



Arbets-och referensgruppen för hemostasrubbningar, HEM-ARG

ARG-rapport nr. 79

Hemostasrubbningar inom obstetrik och gynekologi

Kapitel 4. Riskfaktorer för venös tromboembolism och trombosprofylax vid graviditet

Pelle Lindqvist, Gita Strindfors, Margareta Hellgren

Uppdaterat 2023-07-05

Förekomsten av venösa tromboemboliska komplikationer (VTE) i samband med graviditet i Sverige uppskattas till 13 per 10 000 varav hälften diagnostiseras under de första 12 veckorna efter förlossningen (1). VTE är en av de vanligaste orsakerna till maternell död (2) och orsakar också morbiditet i form av posttrombotiskt syndrom hos upp till 50-60 procent av de drabbade (3, 4). Den trombosprofylax som idag används under graviditet är dagliga subkutana injektioner med lågmolekylärt heparin (LMH), kompressionsstrumpor samt livsstilsråd.

Utifrån en beräkning av riskpoäng bedöms risken för den gravida kvinnan att få VTE och rekommendationer ges för typ och dos av trombosprofylax. Ett litet antal specialfall låter sig inte grupperas enligt riskpoängsskalan utan

bedöms helt enkelt ha en ”mycket hög risk” och denna grupp diskuteras separat i slutet av kapitlet. Sist redovisas komplikationer till trombosprofylax samt livsstilsinformation vid hög risk för VTE.

Nytt i denna reviderade ARG-rapport är att intrauterin fosterdöd och allvarlig infektion ses som en större riskfaktor (1p), och BMI ≥ 40 får 2p. Efter initial provtagning och insättande av trombosprofylax behöver trombocyter (TPK) bara kontrolleras under graviditeten vid tidigare behandling med ofraktionerat heparin eller om komplikation uppstår (2).

Utredning avseende trombofili

Kvinnor med tidigare VTE, eller uttalad hereditet (förstegradssläkting < 50 år eller flera förstegradssläktingar) rekommenderas

utredning avseende hereditär trombofili, det vill säga antitrombin, protein C, fritt protein S, APC resistens (faktor V Leiden [FVL]), protrombingenmutation, och eventuellt homocystein. Under normal graviditet halveras fritt protein S och homocysteinnivån, vilket måste beaktas vid tolkning av prover tagna under graviditet. Ibland kan protein S värden behöva konfirmeras efter graviditet. Dessutom tas vid tidigare VTE prov för förvärvad trombofili genom bestämning av förekomst av lupus antikoagulans och förekomst av antikroppar mot kardiolipin/beta-2-glykoprotein 1.

Riskbedömning för trombos i samband med graviditet

För att underlätta bedömningen av behov av trombosprofylax under graviditet och puerperium har olika scoringsystem skapats (5-10). Ett svenskt poängsystem har skapats genom att lägga ihop tyngden av olika riskfaktorer (Faktaruta 1) för VTE under graviditet och puerperium (5). Den relativa risken för trombos har beräknats för ett antal riskfaktorer med cirka femfaldigt ökad risk för trombos. Preeklampsi, ablatio, IUFD, kejsarsnitt och blodtransfusion vid blödning är riskfaktorer endast under puerperiet. I modellen har en riskfaktor med fem gånger ökad risk för trombos fått en poäng.

Kvinnans riskscore räknas ut genom att poängen läggs ihop (Faktaruta 1). En kvinna med två poäng har, grovt uppskattat, 25 gånger ökad risk för trombos och vid tre poäng har risken ökat till 125 gånger (Faktaruta 2). Totala poängssumman utgör riskscore och ligger till grund för bedömning av när och hur trombosprofylax skall ges. Nivån kan läggas olika, se Faktaruta 3 för arbetsgruppens rekommendationer.

Kvinnor med tidigare trombos, eller antifosfolipidsyndrom (APS) utan tidigare VTE som benämns obstetriskt APS (OAPS), får fyra poäng, vilket motsvarar 10 procents risk, oavsett andra riskfaktorer. OAPS är ett tillstånd med APS och obstetriska komplikationer som upprepade tidiga missfall, sena missfall och tidigt debuterande preeklampsi, IUFD (se kapitel 5). En särskild grupp utgörs av kvinnor med tidigare upprepade tromboser, ärftlig antitrombinbrist, APS med tidigare VTE, trombotiskt APS (TAPS) eller pågående kontinuerlig antikoagulantibehandling före graviditeten. Denna grupp går inte att poängsätta utan klassificeras som att de har en ”mycket hög risk” (> 15 procent) och de beskrivs separat, se sid 6-9.

Faktaruta 1

Riskpoäng för venös tromboembolism adderas till en riskscore som används vid bestämning av trombosprofylax, se Faktaruta 3

Riskpoäng	1p	2p	3p	≥ 4p ⁵
	Het. FV Leiden mut. Het. protrombin mut. Ålder ≥ 40 år Övervikt (BMI ≥ 30, < 40) ¹ Hereditet för VTE ² Inflammatorisk tarmsjukdom Hyperhomocysteinemi ³ Annan starkare riskfaktor	Protein S-brist Protein C-brist Immobilisering ⁴ BMI > 40	Hom. FV Leiden Hom. Protrombin Dubbelmutation	Tidigare VTE APS utan VTE (OAPS) OHSS ⁶
	Postpartum⁹ Preeklampsi Ablatio Kejsarsnitt Blodtransfusion Intrauterin död Svårare infektion Annan starkare riskfaktor			Mycket hög risk⁷ Kontinuerlig antikoagulantia ⁸ Antitrombinbrist Upprepade tromboser APS med VTE (TAPS) Allvarlig rest efter tidigare VTE Covid-19 med syrgasbehov.

