utgör en allt mindre del (5).

I Sverige registreras gynekologiska operationer löpande via gynekologiska operationsregistret (6). Komplikationer registreras, både tidiga och sena, inkluderande blödningar och tromboser. Dessutom registreras om patienten fått trombosprofylax och under hur lång tid. Preparatval och dosering anges däremot inte och i dagsläget är tillförlitligheten till registreringen av trombosprofylax inte utvärderad. Generellt har användning av trombosprofylax ökat. Inom gynekologin är det bland annat till följd av att fler kvinnor har högt BMI och att riktlinjer inom till exempel reproduktionsmedicin har ändrats de senaste åren. Inför all kirurgi är det viktigt att ta reda på om patienten står på läkemedel som påverkar hemostasen. Många, framför allt, äldre patienter står idag på antikoagulantia, antingen som primär eller som sekundär profylax. I dessa fall, är det önskvärt att diskutera med patientens behandlande läkare angående utsättande av profylax och hur patienten ska skyddas från tromboembolisk händelse tills det aktuella läkemedlet kan återinsättas.

Indikation för trombosprofylax vid operativa ingrepp

Risken för venös tromboembolism (VTE) är enligt flertal studier hög, tre till 34 procent inom gynekologisk kirurgi, vilket även belyses i amerikanska och brittiska guidelines, beroende på typ av kirurgi och användande av trombosprofylax (3, 7). Vid större operativa ingrepp såsom öppen bukkirurgi och vaginala hysterektomier rekommenderas trombosprofylax (8). Vid mindre och kortvariga ingrepp såsom abrasio och hysteroskopi rekommenderas i allmänhet inte trombosprofylax, men om riskfaktorer finns ska trombosprofylax övervägas (9, 10). Till dessa riskfaktorer hör, utan inbördes ordning: tidigare VTE, trombos hos förstegradssläkting, känd trombofili, fetma (BMI >30 kg/m²), immobilisering, malignitet, vissa autoimmuna sjukdomar, nefrotiskt syndrom och vissa andra njurmedicinska sjukdomar, kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL), kortisonbehandling, kombinerade piller, hormonsubstitution med östrogen, graviditet/post partumperiod, omfattande varicer, akut hjärt/kärl-sjukdom senaste månaden, sepsis, större re-operation inom en månad, transfusionskrävande blödning och operationstid längre än 60 minuter oavsett operationsläge och typ av kirurgi (11-14). Utöver dessa faktorer tillkommer ålder som viktig riskfaktor med tilltagande risk från 40 års ålder. Från omkring 75 års ålder är det en stor riskökning. Rökning är en oberoende riskfaktor för VTE, som ökar i samband med kirurgi (15), se Faktaruta 1.

Malignitet

Alla patienter med malignitet har kraftigt ökad risk för VTE. Postoperativt rekommenderas trombosprofylax under minst fyra-sex veckor eller längre tid vid förhöjd risk utöver malignitet (16-18). Det senare gäller speciellt patienter med ovarialcancer, framför allt av endometrioid typ, eller avancerad corpus/cervix-cancer (18). Vid misstänkt, men ej verifierad malignitet får operatören ta ställning till duration av profylax. Vid cytostatikabehandling ökar risken för trombos framför allt under första månaden (14, 20). Profylaxlängd påverkas av eventuell trombocytopeni till följd av cytostatikabehandling.

Mekanisk hjärtklaff

Antikoagulantia hos patienter med mekanisk hjärtklaffprotes får inte sättas ut. Övergång till LMH från warfarin rekommenderas vid elektiv kirurgi. Vid stor blödning är behandlingen av blödningen viktigare än bibehållen effekt av antikoagulantia. Dessa patienter handläggs i samråd med koagulationsspecialist och kardiolog enligt lokala vårdprogram (21).

Hyperemesis och dehydrering under graviditet

Vid uttalad hyperemesis eller dehydrering under graviditet ökar risken för trombos vilket gör att trombosprofylax bör övervägas (22). Riktlinjer för riskbedömning under graviditet finns i Kapitel 4.

