

# Venøs tromboemboliske lidelser – profylakse, udredning og behandling.

Forfattere: Anita Sylvest Andersen (Hvidovre), Betina Ristorp Andersen (Nordsjælland), Morten Beck (Herlev), Thomas Bergholt (Rigshospitalet), Anne-Mette Hvas (Aarhus), Selma Kløve (Herlev), Lærke Nørholm (Nordsjælland), Berit Woetmann Pedersen (Rigshospitalet), Rie Adser Virkus (Rigshospitalet) og Christina Steen Vorbeck (Rigshospitalet)

Tak til overlægerne Sanne Jørgensen (CT) og Charlotte Strandberg (UL), Radiologisk afdeling Herlev og Gentofte Hospital, for kommentarer til de radiologiske metoder

Korrespondance: Thomas Bergholt: thomas.bergholt@regionh.dk

Første udkast: 8.januar 2016

Diskuteret på Sandbjerg dato: 23. januar 2016

Korrigeret udkast dato: 4.april 2016

Endelig guideline dato 9.april 2016

Guideline skal revideres seneste dato: april 2019

# **Indholdsfortegnelse**

0. Indledning .....	4
1. Forkortelser .....	5
2. Kliniske rekommendationer for venøs tromboemboli .....	6
3. Baggrund.....	9
3.1 Profylakse for venøs tromboemboli.....	9
3.1.1 Risikofaktorer under graviditet, fødslen og i puerperiet.....	9
3.1.1.1 Tidligere tilfælde af VTE eller kendt trombofili.....	9
3.1.1.2 Alder .....	10
3.1.1.3 Body Mass Index (BMI) .....	10
3.1.1.4 Immobilisation i graviditeten.....	10
3.1.1.5 Inflammation, infektion, præeklampsi og hyperemesis .....	10
3.1.1.6 Forløsning ved sectio .....	10
3.1.1.7 Flerfoldsgraviditet.....	10
3.1.1.8 Postpartum blødning .....	11
3.1.1.9 Assisteret reproduktion .....	11
3.1.2 Medikamentel profylaktisk behandling .....	11
3.1.3 Non-medikamentel profylaktisk behandling.....	13
3.2 Diagnostik af venøs tromboemboli .....	14
3.2.1 Generelt.....	14
3.2.2 D-Dimer .....	14
3.2.3 Dyb Vene Trombose .....	15
3.2.3.1 Risikostratificering.....	15

3.2.3.2 Kompressionsultralyd ved DVT .....	16
3.2.3.3 Andre billeddannende metoder ved mistanke om DVT .....	16
3.2.4 Lungeemboli .....	16
3.2.4.1 EKG og arteriel blodgasanalyse.....	16
3.2.4.2 Diagnostik .....	17
3.3 Behandling for venøs tromboemboli .....	18
3.3.1. Medikamentel behandling.....	18
3.3.1.1 Lavmolekylært heparin .....	18
3.3.1.1.1 Behandlingsvarighed.....	18
3.3.1.1.2 Behandling i forbindelse med fødslen .....	18
3.3.1.1.3 Behandling efter fødslen .....	18
3.3.1.1.4 Dosis .....	19
3.3.1.2 Vitamin K-antagonister.....	19
3.3.1.3 Acetylsalicylsyre.....	19
3.3.1.4 Trombolyse og trombectomi.....	19
3.3.1.5 Nyere antikoagulations midler.....	19
3.3.2. Non-medikamentel behandling.....	20
3.3.2.1 Kompressionsstrømper .....	20
3.3.2.2 Vena Cava filter .....	20
4. Referencer .....	21
5. Appendix 1 .....	25

## **0. Indledning**

Denne guideline bygger på Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase's (DSTH's) guideline fra 2014 "Tromboembolisk sygdom under graviditet og post partum – risikovurdering, profylakse og behandling" (1) samt en opdateret litteratursøgning.

Venøs tromboemboli (VTE) under graviditet og fødsel er en sjælden men alvorlig sygdom, hvor kendskab til forebyggelse, udredning og behandling er afgørende.

### **Afgrænsning af emnet**

Vi har valgt at fokusere på forebyggelse, udredning og behandling af venøs tromboembolisk sygdom, hvorfor rekommendationer og baggrund er opdelt i disse 3 områder. Med henblik på at afgrænse indholdet har vi ikke medtaget arterielle tromboser eller antiphospholipidsyndrom.

### **Litteratursøgning**

I forbindelse med udarbejdelse af denne guideline har vi ud over referencerne fra DSTH's guideline foretaget litteratursøgning i PubMed, Embase og Cochrane database og Systematic Reviews fra 2010 og frem til 1. oktober 2015 med anvendelse af MeSH søgeordene "Venous Thromboses", "Pregnancy" og "Delivery, Obstetric". I alt blev 813 publikationer identificeret ved disse søgninger og deres Medline-abstract gennemlæst. Deraf blev 65 referencer anvendt i denne guideline.