Het. = Heterozygot, Hom. = Homozygot, mut = mutation, VTE = venös tromboembolism, APS = Antifosfolipidsyndrom, FV = faktor V

1. BMI vid inskrivning MVC.

2. VTE hos 1:a grads släkting < 50 år.

3. Homocystein > 8 µmol/L under graviditet, spec risk för sinustrombos.

4. Vid gipsbehandling, strängt sängläge, eller Covid 19 pnemoni bör korttidsprofylax ges.

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

6. OHSS = ovarieellt överstimuleringsyndrom. Behandling under hela 1a trimestern.

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

8. Warfarin, NOAK, LMH, men ej lågdos ASA.

9. Dessa riskfaktorer tillkommer efter förlossningen.

Faktaruta 2

Absolut risk vid olika riskpoäng

Riskpoäng för VTE	Riskökning	Förekomst		Graviditet	Postpartum
		AP	PP	Absolut risk VTE/10000	Absolut risk VTE/10000
0p	1	73 %	66 %	≈1,2	≈0,9
1p	5	17 %	24 %	≈6	≈5
2p	25	2,6 %	6,1 %	≈30	≈23
3p	125	0,2 %	0,9 %	≈160	≈120
4p "Hög risk"	≈500	0,4 %	0,4 %	≈500	≈500
Mycket hög risk	750	<0,1 %		≥ 750	≥ 750

AP=antepartalt, PP= post partum

Andelen kvinnor med riskscore 2 i en gravid population är cirka 2,6 procent under graviditet och 6,1 procent post partum. Anledningen till detta är att kejsarsnitt, preeklampsi, IUFD, ablatio och blodtransfusion höjer risken för VTE enbart postpartum. Andelen kvinnor i populationen med riskscore 3 är 0,9 procent post partum. Det är viktigt att i god tid identifiera kvinnor med ökad risk och riskscore ≥ 2 för trombos endast postpartum och dokumentera detta i en vårdplan.

I den förra versionen av ARG-rapporten lades blodtransfusion till som en större oberoende riskfaktor för trombos då det hade visats att stor blödning ensamt inte var en riskfaktor utan endast tillsammans med blodtransfusion (11). Nytt för denna version är att *intrauterin fosterdöd (IUFD)* tas med som en större riskfaktor för trombos (1p) då både svenska och engelska data visar på en femfaldigt ökad risk för VTE (9). *Kraftig övervikt*, BMI ≥ 40 , ger nu 2 poäng eftersom risken för lungemboli (OR 14,9) är betydligt större än den för DVT (OR 4,4) (12). Kvinnor med BMI ≥ 40 var dessutom kraftigt överrepresenterade i den engelska auditen "Saving Lives, improving mothers' care" (13). Man rekommenderar att dessa kvinnor får livsstilinformation och informeras om symptom vid DVT och lungemboli i tidig graviditet. Det är

visat att svårare infektion ökar risken cirka 5-faldigt (1p) (14, 15).

Fördelen med ett poängsystem är att risken relativt lätt kan uppskattas hos en kvinna och samtidigt kan typ av profylax beslutas. Det finns svagare riskfaktorer som inte ger poäng i riskmodellen, till exempel rökning, blodgrupp annan än 0, flerbörd, varicer, lågt albumin, individer med låg solexponering, diabetes, paritet samt stor blödning utan transfusionsbehov. Riskmodellen är ett grunddokument och alla kvinnor med riskfaktorer ska bedömas individuellt. Risken för VTE ökar med 20 procent för rökare och ökar med antalet cigaretter per dag (1). Alla starkare riskfaktorer tas inte upp i tabell 1 och därför finns "annan starkare riskfaktor" med i Faktaruta 1. Detta kan vara en mycket stark hereditet, cancer eller behandlad cancer, kirurgi, SLE (eller annan aktiv autoimmun sjukdom), hjärtsjukdom, sickelcellsjukdom, essentiell trombocytos eller liknande. Meningen med "annan starkare riskfaktor" är att läkarens kliniska kompetens ska användas. Ett liknande viktat poängsystem har införts i Storbritannien, där man lagt risknivån för trombosprofylax något lägre än i det svenska systemet (8). De nya amerikanska riktlinjerna har blivit mycket likartade de svenska (2).

Tabell 1. Riskfaktorer med oddskvot (OR) för VTE

Riskfaktor	Förekomst	Graviditet OR	Postpartum OR
Fetma	≥ 30, < 40	14,8 %	5
	≥ 40*	1,5 %	25
Hereditet för trombos	5,1 %	5	≈ 5
Ålder	< 20	2,5 %	1
	≥ 20 - < 35	82,2 %	1
	> 35	12,4 %	1
Rökning	3,5 %	1,2	1,2
Preeklampsi	3,0 %	0,8	≈ 5
Kejsarsnitt	18,0 %		≈ 5
Ablatio placentae	0,6 %		≈ 5
Blodtransfusion	2,4 %	5	≈ 5
Intrauterin fosterdöd	0,4 %		≈ 5
Svårare infektion	1,0 %	?	≈ 5
FV Leiden (APC resistens)	ickebärare	89,1 %	1
	heterozygot	10,6 %	5
	homozygot	0,3 %	25
Protein S eller protein C brist	0,1 %	5-25	≈ 5-25
Antitrombinbrist	< 0,1%	5-100	≈ 5-100
Protrombingenmutation	heterozygot	2,0 %	5
	homozygot	< 0,1 %	25-100
Hyperhomocysteinemi**	4,5 %	≈ 4-10	≈ 4-10
* BMI > 40 framförallt riskfaktor för lungemboli			
** Hyperhomocysteinemi är framförallt riskfaktor för sinustrombos			