Dosering, behandlingstid och administrering av trombosprofylax

Dosering

Det finns endast ett fåtal studier om dos och effekt av trombosprofylax specifikt vid gynekologisk kirurgi. De flesta randomiserade kontrollerade studier som publicerats, har utförts inom allmän kirurgi och ortopedi. Flera stora litteraturgenomgångar om trombosprofylax vid allmän kirurgi fastställer att det med stor sannolikhet går att generalisera dessa rekommendationer till att gälla även vid gynekologiska ingrepp (23,24). Nedanstående rekommendationer kring dosering är författarnas bedömning utifrån bästa tillgängliga evidens.

I tidiga studier av LMH anges dosering motsvarande dalteparin (Fragmin) 2500 IE eller tinzaparin (Innohep) 3500 IE som tillräcklig profylax vid benign större kirurgi för normalviktiga patienter utan andra riskfaktorer. En höjning av dosen till motsvarande dalteparin 5000 IE eller tinzaparin 4500 IE har i dessa studier inte visats förbättra den antitrombotiska effekten och risken för blödningar var endast marginellt förhöjd (23). Mycket talar ändå för att använda den högre doseringen generellt, då majoriteten av patienter ofta har någon riskfaktor, eller genomgår kirurgi av sådan omfattning att den är motiverad. Enkla och tydliga rekommendationer påverkar också detta ställningstagande.

Vid obesitas är upptaget av LMH lägre, på grund av sämre genomblödning i det subkutana fettet och ökad renal utsöndring. Obesa patienter har en relativt mindre distributionsvolym i förhållande till kroppsvikten. Övervikt är en klar riskfaktor för trombos och motiverar en dosökning. LMH doseras enligt tillverkarnas rekommendationer baserat på kilo kroppsvikt.

Vid obesitas är upptaget av LMH lägre, på grund av sämre genomblödning i det subkutana fettet och ökad renal utsöndring. Obesa patienter har en relativt mindre distributionsvolym i förhållande till kroppsvikten. Övervikt är en klar riskfaktor för trombos och motiverar en dosökning. LMH doseras enligt tillverkarnas rekommendationer baserat på kilo kroppsvikt.

Behandlingstid

Trombosprofylax påbörjas enligt lokala riktlinjer fyra till sex timmar postoperativt och därefter en gång dagligen. Vid kraftigt förhöjd trombosrisk, såsom vid svårt sjuk patient, malignitet, hög ålder eller högt BMI, kan trombosprofylax påbörjas dagen före operation. Profylax ges då med minst tio timmars marginal till operationsstart om EDA/spinal ska användas (se nedan). Vid operation planerad i generell anestesi ges profylax en till två timmar preoperativt. Vid ökad blödningsrisk första dygnet postoperativt, övervägs reducerad dos LMH var tolfte timme.

Beträffande den totala behandlingstiden finns gott kunskapsläge för att rekommendera trombosprofylax vid kirurgi i minst sju till tio dagar för bästa effekt. Detta gäller även vid

snabb postoperativ mobilisering (24). Längre tids profylax kan vara indicerad vid omfattande kirurgi och vid kvarstående riskfaktorer såsom immobilisering, malignitet, tidigare VTE eller svår infektion (1, 4, 8).

Det saknas evidens för optimal längd av profylax vid kirurgisk abort och operationer på grund av extrauterin graviditet, till patienter som redan står på tromboprofylax. Rekommendation från HEM-ARG är fyra veckor vid dessa ingrepp, se Faktaruta 2.

Administrering av tromboprofylax

Vid bukkirurgi bör LMH ges i låret för att undvika onödiga blödningskomplikationer i bukväggen, vid övrig kirurgi kan administrering ske i bukväggen.

Mekanisk tromboprofylax

Kompressionsstrumpor används i Sverige i samband med kirurgi framför allt som komplement till medicinsk tromboprofylax. Få studier är gjorda och dessa visar varierad effekt på postoperativa tromboser. Hos patienter med låg-måttlig risk för trombos och samtidigt hög risk för blödning rekommenderas mekanisk profylax i första hand, vilket också kan ges som intermitterent pneumatisk kompression (3, 22, 26).