## **1. Forkortelser**

ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
BMI	Body mass index kg/m <sup>2</sup>
CT	Computer tomografi
DSTH	Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase
DVT	Dyb venøs trombose
EKG	Elektrokardiografi
HIT	Heparininduceret trombocytopeni
ICSI	Intracytoplasmatisk sperm injektion
IVF	In vitro fertilisation
LE	Lungeemboli
LMWH	Lavmolekylært heparin
MR	Magnetisk resonans
OHSS	Ovarielt hyperstimulationssyndrom
RCOG	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists
VTE	Venøs tromboemboli

## 2. Kliniske rekommandationer for venøs tromboemboli

<b>Profylakse</b>	
Alle kvinder anbefales tidligt i graviditeten at risikovurderes for venøs tromboembolisk sygdom	C
Risikovurderingen gentages, hvis der under graviditeten, under fødslen eller i puerperiet tilkommer yderligere risikofaktorer	C
Risikoen for venøs tromboembolisk sygdom og overvejelserne om profylaktisk behandling bør diskuteres med kvinden	✓
Forebyggende behandling af tromboembolisk sygdom iværksættes på baggrund af en individuel risikovurdering og startes ved erkendt graviditet eller snarest muligt herefter	C
For kvinder i antikoagulerende behandling under graviditeten anbefales, at der foreligger en individuel plan for pausering i relation til fødsel, genoptagelse og varighed af behandlingen	✓
Gravide med intermediaær eller let øget tromboserisiko anbefales ikke rutinemæssig tromboseprofylakse med lavmolekylært heparin	C
Kvinder med høj tromboserisiko anbefales antikoagulerende behandling fra erkendt graviditet til 6 uger efter fødslen	D
Kvinder med tidlige tromboembolisk sygdom og trombose hos førstegradsslægtinge betragtes som højrisiko	C
LMWH er førstevalgspræparat både under graviditeten og i den puerperale periode	A
Tromboseprofylakse anbefales ikke under graviditet til raske gravide, hvis eneste risikofaktor er heterozygoti for faktor V Leiden eller for faktor II (protrombin 20210A) varianten	D
Kvinder, der er homozygote for faktor V Leiden eller faktor II (protrombin 20210A) varianten, eller som har dobbelt heterozygoti anbefales tromboseprofylakse både antepartalt og puerperalt	D
Kvinder med hereditær antitrombinmangel anbefales tromboseprofylakse fra erkendt graviditet til og med 6 uger i puerperiet	C
Gravide med hereditær protein S eller C mangel anbefales tromboseprofylakse i puerperiet	C

<b>Diagnostik af venøs trombose</b>	
D-dimer anbefales ikke indgå i udredningen for venøs tromboembolisk sygdom i graviditet, da den diagnostiske værdi er usikker	C
Terapeutisk antikoagulation bør initieres, når der er klinisk mistanke om trombose og fortsættes, indtil diagnosen er enten udelukket eller indtil behandlingsophør	C
Terapeutisk antikoagulation bør fortsættes ved stærk klinisk mistanke, hvor der er manglende eller usikker diagnose, og imens der planlægges yderligere diagnostiske tests i samråd med en radiolog	C

<b>Diagnostik af Dyb Venøs Trombose</b>	
Typiske kliniske tegn er generaliseret hævelse i venstre underekstremitet men atypisk præsentation (og lokalisation) er ikke sjælden, hvorfor det anbefales at have en lav tærskel for udredning	D
Prætest risikostratificering for dyb vene trombose på baggrund af anamnese og kliniske fund bør ikke anvendes	C
Ved mistanke om dyb vene trombose bør der foretages kompressionsultralyd med Doppler snarest	B
En negativ ultralydkompressionsundersøgelse anbefales, ved fortsatte symptomer, gentages inden for ca. en uge for at udelukke dyb vene trombose	D
Ved mistanke om, eller bekræftet dyb vene trombose, anbefales den gravide instrueres i at henvende sig med det samme ved tegn på lungeemboli	D

<b>Diagnostik af lungeemboli</b>	
EKG anbefales at indgå som en del af diagnostikken samt i differentialdiagnostisk øjemed. Ved LE kan ses takykardi, S <sub>1</sub> Q <sub>3</sub> T <sub>3</sub> -mønster, negativ T-tak og højresidigt grenblok. Normalt EKG ses hos 60% af patienter med lungeemboli	C
Arteriel blodgas har begrænset diagnostisk værdi, men anbefales at indgå differentialdiagnostisk ved den akut påvirkede patient	C
Ved samtidig mistanke om lungeemboli og dyb vene trombose anbefales sidstnævnte udrettet primært med kompressionsultralyd, og ved positiv diagnose er videre udredning for lungeemboli overflødig	C
Røntgen af thorax tilrådes så vidt muligt foretages ved mistanke om lungeemboli og indgår i udredning af differentialdiagnoser, og også i forhold til valg at supplerende billeddiagnostisk metode	D
Er røntgen af thorax normal anbefales lungescintigrafi. Er røntgen af thorax ikke normal anbefales CT pulmonal angiografi	D

<b>Behandling af venøs trombose</b>	
Terapeutisk behandling bør påbegyndes ved mistanke eller ved diagnosticering af venøs trombose under graviditeten eller puerperiet	✓
Lavmolekylært heparin er førstevalgspræparat til gravide	A
Behandling kan med fordel skiftes fra én til to daglige doser dagligt fra 14 dage før termin eller planlagt fødsel	✓
Behandling anbefales at pauseres 12 til 24 timer før forventet fødsel	✓
Behandlingen genoptages 2 til 4 timer efter fødsel, dog først 2 til 4 timer efter fjernelse af epiduralkateter	✓
Behandlingen anbefales at fortsætte i resten af graviditeten og 6 uger efter fødslen og i alt mellem 3 og 6 måneder	✓
Vitamin K antagonist Warfarin kan anvendes i puerperiet	C
Anvendelse af graduerede kompressionsstrømper hos gravide med nydiagnosticeret dyb venøs trombose på underekstremiteterne forebygger ikke post-trombotisk syndrom	A
Vena Cava Filter kan overvejes hos gravide med kontraindikation for antikoagulations behandling	✓
Anti-Xa anvendes ikke rutinemæssigt til monitorering af lavmolekylært heparin, men kan overvejes hos patienter med ekstrem fedme, trombose trods behandling eller nyresygdom	✓
INR anvendes til monitorering af gravide i behandling med Vitamin K antagonist	C