Trombosprofylax i samband med graviditet

Risken för VTE beräknas enligt Faktaruta 1. Trombosprofylax ges beroende på vilken riskgrupp kvinnan hamnar i. För profylax vid legal och spontan abort, extrauterin graviditet, annan operation och IVF-behandling med överstimulering, se kapitel 12.

Trombosprofylax vid APS se kapitel 5. Vid behov av att mäta anti-FXa aktivitet och vid mycket hög risk för VTE behandlas kvinnorna alltid i samråd med koagulationskunnig obstetriker och/eller koagulationsspecialist. Dessa kvinnor bör skötas via specialistmödravård på kvinnoklinik.

Farmakologisk behandling kombineras alltid med livsstilsinformation samt med kompressionsstrumpor. Knästrumpa är vanligen tillräcklig. Kompressionsstrumpor ska användas

så tidigt som möjligt under graviditeten till och med minst tolv veckor postpartum. Vid posttrombotiskt syndrom användes grad 2 kompressionsstrumpa.

Faktaruta 3

Handlingsplan för trombosprofylax baserat på risksumman i Faktaruta 1

Riskscore = 1	Ingen åtgärd. Livsstils information
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.

Mycket hög risk och andra specialtillstånd, se Faktaruta 4

Tidpunkt för insättande av trombosprofylax

Vid tidigare VTE, eller riskscore \geq 4, påbörjas trombosprofylax så snart graviditet konfirmerats, se Faktaruta 3. Vid antitrombinbrist eller annat specialtillstånd med "mycket hög risk" kan trombosprofylax övervägas redan före konception. Vid trombosprofylax endast postpartum (riskpoäng 2 eller 3) påbörjas profylax fyra till sex timmar efter förlossning. Vid komplikationer startas trombosprofylax individuellt. Under graviditet och efter vaginal förlossning ges injektioner av LMH vanligtvis i bukväggen. Efter laparotomi eller problem med injektioner i bukväggen ges injektion på lårets framsida.

Effekt av och säkerhet vid LMH-profylax

Recidivfrekvensen av venös trombos utan trombosprofylax vid riskscore \geq 4 varierar men kan uppskattas till tio procent, fem procent före och fem procent efter förlossningen (1). Hos kvinnor med en tidigare trombos händelse minskar risken för recidiv med cirka 90 procent med normaldosprofylax (16). Vid "mycket hög risk" bedöms den totala risken vara >15 procent och då rekommenderas LMH i högre dos.

LMH är förstahandspreparat för medikamentell trombosprofylax och passerar inte över placentabarriären eller till modersmjölken (2). Trombosprofylax ges med varierande styrka beroende på indikation. I det här kapitlet behandlas en-dos och två-dos regimer, här kallade normal- respektive högdosprofylax.

Normaldosprofylax

Under graviditet

Trombosprofylax till kvinnor med riskscore ≥ 4 , och vid vikt ≤ 90 kg i tidig graviditet kan ges med normaldos hela graviditeten utan monitorering av antikoagulantiaeffekt (Faktaruta 4). Före insättande av trombosprofylax kontrolleras APTT, PK (INR) och trombocytantal och vid behov görs komplettering av trombofiliutredning. Efter initial provtagning och insättande av trombosprofylax behöver TPK bara kontrolleras under graviditeten om kvinnan tidigare fått ofraktionerat heparin eller om komplikation uppstår (2). Vid kroppsvikt > 90 kg rekommenderas kontroll av anti-FXa aktivitet tre timmar efter injektion, omkring två veckor efter start av trombosprofylax. Anti-FXa-aktivitet motsvarande 0,20–0,45 E/ml eftersträvas. Vid behov av justering av dos minskas eller ökas denna med en halv normaldosprofylax. Vid högre dygnsbehov övervägs halverad dygnsdos var 12:e timme. Ny kontroll av anti-FXa aktivitet efter dosändring utförs efter en till två veckor. Vid adekvat anti-FXa aktivitet initialt behövs inga ytterligare kontroller, om inte en onormal viktökning eller obstetriska komplikationer tillstöter. Rådet med skilda doseringar beroende på vikt är baserat på farmakokinetiska studier och kliniska erfarenheter av trombosrecidiv (17, 18).

Vid läkarbesök graviditetsvecka 34-36 informeras den gravida kvinnan om gällande tidsintervall mellan tidpunkt för injektion till eventuell ryggbedövning (se kapitel 11), förlossningsplanering ska dokumenteras.

Korttidsprofylax

Korttidsprofylax med normaldos ges vid tillfällig riskfaktor (till exempel: OHSS, immobilisering, intensivvårdsbehandling, svårare infektion, yttlig tromboflebit, gipsning eller ineliggande operation. Korttidsprofylax under graviditet avslutas när risksituationen inte längre kvarstår, när kvinnan är fullt mobiliserad och vid OHSS efter första trimestern (se kapitel 12). Dosen vid intensivvård individualiseras då vissa behöver högdosprofylax. Postpartumprofylax, en eller sex veckor, indicerar inte monitorering av anti-FXa aktivitet eller annan provtagning.