EDA/spinal vid antikoagulantibehandling

Enligt SFAI kan epidural- och spinalanestesi ges till patienter som får tromboprofylax med

LMH i samband med gynekologiska operationer, om profylax ges minst tio timmar före operation vid motsvarande högst 5000 IE dalteparin (Fragmin), 4500 IE tinzaparin (Innohep) eller 40 mg enoxaparin (Klexane) per dag. Vid högre doser rekommenderas ett tidsintervall på 24 timmar. Vid lägre doser eller delad dygnsdos med dalteparin 2500 IE x 2 eller motsvarande kan spinalbedövning ges utan exspektans.

Vid användande av nya orala antikoagulantia (NOAK) t ex rivaroxaban (Xarelto) eller

fondaparinux (Arixtra) rekommenderas 18 respektive 36 timmar preoperativt intervall för EDA/spinal, se tabell 1. Postoperativt rekommenderas sex timmars exspektans innan profylax återinsätts, men klinisk praxis är ofta två-fyra timmar timmar efter operationens slut (27). För patienter med pågående behandling med vitamin K antagonist brukar utsättande ske en till fyra dagar preoperativt, men bör göras i samråd med patientansvarig läkare och utifrån INR.

Tromboprofylax vid assisterad befruktning/IVF-behandling

Vid äggstocksstimulering/ovulationsinduktion ses en ökad risk för både arteriell och venös tromboembolism. Denna risk kopplas framför allt till de suprafysiologiska östrogennivåer som uppkommer inför IVF behandling, och särskilt då samtidigt graviditet uppnås. Ovulationsinduktion med HCG och/eller endogent HCG från tidig graviditet tycks hos en liten del kvinnor med kraftigt ovarialsvär trigga uppkomsten av ovarieellt överstimuleringsyndrom (OHSS).

Symtom som buksvullnad, ascites, hemokoncentration, och hypoalbuminemi är relativt vanliga, men kan övergå till allvarliga tillstånd med hypovolemi, acute respiratory distress syndrome (ARDS) eller tromboembolism. Patofysiologin bakom dessa förändringar är oklar. Ett hyperkoagulabelt tillstånd har beskrivits där inflammatoriska markörer som interleukiner och VEGF är förhöjda (28,29). Vid OHSS ökar risken för tromboembolism kraftigt under den första trimestern. Arteriella tromboser kan uppträda relativt tidigt, ofta inom 10 dagar efter ovulationsinduktion och har då setts drabba cerebrala artärer. De venösa tromboserna är vanligare och uppträder senare, upp till graviditetsvecka 13 (30,31).

Ett observandum är att dessa tromboser vanligen bildas i de övre extremiteterna framför allt i vena jugularis och vena subclavia. Orsaken till detta är inte klarlagd. En hypotes är att brankiom (tumörer utvecklade från rester av gälbågar) förstoras av ascitestillflödet vid

OHSS och obstruerar blodkärlen (32). En annan förklaringsmodell är att östrogenrik ascites dräneras via ductus thoracicus/ductus lymphaticus och sedan töms ut där vena subclavia sin och vena jugularis sin förenas, respektive i klykan mellan vena subclavia dx och vena jugularis dx. Den lokalt ökade östrogenhalten i kärlväggen skulle då, genom nedreglering av trombomodulin, verka i trombosbildande riktning.

Indikationer för LMH vid IVF

Vid tidigare VTE eller annan hög riskfaktor ges trombosprofylax från stimuleringsstart. Förlängd trombosprofylax under fortsatt graviditet bestäms efter bedömning av övriga riskfaktorer, se Kapitel 4.

Vid OHSS som kräver intervention (tappning av ascites) och/eller sjukhusvård rekommenderas trombosprofylax. Vid samtidig graviditet bör denna profylax pågå under hela första trimestern. Förlängd trombosprofylax under fortsatt graviditet bestäms efter bedömning av övriga riskfaktorer, se Kapitel 4.