## **3. Baggrund**

### **3.1 Profylakse for venøs tromboemboli**

Siden 2004 hvor ”The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists” (RCOG) introducerede en guideline med fokus på blandt andet en risikoestimering af gravide og puerperale kvinder (2), har man kunne se et signifikant fald i den maternelle mortalitetsrate med lungeemboli som primære årsag fra 1,56 (95% CI 1,43-2,63) per 100.000 graviditeter til 0,70 (95% CI; 0,49-1,25) (3). Medikamentel profylakse synes fornuftig hos kvinder med en estimeret høj tromboserisiko. Dette begrundes blandt andet i guidelines for ikke gravide (4) og et enkelt skandinavisk studie, der har vist en relativ risikoreduktion af venøs tromboemboli (VTE) på 88% hos obstetriske patienter, der tidligere har haft VTE og som i efterfølgende graviditet fik lavmolekylært heparin LMWH. (5) En signifikant øget risiko for VTE er til stede fra helt tidligt i graviditeten, under fødslen og i puerperiet sammenlignet med ikke-gravide og risikoen når maksimum lige efter fødslen (6-8).

#### **3.1.1 Risikofaktorer under graviditet, fødslen og i puerperiet**

Den absolutte risiko for VTE i forbindelse med graviditet, fødsel og puerperiet er lav med en gennemsnitlig forekomst på omkring 1-2/1000 (6-8). En individuel risikovurdering med flere potentielle faktorer til at estimere hvilke kvinder, der vil have gavn af profylaktisk behandling, er derfor hensigtsmæssig. Da risikoen for VTE er signifikant øget allerede fra helt tidligt i graviditeten, bør denne foretages så tidligt som muligt i en indtruffen graviditet, og profylaktisk behandling iværksættes så hurtigt som muligt i de tilfælde, hvor der er indikation for dette (2, 9).

I nedenstående tekstsnit diskuteses kort de enkelte risikofaktorer. I appendix 1 er anført de enkelte faktorers relative risici.

##### **3.1.1.1 Tidligere tilfælde af VTE eller kendt trombofili**

Tidligere VTE er en velkendt risikofaktor i forhold til VTE i efterfølgende graviditeter (6, 10-12). Gravide med tidligere VTE bør inddeltes i flere grupper med forskellig risikoprofil:

- Flere tilfælde af VTE (Vil ofte være i permanent antikoagulerende behandling)
- Et tidligere tilfælde af VTE
  - Uprovokeret (Formentlig forbundet med højere risiko for recidiv)
  - Provokeret af kendte udløsende faktorer som kirurgi, flyture > 4 timer, traume, immobilisation
  - Østrogen provokeret (p-pill, graviditet)
- Kendt trombofili
- Førstegradsslægtinge med VTE

### **3.1.1.2 Alder**

Der er lidt divergerende resultater omkring alder og risikoen for VTE i forbindelse med en graviditet, men overordnet set finder de fleste studier en signifikant øget risiko for VTE hos kvinder over 35 år sammenlignet med kvinder under 35 år, især i den puerperale periode (6, 8, 13, 14).

### **3.1.1.3 Body Mass Index (BMI)**

Flere studier finder høj BMI som risikofaktor (8, 13, 15-18) og en stigende risiko med stigende BMI (19). Derudover er lungeemboli (LE) stærkere associeret med BMI end dyb venetrombose (DVT) (17). Dette faktum understøttes i en opgørelse fra Storbritannien, hvor 60 % af de kvinder, der døde af komplikationer til VTE fra 2003-2008, havde et BMI over 30 (3).

### **3.1.1.4 Immobilisation i graviditeten**

Immobilisation i graviditeten er svært at undersøge i retrospektive kohorte-studier, og der foreligger desværre ikke prospektive eller klinisk randomiserede studier på dette område. Et case-kontrol studie inkluderende 192 gravide kvinder, der var sengeliggende mere end 3 dage pga. præterm veer eller præterm vandafgang, fandt en signifikant højere risiko for VTE sammenlignet med den normale gravide population (20). Et andet case-kontrol studie har fundet en sammenhæng ved  $BMI > 25$  og immobilisation i graviditeten og en signifikant øget risiko for VTE både i graviditeten og puerperalt (8). RCOG og DSTH guidelines har valgt at læne sig op af rekommandationer for ikke-gravide patienter og anser både immobilisation, indlæggelse på et sygehus og flyrejser over 4 timer som risikofaktorer for VTE. RCOG og DSTH anbefaler desuden medikamentel profylakse ved indlæggelse under graviditet og puerperium.

### **3.1.1.5 Inflammation, infektion, præeklampsi og hyperemesis**

Flere inflammatoriske og infektiøse sygdomme bidrager til øget risiko for VTE i graviditeten og puerperiet (6, 8, 14, 21-23). Præeklampsi er i flere studier fundet som selvstændig risikofaktor for venøs tromboemboli (6, 8, 14). Ligeledes er hyperemesis er i flere studier fundet som en signifikant risikofaktor (6, 11, 24).

### **3.1.1.6 Forløsning ved sectio**

Forløsning ved sectio er vist associeret med en fordobling af risikoen for VTE sammenlignet med vaginal fødsel (5, 6, 11, 13, 15), og et akut sectio synes at øge risikoen yderligere (5, 6, 8).

### **3.1.1.7 Flerfoldsgraviditet**

Flerfoldsgraviditer er en signifikant faktor i forhold til VTE – formentlig pga. den øgede stase i underekstremitterne graviditeten giver, men også grundet komplikationer som hyperemesis, immobilisation og præeklampsi, der hyppigere ses ved flerfoldsgraviditer. Betydningen af flerfoldgraviditet synes at blive reduceret i puerperiet (5, 6, 8, 11, 13).