Vid förlossningen

Vid ankomsten till förlossningsavdelningen kontrolleras APTT, PK(INR) och TPK för bedömning av generell blödningsrisk och tidpunkt för senaste injektion av LMH antecknas. För användning av EDA eller spinalanestesi, se kapitel 11.

- Vid spontant värkarbete och vid induktion görs uppehåll under aktivt värkarbete och nästkommande injektion ges fyra till sex timmar efter partus.
- Vid planerat sectio ges den sista prepartala LMH-dosen 24 timmar före operation. Efter sectio startas trombosprofylax med LMH fyra till sex timmar efter okomplicerad operation. Första veckan efter kejsarsnitt ges injektionen i låret för att undvika hematoma i såret.

Dextran eller liknande behandling skall inte ges efter långtidsprofylax med LMH på grund av att det ökar blödningsbenägenheten med risk för stor blödning vid partus.

Postpartum

Efter partus ges, vid normaldosprofylax, samma dos LMH som under graviditeten. Morgon- eller kvälldos användes beroende på när partus inträffat. LMH påbörjas igen fyra till sex timmar

efter partus om inga blödningskomplikationer inträffat. Denna fortsätter en vecka vid riskpoäng 2 respektive sex veckor om riskpoäng ≥ 3 . Vid onormalt efterförlopp individualiseras trombosprofylaxen.

Om warfarin övervägs vid protein C respektive S brist startas warfarin med lägre dos och LMH behålls minst en vecka. Dessa kvinnor handläggs i samråd med koagulationsexpertis.

Faktaruta 4			
Dosering av lågmolekylärt heparin vid trombosprofylax			
	Kroppsvikt* (Kg)	Dalteparin (Fragmin) s.c. IE/24h	Tinzaparin (Innohep) s.c. IE/24h
<u>Riskscore = 2 till 3 4</u>			
Normaldosprofylax	≤ 90	5000	4500
	> 90	7500**	8000**
<u>”Mycket hög risk” för trombos***</u>			
Högdosprofylax	< 50	2500 x 2**	2500 x 2**
	50 - 90	5000 x 2**	4500 x 2**
	> 90	7500 x 2**	4500 + 8000**
* Inskrivningsvikt på mödravården			
** Initialdoser			
*** Mätbart anti-FXa aktivitet före nästa dos, dvs $\geq 0,05-0.1$ IE/ml			

Högdosprofylax

Kvinnor med mycket hög risk för VTE

Under graviditet

Högdosprofylax ges till kvinnor med upprepade tromboser, pågående antikoagulantibehandling före graviditeten, vid TAPS samt till kvinnor med ärftlig antitrombinbrist, se Faktaruta 5. Vid resttillstånd efter utbredd embolisering /trombotisering och vid svårare infektionssjukdomar kan högdosprofylax övervägas. Denna innebär en mätbar antikoagulantia-effekt dygnet runt (19). LMH rekommenderas i två doser per dygn för att minska tiden med högre antikoagulantiaeffekt och risk för blödningskomplikationer vid oväntade obstetriska komplikationer.

Doseringsanvisningar i tabellen är initialdoser. Monitorering av antikoagulantiaeffekt görs med anti-FXa aktivitet, som är den metod som används vid LMH då APTT är för okänsligt. Observera att gränsen för mätbar antikoagulantiaeffekt kan vara olika vid olika laboratorier. En nivå på $\geq 0,05-0,1$ E/ml, beroende av laboratorium, eftersträvas före injektion. Effekten kontrolleras varannan månad. Om anti-FXa aktiviteten ligger under $0,05-0,1$ E/ml ökas i första hand kvälldosen med en halv normaldosprofylax (Faktaruta 4). Tilläggas bör att evidensläget för monitorering av trombosprofylax med anti-FX aktivitet fortfarande är oklart (2).

Vid förlossningen

Vid ankomst till förlossningen kontrolleras APTT, PK(INR), antitrombin och TPK. Tidpunkt för senaste LMH-injektion noteras. Vid spontant

värkarbete görs uppehåll med trombosprofylax vid aktivt förlossningsarbete och nästkommande dos ges fyra timmar efter förlossning. Om ASA är insatt under graviditeten ska det finnas en vårdplan angående fortsatt behandling under och efter förlossningen. Vid mycket hög risk för recidiv av VTE kan dosen reduceras till en halv normaldosprofylax, som ges två till tre gånger per dygn efter initialt uppehåll på tolv timmar från sista injektion före partus. I dessa ovanliga fall är EDA/spinal kontraindicerat.

Vid induktion och planerat kejsarsnitt

Vid planerat kejsarsnitt och induktion ges den sista prepartala LMH-dosen 24 timmar före operation. Vid mycket hög risk för recidiv av VTE ges halv normaldos två till tre gånger per dygn efter initialt uppehåll på tolv timmar från sista injektion före partus. EDA/spinalanestesi är normalt kontraindicerat för denna patientgrupp, se kapitel 11. Vid höga doser av LMH under graviditeten kan en successiv sänkning övervägas dagarna före induktion eller kejsarsnitt beroende på tidigare uppmätt anti-FXa aktivitet.