Om graviditet inte föreligger rekommenderas trombosprofylax till dess OHSS symtomen gått i regress och upp till fyra veckor därefter. Se ”Riktlinjer för trombosprofylax vid IVF”, SFOGs hemsida.

Vid hereditet för trombos och/eller känd trombofili och planerad IVF-behandling ska trombosprofylax påbörjas redan vid stimuleringsstart och vid graviditet fortsätta under första trimestern. Förlängd trombosprofylax under fortsatt graviditet ges om ytterligare riskfaktorer föreligger, till exempel obesitas (33).

Vid IVF graviditet i ostimulerad cykel, t ex vid återföring av fryst/tinat embryo bedöms behov av trombosprofylax som vid spontan graviditet (Kapitel 4). Se Faktaruta 3.

Kontraindikationer för trombosprofylax

Kontraindikationer innefattar leversjukdom med $INR > 1.6$, allmän blödningsbenägenhet, exempelvis von Willebrands sjukdom och

trombocytopatier. Trombocytopeni utgör en relativ kontraindikation då $TPK < 100 \times 10^9/L$. Samtliga dessa kvinnor handläggs i samråd med koagulationsspecialist.

Vid kirurgi som utlöser riklig blödning avvaktas med trombosprofylax tills blödning och hemostas är under kontroll.

Vid nedsatt njurfunktion skall dosen av LMH reduceras då det finns risk för ackumulation. Eventuellt är tinzaparin att föredra framför dalteparin. Vid nedsatt njurfunktion följs effekten av LMH med bestämning av anti-FXa-aktivitet.

Pågående primär eller sekundärprofylax

Hos de patienter som står på warfarin bör preparatet sättas ut vid planerad kirurgi några dagar preoperativt till $INR < 1.6$ och därefter övergång till LMH. Vid akut kirurgi justeras INR till < 1.6 med protrombinkomplexkoncentrat och K-vitamin. I denna situation ska koagulationsmottagning kontaktas.

På senare år har det kommit nya perorala antikoagulantia och även ett flertal trombocyt-hämmande läkemedel. Fördelen med NOAK (benämns också i engelskspråkig litteratur DOAC; direct oral anticoagulants, NOAC; new oral anticoagulants) är att de har kort anslagstid, är tämligen lättstyrda och effekten behöver ej monitoreras på samma sätt som vid warfarinbehandling. Nackdelen är dock att de flesta saknar antidot, vilket försvårar situationer som blödningar och akuta operationer. Man arbetar på att ta fram denna typ av läkemedel men 2017 finns endast en preparatspecifik antidot tillgänglig på marknaden (Pradaxas antidot Praxbind).

I Tabell 1-3 anges rekommenderad preoperativ utsättningstid för de vanligaste förekommande läkemedlen som påverkar hemostasen. De kan delas in i två huvudgrupper; koagulationshämmande läkemedel (inkl. antivitamin K-preparat, trombinhämmare och Faktor Xa-hämmare) se Tabell 2, och trombocyt-hämmande läkemedel se Tabell 3. Vanliga läkemedel som har trombocyt-hämning som biverkan

TROMBOSPROFYLAX INOM GYNEKOLOGI

är listade i Tabell 3 (34,35). Omega-3-fettsyror som ingår i olika naturläkemedel ger ökad blödningstid genom trombocythämning. Man har även diskuterat ökad blödningsbenägenhet vid intag av vitlök, ginseng och ginkgo biloba. SSRI-preparat har visats ha trombocyt-hämmande effekt liksom valproat (36).

Inför operation kontrolleras sedvanliga koagulationsprover (APTT, PK (INR), TPK). Det finns även på vissa sjukhus idag instrument som kan monitorera patientens aktuella

trombocytfunktion (Innovance, VerifyNow, Plateletworks, Multiplate) och koagulationsstatus (tromboelastografi, TEG, ROTEM) (21). Rutinkoagulationstest är inte tillförlitliga för bedömning av effekt av NOAK/DOAK (37).

Observera att selektiva COX-2-hämmare (Celecoxib, Etoricoxib, Nabumeton, Parecoxib) inte påverkar hemostasen och således inte behöver sättas ut inför operation.