### **3.1.1.8 Postpartum blødning**

Post partum blødning er i flere studier vist som en betydende risikofaktor (6, 8, 15). Et case-kontrol studie estimerer en 3 gange øget risiko ved blødning over 1000 ml og samtidig kirurgi, sammenlignet med blødning > 1000 ml, men ingen kirurgi (8).

### **3.1.1.9 Assisteret reproduktion**

Et stort dansk kohortestudie inkluderende næsten 19.000 graviditeter opnået efter In Vitro Fertilitsbehandling (IVF), fandt en signifikant øget risiko for venøs trombose sammenlignet med baggrunds graviditetspopulationen (25). Forfatterne konkluderede at konception med IVF bør indgå i den samlede risikovurdering for udvikling af venøs trombose i relation til graviditet og fødsel. Ved udvikling af ovarielt hyperstimulationssyndrom (OHSS) anbefaler Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi og RCOG guidelines (2) at give medikamentel profylaktisk behandling i 1. trimester. Kasuistisk er VTE ofte beskrevet at forekomme i overekstremiteten ved OHSS.

## **3.1.2 Medikamentel profylaktisk behandling**

Overvejelse af iværksættelse af medikamentel profylaktisk behandling til kvinder med en højere risiko for VTE bør inkludere balancen mellem kvindens og fosterets risiko ved behandlingen og fordelene ved at undgå VTE. Et svensk studie estimerede en overordnet relativ risikoreduktion på 88% for VTE under graviditet hos kvinder med tidligere VTE ved at benytte forebyggende LMWH (5).

Komplikationerne til profylakse med LMWH synes lave. Et systematisk review på 64 studier inkluderende i alt 2.777 graviditeter rapporterede en frekvens på større blødning gennem graviditeten på 0,43% (95% CI:0,22-0,75) og 0,94% (95% CI:0,61-1,37) for post partum blødning mere end 500 ml. De fandt en risiko for sårhæmatom på under 2% ved brug af LMWH i profylaktiske doser (26). I en retrospektiv multicenter kohorteundersøgelse, hvor man gennemgik 1267 gravide kvinder, der havde fået Tinzaparin under graviditeten, fandt man alvorlige blødningskomplikationer hos 6,9% og man vurderede, at kun 0,6% var direkte relateret til behandlingen (27). Øvrige komplikationer som heparin induceret trombocytopeni (HIT) og osteoporose er lav ved profylaktisk behandling med LMWH hos denne patientgruppe (27). Risikoen for blødningskomplikationer er dosisafhængig, og med hensyn til HIT og osteoporose har behandlingsvarigheden ligeledes betydning (26). LMWH passerer ikke over placenta og forårsager derfor ikke føtal blødning eller teratogenicitet. LMWH tåles således generelt godt, men kontraindikation for LMWH kan være tidligere reaktioner ved brug af LMWH. Desuden bør man vurdere kvindens risiko for større blødning overfor hendes risiko for VTE.

RISIKOGRUPPER	ANTE PARTUM PROFYLAKSE	POST PARTUM PROFYLAKSE
<b>HØJ RISIKO</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ét tilfælde med tidligere VTE og           <ul style="list-style-type: none"> <li>» Familiær trombose-anamnese (førstegrads-slægtning) <b>eller</b></li> <li>» Ingen kendt udløsende årsag til trombosen* <b>eller</b></li> <li>» Østrogen-relateret trombose (p-piller eller graviditet)</li> </ul> </li> <li>• Recidiverende VTE</li> <li>• Alvorlig trombofil:           <ul style="list-style-type: none"> <li>» Antitrombinmangel</li> <li>» Homozygot for faktor V Leiden</li> <li>» Homozygot for faktor II (G20210A)</li> <li>» Dobbelt heterozygot</li> </ul> </li> <li>• Antifosfolipidsyndrom</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LMWH fra erkendt graviditet</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LMWH + kompressionsstrømper 6 uger post partum</li> </ul>
<b>INTERMEDIÆR RISIKO</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ét tilfælde med tidligere VTE med kendt udløsende årsag*</li> <li>• Protein S eller C mangel</li> <li>• Persisterende antifosfolipidantistoffer <b>uden</b> nuværende eller tidligere klinisk manifestation**</li> <li>• Medicinsk grundsygdom f.eks. systemisk lupus erythematosus, cancer, behandlingskrævende inflammatorisk tarmsygdom, nefrotisk syndrom eller seglcelleanæmi</li> <li>• Præ-gravid BMI &gt; 40 kg/m<sup>2</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LMWH kan overvejes</li> <li>• Profylaktisk LMWH ved:           <ul style="list-style-type: none"> <li>» Flyture &gt; 4 timer</li> <li>» Kirurgi</li> <li>» Traumer</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 3 risikofaktorer anført under "let øget risiko": LMWH + kompressionsstrømper til mobilisering</li> <li>• ≥ 3 risikofaktorer anført under "let øget risiko": LMWH + kompressionsstrømper 6 uger post partum</li> </ul>
<b>LET ØGET RISIKO</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Familiær tromboseanamnese (første-gradsslægtning)</li> <li>• Heterozygoti for faktor V Leiden eller faktor II (protrombin) variant</li> <li>• Alder &gt; 35 år</li> <li>• Præ-gravid BMI &gt; 30 kg/m<sup>2</sup></li> <li>• Paritet ≥ 3</li> <li>• Systemisk infektion</li> <li>• Dehydrering, hyperemesis</li> <li>• In vitro fertilisationsbehandling</li> <li>• Flerfoldsg graviditet</li> <li>• Svær præeklampsi</li> <li>• Akut sectio</li> <li>• Fødsel varende over 24 timer</li> <li>• Post partum blødning &gt; 1 liter eller blodtransfusion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LMWH anbefales ikke</li> <li>• <b>Ved ≥ 4 risikofaktorer:</b> LMWH kan overvejes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ved 3 risikofaktorer:</b> LMWH + kompressionsstrømper 1 uge post partum</li> <li>• <b>Ved ≥ 4 risikofaktorer:</b> LMWH 6 uger post partum overvejes</li> </ul>

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

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

**Tabel 1.** Anbefalet tromboseprofylakse til gravide afhængig af risiko for tromboembolisk sygdom under graviditet og post partum. Fra Dansk Selskab for Trombose og Hæmostases (DSTH's) guideline fra 2014 "Tromboembolisk sygdom under graviditet og post partum – risikovurdering, profylakse og behandling" (1).