Postpartum

Efter partus ges LMH fyra timmar efter förlossningen. Därefter ges trombosprofylax med motsvarande anti-FXa aktivitet som under graviditeten. Vid högdosprofylax måste man uppmärksamma en ökad blödningsrisk eftersom effekten av LMH snabbt ökar efter förlossningen.

LMH-profylax kan då ges med halv normaldos var 12:e timme första dygnet för att minska risken för blödningskomplikationer (7). Kvinnor som före graviditeten stod på behandling med oral antikoagulation kan med fördel fortsätta med LMH och ställas över till peroral antikoagulationsbehandling polikliniskt, förslagsvis efter två till fyra veckor, då det blir lättare att ställa in rätt dos. Amning är möjligt med både LMH och warfarin, men avråds vid nya orala antikoagulantia (NOAK) då erfarenhet

saknas. NSAID-preparat bör helst inte ges som smärtstillning eftersom det ökar blödningsrisken.

Covid 19

För behandling vid covid-19 infektion, se SFOG-råd Hemostasutredning och behandling av tromboembolism samt trombosprofylax vid covid-19 hos obstetriska patienter www.sfog.se

Faktaruta 5 Handlingsplan vid mycket hög risk samt andra specialtillstånd

Tillstånd	Trombosprofylax
Upprepade TE	Högdosprofylax LMH start så snart graviditet känd
Allvarliga resttillstånd efter TE	Högdosprofylax LMH start så snart graviditet känd
Antikoagulantia före graviditet	Högdosprofylax LMH, Warfarin och NOAK utsatt senast v.6+0
Hereditär antitrombinbrist	Högdosprofylax LMH, AT -koncentrat vid komplikationer och partus
TAPS (APS med tid trombos)	Högdosprofylax + ASA 75mg/d
OAPS (Obstetrisk APS)	Normaldosprofylax + ASA 75 mg
OHSS.	Normaldosprofylax LMH direkt vid diagnos, under hela första trimestern + till regress
Covid-19 pneumoni m. syrgasbeh.	Högdosprofylax LMH
Hyperhomocysteinemi	Folsyra 1-5 mg/d och/eller vitamin B12 och vitamin B6

APS antifosfolipidsyndrom, ASA acetylsalicylsyra, LMH lågmolekylärt heparin, TE tromboembolism, OAPS obstetrisk APS, TAPS trombotiskt APS (med tidigare trombos), OHSS överstimulerings syndrom

Pågående oral antikoagulantibehandling före graviditeten

Vid behandling med orala antikoagulantia före aktuell graviditet ska kvinnor med warfarinbehandling vara översatta på LMH senast vecka 6+0. Warfarin har teratogen effekt

under graviditetsvecka 6-12 och cerebrala effekter hos barnet har vid långtidsuppföljning rapporterats hos barn till mödrar som behandlats med warfarin under graviditet oberoende av graviditetens längd (2). Fortsatt

behandling med vitamin K-antagonist under graviditeten ökar också risken för blödningar hos fostret intrauterint (2).

Vid andra orala antikoagulantia s k NOAK görs byte till LMH före graviditeten om möjligt, annars direkt vid konstaterad graviditet.

Missbildningar har rapporterats i 4 procent vid rivaroxaban (Xarelto) under första trimestern.

Behandling med NOAK är i sig inte en absolut indikation för avbrytande av graviditet. För övergång från warfarin och NOAK till LMH, se Faktaruta 6.

Faktaruta 6

Övergång från Waran/warfarin till LMH

Byte till LMH skall vara klart graviditetsvecka 6+0 på grund av teratogen effekt.

1. Kontroll av PK(INR) och Waran/warfarin utsättes.
2. PK(INR) <2,0, börja direkt med LMH enligt högdos profylax
3. PK(INR) 2,1- 3,5 börja LMH efter 1 dygn
4. PK(INR) > 3,5 börja LMH efter 2 dygn

Kontroll av anti-Xa dag 2 med LMH, därefter enligt högdosprofylax
Obs Vid tveksam kost => 5 mg Konaktion peroralt = 0.5 ml av intravenös lösning
(påskyndar sänkning av PK(INR), som följs dagligen till det är < 1,5)

Övergång från NOAK till LMH (kontakt koagulationsspecialist pg olika halveringstider)

Övergång från NOAK till LMH före konception:

- Kontroll av TPK, PK, APTT. Byte till LMH efter 24 timmar.
- Kontroll av anti-Xa aktivitet efter 3 dagar
- Fortsatt behandling enligt ovan för Waran.

Övergång från LMH till Warfarin vid protein S och Protein C brist

Risk för paradoxal trombotisering om för snabbändring
Kombination av LMH och Warfarin minst 7 dagar

Hereditär antitrombinbrist

Nedan ges en kort sammanfattning, för närmare detaljer hänvisas till HEM-ARGs dokument ”Hereditär antitrombinbrist vid graviditet”. Dessa kvinnor ska *alltid* skötas i samråd med koagulationsspecialist.

Under graviditet

Start av trombosprofylax med LMH ska ske så snart som möjligt efter att graviditeten är

konstaterad vid hereditär antitrombin (AT)-brist med eller utan tidigare VTE. VTE inträffar hos dessa kvinnor ofta mycket tidigt under graviditeten. Olika former av AT-brist har olika risk för VTE och det diskuteras om huruvida

detta ska påverka grad av trombosprofylax. Kontroll av AT-aktivitet hos kvinnan och hennes barn görs med den metod som använts vid diagnostisering av kvinnans medfödda AT-brist.