Tabell 1. Rekommenderad utsättningstider för koagulationshämmare (21, 34, 38)

Substans	Verkningsmekanism	Rekommenderad utsättningstid inför större kirurgiska ingrepp	Kommentar
Apixaban (Eliquis)	FXa-hämmare	2-5 dygn beroende på njurfunktion	
Argatroban (Novastan)	Trombinhämmare	2-4 timmar	Halveringstid kraftigt fördröjd vid leversjukdom
Bivalirudin (Angiox)	Trombinhämmare	4 timmar	
Dabigatran (Pradaxa)	Trombinhämmare	2-5 dygn beroende på njurfunktion	Stor individuell variation av halveringstid
Dalteparin (Fragmin), profylax ≤ 5000E	Hämmar Trombin och FXa	10 timmar	
Dalteparin (Fragmin), terapidos > 5000E	Hämmar Trombin och FXa	24 timmar	
Enoxaparin (Klexane), profylax ≤ 40 mg	FXa-hämmare	10 timmar	
Enoxaparin (Klexane), terapidos > 40 mg	FXa-hämmare	24 timmar	
Fondaparinux (Arixtra)	FXa-hämmare	36 timmar	
Heparin (Heparin)	Hämmar FIIa, FIXa, FXa	4 timmar	Utsättningstid gäller under förutsättning att APTT är normaliserad efter angiven utsättningstid
Rivaroxaban (Xarelto)	FXa-hämmare	2-5 dygn beroende på njurfunktion	
Tinzaparin (Innohep), profylax ≤ 4500E	FXa-hämmare	10 timmar	
Tinzaparin (Innohep), terapidos > 4500E	FXa-hämmare	24 timmar	
Warfarin (Waran)	Hämmar protrombin, FVII, FIX, FX	3 dygn	Utsättningstid gäller vid terapeutiskt INR 2-3. Mål-INR inför op <1,4

TROMBOSPROFYLAX INOM GYNEKOLOGI

Tabell 2. Rekommenderade utsättningstider för trombocythämmande läkemedel (exklusive NSAID) (21, 34, 36, 38)

Substans	Verkningsmekanism	Rekommenderad utsättningstid inför större kirurgiska ingrepp
Abciximab (Reopro)	GP1Ib/III -receptorhämmare	48 timmar
Acetylsalicylsyra, lågdos (75-350 mg) (Trombyl mfl), Primärprofylax Sekundärprofylax	COX-1-hämmare (irreversibel)	Ev. avstå op-dagen
Cilostazol (Cilostzol)	PDE3-hämmare	5 dygn
Dipyridol (Dipyridol)	Ökar adenosin	Behöver ej sättas ut
Eptifibatid (Integrilin)	GP1Ib/III -receptorhämmare	8 timmar
Iloprost (Ilomedin, Ventavis)	Prostacyclin-analog	2 timmar
Klopidogrel (Plavix)	ADP-receptor-hämmare (irreversibel)	5 dygn
Prasugrel (Efient)	ADP-receptor-hämmare (irreversibel)	5 dygn
Ticagrelor (Brilique)	ADP-hämmare	5 dygn
Tiklopedin (Tiklid)	ADP-receptor-hämmare	7-10 dygn

Tabell 3. Rekommenderade utsättningstider för läkemedel med påverkan på hemostasen som bieffekt (21,34, 38)

Substans	Verkningsmekanism	Rekommenderad utsättningstid inför större kirurgiska ingrepp
Acetylsalicylsyra, högdos (>1 g)	COX-1-hämmare	7 dygn
Dexibuprofen (Tradil)	COX-1-hämmare	12 timmar
Diklofenak (Diklofenak, Arthrotec, Voltaren)	COX-1-hämmare	12 timmar
Ibuprofen (Brufen, Ibumetin, Ipren)	COX-1-hämmare	12 timmar
Ketoprofen (Orudis)	COX-1-hämmare	12 timmar
Ketorolak (Toradol)	COX-1-hämmare	24 timmar
Naproxen (Pronaxen, Naprosyn, Naproxen)	COX-1-hämmare	48 timmar
Piroxikam (Brexidol)	COX-1-hämmare	2 veckor
Tenoxicam (Alganex)	COX-1-hämmare	2 veckor