Måling af anti-Xa niveau kan ikke forudsige risikoen for blødning eller VTE blandt risikopatienter (28).

Der anvendes i dag ikke ufraktionerede hepariner til gravide og fødende på grund af en ufordelagtig bivirkningsprofil med en øget risiko for HIT, osteoporose og allergiske reaktioner (26).

< 50 kg	3.500 IE tinzaparin dgl/ 20 mg enoxaparin dgl/ 2500 IE dalteparin dgl
50-90 kg	4.500 IE tinzaparin dgl / 40 mg enoxaparin dgl / 5000 IE dalteparin dgl
91-130 kg	8.000 IE tinzaparin dgl / 60 mg enoxaparin dgl / 7500 IE dalteparin dgl
131-170 kg	10.000 IE tinzaparin dgl / 80 mg enoxaparin dgl / 10.000 IE dalteparin dgl

**Tabel 2.** Profylaktisk behandling med LMWH kan gives i følgende doseringer som standarddosis baseret på kvindens præ-gravide vægt:

### 3.1.3 Non-medikamentel profylaktisk behandling

Kompressionsstrømper, fysisk aktivitet og hydrering er centrale elementer i den non-medikamentelle profylaktiske behandling. Der foreligger ikke nogle kliniske studier af effekten af kompressionsstrømper som profylakse i forhold til VTE under graviditeten. I et Cochrane review blev effekten af kompressionsstrømper undersøgt hos ikke-gravide patienter. Her fandt man en signifikant reduktion af risikoen for VTE hos indlagte patienter (29). Man har ikke kunne vise forskel i effekten af lange versus knælange kompressionsstrømper (30). Da compliance er bedre ved brug af de knælange kompressionsstrømper anbefales disse.

## **3.2 Diagnostik af venøs tromboemboli**

### **3.2.1 Generelt**

Den primære udredning ved mistanke om trombose i graviditet er udelukkelse af hæmodynamisk kompromittering, som ses ved en stor LE, hvilket enten kan være den primære præsentation eller ses sekundært til en perifer venøs trombose. VTE er den hyppigste direkte dødsårsag i relation til graviditet i Danmark (31), hvorfor omhyggelig triagering af sværhedsgrad af symptomer og hurtig iværksættelse af en eventuel multidisciplinær indsats er vigtig. Det angives, at op til 15% af kvinder med LE under graviditeten har et dodeligt forløb, og at 66% af disse patienter dør indenfor en halv time efter symptomdebut (32, 33).

Den primære udredning bør som hovedregel foregå under indlæggelse. Et vigtigt princip ved udredning for tromboembolisk sygdom i graviditeten er tidlig opstart af behandling med LMWH, der således allerede påbegyndes, når mistanken rejses. Der er god evidens for, at op til en fjerdedel, og måske flere, ubehandlede perifere venøse tromboser progredierer til LE (32, 33). Et andet vigtigt udredningsprincip, som følge af den diagnostiske usikkerhed ved de radiologiske metoder, er at fortsætte behandling ved persistente kliniske symptomer, mens den diagnostiske udredning færdiggøres. Dette princip gælder både ved mistanke om perifere tromboser og ved LE, hvor afbrydelse af indiceret terapeutisk antikoagulation kan have katastrofale konsekvenser.

I DSTH's guideline fra 2014 blev det anbefalet, at man ved mistanke om LE i graviditet altid bør starte udredningen med en kompressionsultralydsundersøgelse af de dybe vene på underekstremitterne, også selvom der ikke er symptomer (1). Rationalet for dette er, at DVT i graviditeten ofte er asymptomatisk, og at eventuelt positiv diagnose med ultralyd vil resultere i en ”indirekte” diagnose af LE. Derved kan man undgå stråleeksposition ved CT-scanning eller ventilations-perfusions scintigrafi idet behandlingen er den samme. I RCOG's opdaterede guideline fra 2015 er man gået væk fra dette princip (2). Hvor man tidligere anbefalede kompressionsultralyd ved mistanke om LE, anbefaler man nu kun ultralyd ved samtidig mistanke om DVT. Årsagen til ikke at udføre kompressionsultralyd ved alle patienter, hvor der er mistanke om LE, er, at der er for mange negative resultater til, at man kan anbefale en forsinkelse af de egentligt diagnostiske undersøgelser (34). En væsentlig grund til, at kompressionsultralyd ofte er negativ ved LE, er, at de store proksimale tromboser, som oftest emboliserer, fremstilles dårligt ved kompressionsultralyd. Ved overvejelsen om at udføre kompressionsultralyd ved mistanke om LE er den lokale tilgængelighed og erfaring i forbindelse med undersøgelsesteknikken vigtig.