Vid förlossningen

Behandling under förlossningen planeras i samråd med koagulationsspecialist. Vid förlossningen ges AT-koncentrat för att normalisera AT-aktiviteten till motsvarande minst 1,0 E/ml (100 procent av normalplasma), enligt följande: $kg \times (100 \text{ procent minus aktuell AT-nivå i procent})$. Det nyfödda barnet har cirka 50 procent av en vuxens AT-aktivitet. Risken är hög för tromboemboliska komplikationer hos barn med AT-brist speciellt vid asfyxi och andra neonatala komplikationer. Kontroll av AT i navelsträngsblod görs och extra observation av dessa barn neonatalt rekommenderas om misstanke på medfödd AT-brist.

Antifosfolipidsyndrom

För behandling av dessa kvinnor se, kapitel 5.

Kvinnor med mekaniska hjärklaffsprotoser

Behandling av kvinnor med mekaniska hjärklaffsprotoser utgör ett speciellt problem under graviditet, förlossning och puerperium. Fortsatt behandling med warfarin minimerar risken för klafftromboser (3,9 procent) men ökar riskerna för missbildningar (6,4 procent) och graviditetskomplikationer (cirka 30 procent). En ökad risk för skador i CNS hos fostret beroende på blödningar (7,6 procent) föreligger likaså under hela graviditeten vid warfarinbehandling (20). Om LMH används på grund av mekaniska hjärklaffar ska detta ges i hög behandlingsdos

Postpartum

Kvinnor med AT-brist utan tidigare VTE ges trombosprofylax i högdos i puerperiet, under minst tolv veckor. Antikoagulantiaeffekten bör motsvara den som förelegat under graviditeten och styrs genom bestämning av anti-FXa aktivitet. Vanligtvis står kvinnor med antitrombinbrist och tidigare VTE på livslång behandling med orala antikoagulantia. Vid behandling med warfarin före graviditeten återupptas denna inom två veckor efter partus, initialt ges samtidigt LMH. PK(INR) kontrolleras ofta.

För mer information se dokument "Hereditär antitrombinbrist vid graviditet".

fördelat på två doser och effekten följas med anti-FXa aktivitet med målvärden i det högre intervallet. Då den här gruppen av kvinnor är liten, i Sverige cirka fem kvinnor per år, ska behandlingen alltid skötas i nära samarbete mellan kardiolog, obstetriker och koagulationsspecialist (20).

Anamnes på andra trombos

Cerebrala trombos

Det finns begränsade data beträffande cerebrala trombos under graviditet. Störst risk för recidiv föreligger första veckan post partum (21) men ökad förekomst av sena obstetriska komplikationer har även rapporterats hos dessa kvinnor (22). Vid graviditet ges vid tidigare genomgången cerebral venös trombos (sinustrombos) trombosprofylax med LMH i dos som är enligt trombosprofylax algoritmen, samt minst sex veckor post partum.

Hyperhomocysteinemi är en riskfaktor speciellt för sinustrombos med 4-10 ggr ökad risk (23, 24) (se behandling nedan).

Vid genomgången cerebral arteriell trombos eller transitoriska attack (TIA) rekommenderas profylax med lågdos ASA i kombination med livsstilsinformation och kontroll av blodtryck (25). Om kvinnan före graviditet behandlats med antikoagulantia ges ASA och LMH. För dosering, se Faktaruta 4. Trombosprofylax vid arteriell trombos eller TIA ska fortgå minst tolv veckor post partum.

Komplikationer av heparin/LMH

Blödningskomplikationer

Vid trombosprofylax med heparin/LMH är det ovanligt med blödningskomplikationer fränsett mindre blödningsar såsom hematom vid injektionsstället. Blödningsbenägenheten är

Ovanliga trombos

Kvinnor med tidigare trombos i övre extremiteter, vena jugularis, njurvenstrombos eller vena ovarica trombos ska vara utredda avseende trombofili (se ovan). Beroende på resultat av denna utredning ges trombosprofylax i normaldos alternativt högdos av LMH. Efter kirurgisk åtgärd av Thoracic Outlet Syndrom (TOS) kan trombosprofylax vara indicerad trots återställt blodflöde. Retinalvenstrombos motiverar vanligtvis inte trombosprofylax.

Tidigare porta-, lever- och mesenterialvenstrombos är mycket sällsynta och ska skötas i samråd med koagulationsspecialist och gastroenterolog men ska i princip alltid ha trombosprofylax med LMH. Vid portal hypertension föreligger risk för esofagusvaricer med ökad risk för svåra blödningsar under graviditeten.

Hyperhomocysteinemi

Vid måttlig hyperhomocysteinemi räcker vanligen behandling med folsyra (1-5mg/dygn), vitamin B12 och vitamin B6 (25). Vid höga homocysteinnivåer behövs individuell bedömning i samråd med endokrinolog.

relaterad till dos av heparin/LMH (2).

Komplikation indicerar kontroll av TPK, APTT, PK(INR), och anti-FXa aktivitet. Vid blödningsar är det bäst att om möjligt vänta på minskad effekt av antikoagulantia och samtidigt kontakta

koagulationsspecialist. Vid allvarlig blödning utsätts trombosprofylax tills blödningen är under kontroll och i svåra fall kan protaminsulfat ges för att minska antikoagulantiaeffekten.