Blödningskomplikationer vid trombosprofylax och antikoagulantibehandling

Blödningskomplikationer vid trombosprofylax kan förekomma och är dosberoende. I en studie från 2002 fann man inte några statistiska skillnader i blödningskomplikationer när man jämförde en grupp patienter som genomgått abdominell kirurgi på grund av malignitet och som fått placebo efter en veckas LMH och en grupp som fått LMH-profylax fyra veckor (39). Försiktighet bör iaktas vid högt blodtryck och nyligen genomgången stroke, då detta utgör risk för cerebral blödning.

Patienter som har pågående behandling

med warfarin eller NOAK utgör en särskild grupp. För några av de hemostasmodulerande läkemedlen finns möjlighet till reversering av effekt inför akut kirurgiskt ingrepp. Warfarin-effekt reverseras med K-vitamin (Konakion) i kombination med protrombinkomplexkoncentrat (Ocplex, Confidex). Effekten av Heparin och LMH kan reverseras med Protaminsulfat. Vid kirurgi under påverkan av trombocythämmande läkemedel kan man ge trombocyt koncentrat. För reversering av blödningsbenägenhet efter ASA-intag kan Octostim ges (stimulerar frisättning av vonWillebrandfaktor och FaktorVII och ökar därmed trombocytadhesiviteten) och tranexamsyra (som motverkar fibrinolys). Viktigt att

tänka på är att fritt cirkulerande trombocyt-hämmare utövar effekt även på tillförda trombocyter.

Plasma och protrombinkomplexkoncentrat har ingen dokumenterad effekt för reversering av NOAK och rekommenderas inte (37,40).

För mer ingående behandlingsrekommendationer hänvisas till koagulationsspecialist eller till hemsidan för Svenska Sällskapet för Trombos och Hemostas (SSTH) (40).

FAKTARUTA 1

Indikation för postoperativ trombosprofylax inom gynekologisk kirurgi

ABSOLUTA indikationer

Tidigare VTE
 Trombofili; Antitrombinbrist, protein S, -C brist, APC-resistens
 Trombos hos förstgradssläkting
 Malignitet
 Operationstid \geq 60 min
 Transfusionskrävande blödning
 Re-laparotomi inom en månad
 Ålder över 60 år
 Rökning
 Bukkirurgi hos gravid, se kap 4
 Bukkirurgi inom 4 v efter förlossning
 P-piller
 Östrogenbehandling vid bukkirurgi
 Infektion och hög feber
 Inflammatorisk tarmsjukdom (IBD)
 BMI \geq 30 kg/m²
 Antifosfolipidsyndrom
 Njursjukdom
 Större ortopedisk operation inom 4 v efter förlossning

RELATIVA indikationer

Ålder 40 - 60 år
 Laparoskopi, exeres i samband med graviditet se kap 4
 Autoimmun sjukdom annan än IBD
 Uttalade varicer
 Nedsatt lungfunktion

- Vid mindre ingrepp såsom abrasio, exeres, hysteroskopi, korta laparoskopier, inkontinensoperationer behövs sällan trombosprofylax.
- Hos alla patienter med pågående trombosprofylax görs individuell bedömning utifrån grundsjukdom.
- Preoperativt utsättande av antikoagulantia beroende av verkningsmekanism och halveringstid. Diskutera med koagulationsjour och/eller patientens ordinarie läkare.
- Förhöjd blödningsrisk; diskutera med koagulationskunnig specialist