### **3.2.2 D-Dimer**

I Danmark benyttes der gestationsafhængige referenceniveauer for D-dimer baseret på et stort prospektivt cohortestudie (35). D-dimer niveauerne er allerede fra tidlig graviditet højere end for ikke gravide kvinder, hvor reference intervallet er under 0,5 mg/L. Flere prospektive studier, der har undersøgt D-dimer niveauet blandt gravide kvinder med DVT, foreslår en højere samt gestationsafhængig cut-off værdi, men der er ikke enighed studierne imellem om, hvor denne cut-off værdi skal ligge, og de anbefaler yderligere undersøgelser (36). Mindst en case-report har vist tilfælde med LE diagnosticeret ved CT-scanning i 3. trimester trods ikke-

forhøjet D-dimer (37). D-dimer kan således ikke bruges som et validt redskab til udredningen af VTE i graviditet og puerperiet.

### 3.2.3 Dyb Vene Trombose

DVT er den hyppigste tromboemboliske sygdom blandt gravide kvinder samtidig med perioden 6 til 8 uger efter fødslen. 70-95% af DVT'er er hos gravide lokaliseret til venstre underekstremitet og sidder oftest i de proximale dybe vene (over knæniveau) (38, 39). Symptomer og differentialdiagnoser på DVT og LE ses i Tabel 3 (34, 40, 41).

	Lungeemboli	DVT
<b>Symptomer og kliniske fund</b>	Dyspnø Brystsmerter Takykardi Kredsløbskollaps Hæmoptyse Perifer trombose	Hævelse Varme Rødme Ømhed Underekstremits- eller bækkenvene
<b>Differential-diagnoser</b>	Astma Pneumoni Bronkitis Myokardieinfarkt Pneumothorax Pleuritis Andre årsager til kredsløbskollaps	Ødem af anden årsag (f.eks. præeklampsia) Bakers cyste (evt. rumperet) Bløddelsskade Overfladisk tromboflebit Erysipelas Posttrombotisk syndrom

**Tabel 3.** Symptomer, kliniske fund og differential-diagnostiske overvejelser hos gravide med mistanke om venøs tromboembolisk sygdom

#### 3.2.3.1 Risikostratificering

Wells-score, som bruges til at risikostratificere patienter med mistanke om DVT blandt ikke-gravide, er ikke valideret til gravide og puerpurale (1). Et studie undersøgte brugen af en modificeret Wells score til risikostratificering til diagnosticering af LE i et retrospekt studie. De fandt at en score på  $\geq 6$  var 100% sensitiv og havde en 90% specificitet for LE diagnosticeret ved CT-skanning. Den positive prædictive værdi var 36% og den negative prædictive værdi var 100% (42). Til klinisk brug benyttes nogle steder en prætest i form af ”LEFT-reglen”: L=left leg; E=Edema (forskel i omkredsen på læggen på  $\geq 2$  cm); Ft=First trimester, hvor hver kategori giver ét point. Tre studier fra hhv. 2009, 2013 og 2014 har valideret den kliniske brug af LEFT-reglen. Alle studierne var små med mellem 13-30 tilfælde af DVT. To af studierne fandt stort set identiske resultater med en negativ prædictiv værdi på 100% (CI 92-100%) ved 0 point i hver kategori, en sensitivitet på 100% (CI 77-100%) og en positiv prædictiv værdi på 12% (CI

7-19%). Der var minimum ét kriterium tilstede blandt alle patienter med diagnosticeret DVT (38, 43). Det sidste studie fandt dog, at én ud af 30 patienter havde en DVT trods 0 point i ”LEFT”-scoren(44). Den negative prædictive værdi var ikke udregnet. Konklusivt viste LEFT-reglen altså at være god til at udelukke en DVT ved fravær af alle tre kriterier, men den fanger også mange falsk positive. Alle studierne havde begrænsninger pga. meget små studiepopulationer og anbefalede yderligere validering af prætests og kan derfor på nuværende tidspunkt ikke anbefales til klinisk brug.

### **3.2.3.2 Kompressionsultralyd ved DVT**

Kompressionsultralyd med Doppler, helst både farvedoppler og Spektraldoppler er første valg ved mistanke om DVT både proksimalt og distalt på ekstremiteter samt i bækkenet. Ren kompressionsultralyd er ikke sikert nok. Sensitivitet og specifitet i venae poplitea og femoralis er henholdsvis 89-96% og 94-99%; noget lavere i bækkenet og på crus – ca. 60-70 % (45). Sikkerheden i diagnose afhænger meget af undersøgeren, og negativ ultralyd udelukker ikke crustombose. Ved negativt fund skal undersøgelsen gentages efter ca. 7 dage. Det er sjældent nødvendigt at gentage yderligere (1). Et prospektivt cohortestudie på 221 gravide kvinder under mistanke for DVT fandt 16 DVT'er ved den initiale ultralydsskanning. Alle kvinder med negativ skanning fik foretaget to ekstra skanninger inden for en uge og derefter fulgt i tre måneder. Ingen ekstra DVT'er blev opdaget ved de ekstra skanninger, mens én ekstra DVT blev opdaget under de tre måneders opfølgning. Den negative prædictive værdi af gentagne ultralydsskanninger inden for en uge var 99,5% (CI 96,9-100%) (46).

### **3.2.3.3 Andre billeddannende metoder ved mistanke om DVT**

Ved stærk mistanke om proksimal trombose og negativ ultralyd (ved rutineret undersøger) kan suppleres med MR-skanning af lille bækken (47). MR-skanning til undersøgelse af DVT er fortsat ikke tilgængelig alle steder, da det kræver særlig ekspertise. Her må der foretages klinisk kontrol og fornyet ultralyd efter ca. 1 uge. Man bør fortsat undgå MR- skanning i 1. trimester, og her er ultralyd også langt nemmere at udføre (48).