Protaminsulfat minskar effekten av LMH, men tar inte helt bort den. Det är viktigt att inte överdosera protaminsulfat då detta i sig kan ge en ökad blödningsbenägenhet. Observera att helt utsättande av trombosprofylax kan öka risken för recidiv av venös tromboembolism även om blödning föreligger. Det är viktigt att i detta läge åter initiera LMH när blödningen är under kontroll. Vid enstaka tillfällen kan en övergång till intravenös infusion av ofraktionerat heparin med en APTT förlängning på fem till tio sekunder vara att föredra eftersom denna behandling snabbt kan minskas vid behov.

Osteopeni

Urkalkning av skelettet med kotfrakturer som följd rapporteras hos två till tre procent av dem som behandlas med ofraktionerat heparin under graviditet (26). Dock förekommer också spontana kotfrakturer under graviditet. Risken för osteoporotiska komplikationer är mycket lägre vid LMH jämfört med ofraktionerat heparin (2). Skelettröntgen är indicerad vid symtom från ryggen och misstanke på kotfraktur. Vid uttalad osteopeni eller kotfrakturer övervägs fortsatt trombosprofylax med warfarin postpartum. Observera dock att även warfarin kan ge viss urkalkning av skelettet varför symtom bör beaktas även vid behandling med orala antikoagulantia. Adekvat kalciumtillförsel under graviditeten är viktig.

Allergi

Allergiska reaktioner består vanligen av lokal irritation vid injektionsstället. Ett byte av typ av LMH kan prövas, men det hjälper inte alltid. Vid utebliven förbättring och vid allvarligare allergier mot heparin/LMH kan danaparoid (Orgaran) eller fondaparinux (Arixtra) användas (2).

Heparininducerad trombocytopeni

Heparininducerad trombocytopeni (HIT) är ett ovanligt tillstånd där trombocytnivåerna sjunker kraftigt utan annan orsak än heparinbehandlingen. HIT kan kliniskt delas in i typ I och typ II. Patofysiologin bakom HIT typ I är oklar. Det rör sig troligen om en direkt trombocyttaggregation orsakad av heparinet. Aggregaten fastnar i mjälten vilket leder till trombocytopeni. HIT typ II är immunmedierad och orsakas av en IgG-antikropp som binder till en epitop på trombocytfaktor 4 (TF4) när TF4 är bundet till heparin. Vid stark misstanke på eller säkerställd HIT ska heparin/ LMH utsättas omedelbart. Detta livshotande tillstånd innebär en trombocytkonsumtion med utbredd paradoxal trombotisering. Behandling ges initialt med fondaparinux (Arixtra) eller danaparoid (Orgaran) under graviditet. Postpartum kan även warfarin användas (2).

Njursvikt

Vid kraftigt nedsatt njurfunktion (20-30ml/min) rekommenderas kontroll av anti FXa aktivitet även om tinzaparin och dalteparin troligen inte påverkas av njurfunktion, för att undvika ackumulering (27).

Råd angående livsstil för att minska risken för VTE

Kvinnor med en tidigare VTE har omkring en procents årlig risk för retrombotisering i 30-års åldern (28). Alla kvinnor med tidigare eller aktuell VTE bör genom livsstilsråd och informeras om möjligheterna att kunna påverka sin trombosrisk. Regelbunden motion halverar risken för trombos (2, 29). Motion motsvarande promenad i snabb takt, 30 minuter om dagen rekommenderas. Simning, spinning och vattengymnastik fungerar bra ända fram till förlossningen.

Kvinnor med tillräcklig solexponering löper en lägre risk för trombos, jämfört med otillräcklig sådan. Solexponering står för den största delen av D-vitamnivåerna och låga D-vitamnivåer kan ses som en markör för lågt solande (30).

Under vintern är solexponering som lägst och risken för VTE är 50 procent högre under vintermånaderna (december-februari) än under resten av året (30). I Sverige har mer än hälften av den gravida populationen låga D-vitamin nivåer (< 50 nmol/L) under vintern (31). Effekten av solning på blodpropp och annan hjärtkärlsjukdom går sannolikt via kväveoxid som frigörs vid solning (32). Kväveoxid vidgar blodkärl och sänker blodtrycket vilket är den sannolika orsaken till den lägre risken för hjärtkärlsjukdom hos solare (32).

Rökning ökar risken för venös trombos och rökare ska rekommenderas att sluta (1).

Normalviktiga kvinnor löper en mindre risk för blodpropp än överviktiga (BMI 25-30) och en mycket mindre risk än obesa (BMI ≥ 30). Kvinnor med hög risk för trombos har en medicinsk orsak att försöka hålla normalvikt (1).

Referenser

1. Lindqvist PG, Dahlbäck B, Marsál K. Thrombotic risk during pregnancy: a population study. *Obstet Gynecol* 1999; 94:595-599.
2. Bates SM, Rajasekhar A, Middeldorp S, McLintock C, Rodger MA, James AH *et al.* American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood advances* 2018; 2:3317-3359.
3. Utne KK, Ghanima W, Foyen S, Kahn S, Sandset PM, Wik HS. Development and validation of a tool for patient reporting of symptoms and signs of the post-thrombotic syndrome. *Thromb Haemost* 2015; 115.
4. Rosfors S, Noren A, Hjertberg R, Persson L, Lillthors K, Torngren S. A 16-year haemodynamic follow-up of women with pregnancy-related medically treated iliofemoral deep venous thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001; 22:448-455.
5. Lindqvist PG, Torsson J, Almquist A, Bjorgell O. Postpartum thromboembolism: severe events might be preventable using a new risk score model. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4:1081-1087.
6. Chauleur C, Quenet S, Varlet MN, Seffert P, Laporte S, Decousus H *et al.* Feasibility of an easy-to-use risk score in the prevention of venous thromboembolism and placental vascular complications in pregnant women: a prospective cohort of 2736 women. *Thromb Res* 2008; 122:478-484.
7. Lindqvist PG, Hellgren M. Obstetric thromboprophylaxis: the Swedish guidelines. *Advances in hematology* 2011; 2011:157483.