FAKTARUTA 2

Rekommendation, dosering och behandlingstid

- För större benign gynekologisk kirurgi, innefattande samtliga typer av hysterektomi, andra ingrepp via laparotomi, omfattande/större laparoskopisk kirurgi samt vid andra ingrepp som kompliceras av kända eller nytillkomna riskfaktorer, ges tromboprofylax motsvarande Fragmin 5000 IE eller Innohep 3500 IE i minst 7–10 dagar med start 4–6 timmar postoperativt.
- Vid kroppsvikt > 90 kg bör dosen ökas till motsvarande Fragmin 7500 IE eller Innohep 4500 IE i minst 7–10 dagar.
- Vid malignitet eller tidigare VTE bör profylax fortgå minst fyra veckor.
- Vid förhöjd trombosrisk påbörjas profylax preoperativt.
- Vid avslutad graviditet hos kvinna med tromboprofylax rekommenderas fortsatt profylax i 4 veckor före graviditetsvecka 20 och 6 veckor efter graviditetsvecka 20.

FAKTARUTA 3

Indikation för tromboprofylax vid IVF

- Vid tidigare VTE eller annan stark riskfaktor för trombos, ges tromboprofylax från stimuleringsstart. Fortsatt tromboprofylax under graviditet bestäms efter bedömning av övriga riskfaktorer.
- Vid ovariellt hyperstimuleringsyndrom (OHSS) som kräver inläggning eller intervention (tappning av ascites) ges tromboprofylax vid graviditet t o m graviditetsvecka 12+6.

Vid OHSS utan bekräftad graviditet rekommenderas tromboprofylax till dess OHSS-symtomen gått i regress och 4 veckor därefter.

Vid ytterligare riskfaktorer ges fortsatt tromboprofylax enligt HEM-ARGs scoringsystem (kap 4).

- Vid IVF graviditet i ostimulerad cykel t ex vid återföring av fryst/tinat embryo bedöms behov av tromboprofylax som vid spontan graviditet.
- Vid riskfaktorer (HEM-ARG scoring >1) rekommenderas prekonceptionell rådgivning.

Referenser

1. Rasmussen MS, Jorgensen LN, Wille-Jorgensen P. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin for abdominal or pelvic surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(1):Cd004318.
2. Rasmussen MS, Jorgensen LN, Wille-Jorgensen P, Nielsen JD, Horn A, Mohn AC, et al. Prolonged prophylaxis with dalteparin to prevent late thromboembolic complications in patients undergoing major abdominal surgery: a multicenter randomized open-label study. *J Thromb Haemost.* 2006;4(11):2384-90.
3. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, Karanicolas PJ, Arcelus JJ, Heit JA, et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012; 141(2 Suppl):e227S-77S.
4. Huo MH, Muntz J. Extended thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparins after hospital discharge in high-risk surgical and medical patients: a review. *Clin Ther.* 2009;31(6):1129-41.
5. Öppna jämförelser Hälso och sjukvård 2009 [Internet]. 2009.
6. Gynop-registret [Internet]. 2015.
7. Treasure T, Hill J. NICE guidance on reducing the risk of venous thromboembolism in patients admitted to hospital. *J R Soc Med.* 2010;103(6):210-2.
8. Bell BR, Bastien PE, Douketis JD. Prevention of venous thromboembolism in the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) setting: an evidence-based review. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie.* 2015;62(2):194-202.
9. Stashenko G, Lopes RD, Garcia D, Alexander JH, Tapson VF. Prophylaxis for venous thromboembolism: guidelines translated for the clinician. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis.* 2011;31(1):122-32.