## **3.2.4 Lungeemboli**

### **3.2.4.1 EKG og arteriel blodgasanalyse**

Et europæisk prospektivt observationelt multicenterstudie fra 2010 undersøgte EKG'er blandt gravide og puerpurale patienter med LE (i alt 86 patienter) og fandt EKG-forandringer blandt 40%. Det drejede sig om negativ T-tak (24% hhv. 19% blandt de gravide og puerpurale patienter; det var ikke specificeret i hvilken afledning), S<sub>1</sub>Q<sub>3</sub>T<sub>3</sub>-mønster (18% af de gravide, 13% af de puerpurale patienter) og højresidigt grenblok (18% af de gravide og 4,2% af de puerpurale). Det samme studie undersøgte arterielle blodgasanalyser blandt kvinderne med LE og fandt, at kun 2,9% havde en saturation < 90%. Derimod havde 70-100% af kvinderne en pCO<sub>2</sub> på < 4,7 kPa (normalområde 4,5-6,0 kPa) (49). EKG bør indgå som en del af udredningen, men et normalt EKG udelukker ikke LE. Arterial blodgasanalyse har begrænset diagnostisk værdi, men bør indgå i differentialdiagnostisk øjemed.

### **3.2.4.2 Diagnostik**

Gravide med LE kan debutere med akut kredsløbsshock, subklinisk kredsløbspåvirkning og varierende grader af respiratoriske symptomer. Ved akutte store lungeembolier, hvor patienten er akut kredsløbspåvirket, er der naturligvis brug for intensive tværfaglige medicinske og anæstesiologiske kompetencer (se ”Genoplivning af den Obstetriske Patient”, Sandbjerg 2013). Akut EKG, ekkocardiografi og a-punktur er vigtige undersøgelser, hvis patienten er for påvirket til at blive transporteret til en CT-scanning. Trombolektomi eller trombolyse kan være livsreddende og bør overvejes ved kredsløbskollaps, hvor også perimortem sectio bør overvejes for at aflaste et kompromitteret kredsløb (2).

Hos den stabile patient vil røntgen af thorax bidrage med information til udelukkelse af eventuelle differentialdiagnoser (Tabel 3). I den sammenhæng må det fremhæves at man nogle gange ser persistente feber og leukocytose ved trombo-embolisk sygdom, hvor luftvejsinfektion er en væsentlig differentialdiagnose. I omkring halvdelen af kvinder med LE ses samtidige forandringer på røntgen af thorax (atalektase, pleuraexudat, lungestase eller opklaringer) (50). LE bekræftes bedst ved spiral computer tomografi scanning (CT-skanning) eller ved lungeventilations og perfusions-scintigrafi, hvor der ved sidstnævnte undersøgelse vil optræde områder i lungevævet med ventilation uden samtidig perfusion ved LE. Er røntgen af thorax ikke normal, bør der foretages CT pulmonal angiografi (51). CT har visse fordele i sammenligning med scintigrafi, idet det er mere tilgængeligt, tilfører fosteret en lavere strålingsdosis og kan anvendes til udelukkelse af pulmonale differentialdiagnoser (46). Hvis der er behov for akut diagnostik, ved akutte og svære symptomer, eller hvis scintigrafi ikke er tilgængelig, anbefales CT af pulmonalarterierne. CT-skanning medfører en væsentligt højere bestråling af moderen end ventilations/perfusions-scintigrafi. Ifølge RCOG's guideline er strålingsekspositionen 20-100 gange højere ved CT-skanning (optil 20 mGy versus 0,1-0,5 mGy). Det er estimeret, at risikoen for at udvikle brystkræft efter CT-skanning med 10mGy bestråling er forøget med 14%. Da risikoen for, at en 25-årig udvikler brystkræft over de følgende 10 år er 0,1%, øges risikoen med 14% af 0,1%, dvs. med 0,014% ekstra, hvilket altså er en lille absolut stigning i risiko (1, 2). Strålingsrisikoen bør således ikke være en kontraindikation for udførsel af en CT-skanning på rette indikation.

## **3.3 Behandling for venøs tromboemboli**

### **3.3.1. Medikamentel behandling**

#### **3.3.1.1 Lavmolekylært heparin**

LMWH er førstevalgs præparat til gravide, da det er lige så sikkert som ufraktioneret heparin, og da det har færre bivirkninger i form af blødningskomplikationer, allergiske reaktioner, HIT og osteoporose (26, 52). LMWH passerer ikke placenta og udskilles ikke i modermælken, og præparaterne vurderes derfor sikre i forhold til fosteret/barnet (53).

##### **3.3.1.1.1 Behandlingsvarighed**

Behandlingsvarighed efter DVT er afhængig af evt. andre risikofaktorer og må individualiseres. RCOG (2) og ACOG (52, 54) anbefaler behandling i mindst 3 måneder. Rekommendationen baseres på risiko for tilbagevendende DVT efter endt behandling. Et systematisk review inkluderende 11 studier på patienter med enkelt episode af DVT og efterfølgende behandling i 3 måneder (55). Der var gentagelsesrisiko for DVT efter ophört behandling på 7,4% pr patient-år i de efterfølgende 24 måneder. Forfatterne konkluderer, at VTE i relation til kirurgi giver lav risiko, non-kirurgiske risikofaktorer giver intermediær risiko og høj risiko, hvis VTE opstår uprovokeret (55). Individuelle risikofaktorer må derfor inkluderes, hvis behandlingen skal forsætte udover 3 måneder.

##### **3.3.1.1.2 Behandling i forbindelse med fødslen**

For at minimere risikoen for større blødning under forløsningen og undgå udvikling af spinalt hæmatom ved anlæggelse af epidural- eller spinalblokade under fødslen anbefales:

- Ved medicinsk igangsættelse eller elektivt sectio pauseres brug af LMWH 12-24 timer før.
- Behandlingsdosis kan gives i to daglige doser fra 14 dage før termin eller planlagt fødselstidspunkt.
- Såfremt der ikke er tale om planlagt forløsning, skal kvinden informeres om ikke at tage sin LMWH, såfremt hun tror hun er i begyndende fødsel og afvente obstetrisk vurdering.