8. Nelson-Piercy C, MacCallum P, Mackillop L. Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium. In: *RCOG Green-top Guideline No 37a*. Royal College of Obstetricians and Gynecologists; 2015.
9. Sultan AA, West J, Grainge MJ, Riley RD, Tata LJ, Stephansson O *et al*. Development and validation of risk prediction model for venous thromboembolism in postpartum women: multinational cohort study. *Bmj* 2016; 355:i6253.
10. Dargaud Y, Rugeri L, Fleury C, Battie C, Gaucherand P, Huissoud C *et al*. Personalized thromboprophylaxis using a risk score for the management of pregnancies with high risk of thrombosis: a prospective clinical study. *J Thromb Haemost* 2017; 15:897-906.
11. Thurn L, Wikman A, Lindqvist PG Postpartum blood transfusion and hemorrhage as independent risk factors for venous thromboembolism. *Thromb Res* 2018; 165:54-60.
12. Larsen TB, Sorensen 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* 2007; 120:505-509.
13. Tuffnell D, Knight M, Mackillop L. Lessons for prevention and treatment of thrombosis and thromboembolism. In: *MBRRACE-UK - Saving Lives, Improving Mothers' Care 2018*. vol. Chapter 4; 2018: 34-46.
14. Liu S, Rouleau J, Joseph KS, Sauve R, Liston RM, Young D *et al*. Epidemiology of pregnancy-associated venous thromboembolism: a population-based study in Canada. *J Obstet Gynaecol Can* 2009; 31:611-620.
15. James AH, Jamison MG, Brancazio LR, Myers ER. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194:1311-1315.
16. Lindqvist PG, Bremme K, Hellgren M. Efficacy of obstetric thromboprophylaxis and long-term risk of recurrence of venous thromboembolism. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011; 90:648-653.
17. Blomback M, Bremme K, Hellgren M, Lindberg H. A pharmacokinetic study of dalteparin (Fragmin) during late pregnancy. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998; 9:343-350.
18. Norris LA, Bonnar J, Smith MP, Steer PJ, Savidge G. Low molecular weight heparin (tinzaparin) therapy for moderate risk thromboprophylaxis during pregnancy. A pharmacokinetic study. *Thromb Haemost* 2004; 92:791-796.
19. Bremme K, Lannemyr A, Tyni L, Chairati R. Obstetric and neonatal outcomes in pregnant women treated with high-dose thromboprophylaxis: a retrospective, single-center study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019:1-4.
20. D'Souza R, Ostro J, Shah PS, Silversides CK, Malinowski A, Murphy KE *et al*. Anticoagulation for pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2017; 38:1509-1516.
21. Karjalainen L, Tikkanen M, Rantanen K, Laivuori H, Gissler M, Ijas P. Pregnancy-associated stroke -a systematic review of subsequent pregnancies and maternal health. *BMC Pregnancy Childbirth* 2019; 19:187.
22. Martinelli I, Passamonti SM, Maino A, Abbattista M, Bucciarelli P, Somigliana E *et al*. Pregnancy outcome after a first episode of cerebral vein thrombosis. *J Thromb Haemost* 2016; 14:2386-2393.
23. Nagaraja D, Noone ML, Bharatkumar VP, Christopher R. Homocysteine, folate and vitamin B(12) in puerperal cerebral venous thrombosis. *J Neurol Sci* 2008; 272:43-47.
24. Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD, Jr., Bushnell CD, Cucchiara B, Cushman M *et al*. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42:1158-1192.
25. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD *et al*. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45:2160-2236.
26. Dahlman TC. Osteoporotic fractures and the recurrence of thromboembolism during pregnancy and the puerperium in 184 women undergoing thromboprophylaxis with heparin. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:1265-1270.
27. Atiq F, van den Bemt PM, Leebeek FW, van Gelder T, Versmissen J A. Systematic review on the accumulation of prophylactic dosages of low-molecular-weight heparins (LMWHs) in patients with renal insufficiency. *Eur J Clin Pharmacol* 2015; 71:921-929.

28. Lindqvist PG, von Kanel R .How to avoid venous thromboembolism in women at increased risk - with special focus on low-risk periods. *Thromb Res* 2015; 136:513-518.
29. Lindqvist PG, Epstein E, Olsson H. The relationship between lifestyle factors and venous thromboembolism among women: a report from the MISS study. *Br J Haematol* 2009; 144:234-240.
30. Lindqvist P, Epstein E, Olsson H. Does an active sun exposure habit lower the risk of venous thrombotic events? A D-lightful hypothesis. *JTH* 2009; 7:605-610.
31. Gidlof S, Silva AT, Gustafsson S, Lindqvist PG. Vitamin D and the risk of preeclampsia--a nested case-control study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015; 94:904-908.
32. Lindqvist Pg, Epstein E, Landin-Olsson M. Sun Exposure - Hazards and Benefits. *Anticancer research* 2022;42(4):1671-1677