10. 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*. 2010; 96(11):879-82.
11. Nick AM, Schmeler KM, Frumovitz MM, Soliman PT, Spanuth WA, Burzawa JK, et al. Risk of thromboembolic disease in patients undergoing laparoscopic gynecologic surgery. *Obstet Gynecol*. 2010;116(4):956-61.
12. Mahdi H, Aljebori Q, Lockart D, Moulton L. Risk of venous thromboembolism following laparoscopic surgery for gynecologic malignancy. *J Minim Invasive Gynecol*. 2016.
13. Ramirez PT, Nick AM, Frumovitz M, Schmeler KM. Venous thromboembolic events in minimally invasive gynecologic surgery. *J Minim Invasive Gynecol*. 2013;20(6):766-9.
14. Haddad TC, Greeno EW. Chemotherapy-induced thrombosis. *Thrombosis Research*. 2006;118(5): 555-68.
15. Sweetland S, Parkin L, Balkwill A, Green J, Reeves G, Beral V. Smoking, surgery and venous thromboembolism risk in women: United Kingdom Cohort Study. *Circul*. 2013;127(12):1276-82
16. Kakkar AK. Prevention of venous thromboembolism in the cancer surgical patient. *J Clin Oncol*. 2009;27(29):4881-4.
17. Schmeler KM, Wilson GL, Cain K, Munsell MF, Ramirez PT, Soliman PT, et al. Venous thromboembolism (VTE) rates following the implementation of extended duration prophylaxis for patients undergoing surgery for gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol*. 2013;128(2):204-8.
18. Hitos K, Wain GV, Fletcher JP. Venous thromboembolism following gynaecological surgery for suspected or confirmed malignancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2012;52(1):23-7.
19. Suzuki N, Yoshioka N, Ohara T, Yokomichi N, Nako T, Yahagi N, et al. Risk factors for perioperative venous thromboembolism: A retrospective study in Japanese women with gynecologic diseases. *Thromb J*. 2010;8:17.
20. Di Nisio M, Ferrante N, De Tursi M, Iacobelli S, Cuccurullo F, Buller HR, et al. Incidental venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Thromb Haemost*. 2010; 104(5):1049-54.
21. Hemostas vid allvarlig blödning-Vårdprogram utarbetat av arbetsgrupp inom Svenska Sällskapet för Trombos och Hemostas (SSTHS) [Internet]. 2014.
22. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during pregnancy and the Puerperium [Internet]. 2016.
23. utvärdering SBFmos. Bästa strategi för trombosprofylax för buk-och bäckenopererade vuxna patienter <http://www.sbu.se/trombosprofylax>: SBU.se; 2015
24. Socialstyrelsen. Socialstyrelsens riktlinjer för vård av blodpropp/venös tromboembolism 2004. 2004.
25. Geerts WHea. Prevention of venous thromboembolism: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest*. 2008;133(6):381S-453S.
26. Agnelli G, Bergqvist D, Cohen AT, Gallus AS, Gent M. Randomized clinical trial of postoperative fondaparinux versus perioperative dalteparin for prevention of venous thromboembolism in high-risk abdominal surgery. *Br J Surg*. 2005;92(10):1212-20.
27. Ryggbedövning och antikoagulantia [Internet]. 2014.
28. 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. *Fertility and Sterility*. 2012;97(1):95-100.
29. Hansen AT, Kesmodel US, Juul S, Hvas AM. Increased venous thrombosis incidence in pregnancies after in vitro fertilization. *Hum Reprod*. 2014/01/09 ed2014. p. 611-7.
30. Chan WS. The 'ART' of thrombosis: a review of arterial and venous thrombosis in assisted reproductive technology. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2009;21(3):207-18.
31. Nelson S. Prophylaxis of VTE in women – during assisted reproductive techniques. *Thromb Res*. 2009;123(3):58-S15.
32. 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(2): 620-5.
33. Nelson SM. Venous thrombosis during assisted reproduction: novel risk reduction strategies. *Thromb Res*. 2013;131 Suppl 1:S1-3.
34. SSTHS and Swedish Society of Cardiology. Clinical recommendations for surgery and bleeding during treatment with oral antiplatelet agents. 2015.
35. FASS [Internet]. 2015.
36. Radulovic V ea. Blödningstidsbestämningen har spelat ut sin roll. *Läkartidningen*. 2008.
37. Dalén MH, P Holmström, M Ivert T. Blödning och kirurgi vid behandling med nya perorala antikoagulantia. *Läkartidningen*. 2014.
38. Holmgren M SA, Schneede J. Preoperativ utsättning av läkemedel som påverkar hemostasen. *Läkartidningen*. 2011.
39. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, Eldor A, Nilsson PE, Le Moigne-Amrani A, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med*. 2002;346(13):975-80.
40. Kliniska råd vid behandling med nya perorala antikoagulantia [Internet]. 2016.