Såfremt der under fødslen ønskes anlæggelse af epiduralblokade, skal der minimum være gået 20-24 timer siden sidste administration af LMWH for, at dette ønske kan efterkommes.

##### **3.3.1.1.3 Behandling efter fødslen**

Uanset forløsningsmetode anbefales det, at LMWH i behandlingsdosis først initieres minimum 2-4 timer efter fødslen ved tilladelig blødning. Såfremt der under fødslen har været anlagt epidural/spinalblokade gælder samme tidsinterval samt, at det først administreres minimum 2 timer efter kateteret er blevet fjernet. Dosering af LMWH bør vægtjusteres efter fødslen.

### **3.3.1.4 Dosis**

De anbefalede doser af LMWH er anført i tabel 4. Der er ikke fundet evidens for at generel monitorering og dosisjustering af anti-Xa blandt patienter i terapeutisk behandling ændrer den kliniske effekt (2, 52).

Tinzaparin	175 IE/kg. legemsvægt x 1 dagligt
Enoxaparin	1 mg/kg. legemsvægt x 2, max. 180 mg/døgn
Dalteparin	200 IE/kg. legemsvægt, 1-2 doser, max. 18.000 IE/døgn

**Tabel 4.** *Terapeutisk doser ved behandling af venøs trombose med lavmolekylært heparin*

### **3.3.1.2 Vitamin K-antagonister**

Anvendelse af vitamin K-antagonister frarådes generelt under graviditeten, da de passerer placenta og kan forårsage misdannelser og føtale blødninger. Det anvendes dog til gravide med kunstige hjerteklapper, da disse har en meget høj trombosrisiko. Denne behandling er en specialistopgave. Behandlingen monitoreres med INR. Warfarin udskilles i beskeden omfang i mælken, hvorfor præparatet kan anvendes som alternativ til LMWH i puerperiet.

### **3.3.1.3 Acetylsalicylsyre**

Der er ingen dokumenteret effekt af behandling med acetylsalicylsyre på VTE under graviditeten, fødsel eller puerperiet. Stoffet hæmmer trombocytaggregationen, og det passer over placenta. Der er ikke fundet fosterskade effekt i kliniske studier. Det udskilles i modernmælken.

### **3.3.1.4 Trombolyse og trombectomi**

Selvom behandling med akut trombolyse generelt er kontraindiceret i relation til graviditet og fødsel på grund af risiko for placentaløsning og blødning, er der beskrevet succesfuld trombolyse hos gravide (56, 57) og hos fødende indenfor timer efter fødsel (58). Desuden er kirurgisk trombectomi ved lungeemboli en sjældent anvendt behandlingsmulighed. Disse behandlinger er specialistopgaver og bør derfor kun gennemføres efter nøje overvejelser og med største forsigtighed.

### **3.3.1.5 Nyere antikoagulations midler**

Syntetiske pentasakkarkerider (59), direkte trombinhæmmere eller anti-Xa-hæmmere er ikke afprøvet i kliniske studier af gravide, hvorfor præparaterne ikke kan anbefales ved behandling under graviditeten.

### **3.3.2. Non-medikamentel behandling**

#### **3.3.2.1 Kompressionsstrømper**

Brugen af graduerede kompressionsstrømper både ante- og postpartum er vist at medføre et signifikant øget flow i venae femoralis (60, 61). Det er tidligere vist i et RCT fra Holland at man hos 194 patienter med førstegangs tilfælde af DVT i en ikke-gravid population signifikant reducerede antallet af patienter der udvikler post trombotisk syndrom med ca. 50 %. Derfor anbefalede man tidligere brug af graduerede kompressionsstrømper som en del af behandlingsplanen i minimum 2 år efter diagnosetidspunktet (62). En metanalyse fra 2010 blandt 580 ikke-gravide patienter viste ligeledes signifikant reduktion af post trombotisk syndrom hos ikke-gravide patienter efter primær DVT (63). Man fandt dog stor variation i typen af kompressionsstrømpe, perioden fra diagnose til behandling og behandlingsvarighed. Et nyligt publiceret multicenter RCT fra Canada og USA med 806 inkludere ikke-gravide patienter fandt man ingen effekt af kompressionsstrømper på udvikling af post trombotisk syndrom (64). Man fandt heller ikke forskel i forekomsten af DVT eller LE. I dette studie anvendtes strømpe uden kompression som placebo. Der er på den baggrund modstridende resultater af effekten af kompressionsstrømper på risikoen for at udvikle post trombotisk syndrom hos ikke-gravide. Da det nordamerikanske studie er det største, og da man har maskeret interventionen tillægges dette studie størst vægt. Der foreligger ikke kontrollerede studier blandt gravide med hensyn til kompressionsstrømpers effekt på at reducere risikoen for at udvikle post trombotisk syndrom. Sammenfattende kan det anføres at der ikke er holdepunkt for at kompressionsstrømper kan forebygge post trombotisk syndrom blandt gravide og barslende.

#### **3.3.2.2 Vena Cava filter**

Vena Cava Filtre har været anvendt i mange år for at forhindre at dybe venøse tromboser skulle løsne sig og danne lungeembolier. De har været anvendt hos enkelte gravide, og de kan anvendes hos gravide med kontraindikation for antikoagulationsbehandling (65).

## 4. Referencer

1. Tromboembolisk sygdom under graviditet og post partum - Risikovurdering, profylakse og behandling. DSTH 2014. Available from: [http://www.dsth.dk/pdf/Rapporter\\_retningslinjer/03\\_GRAVID.pdf?e=2589360/7542775](http://www.dsth.dk/pdf/Rapporter_retningslinjer/03_GRAVID.pdf?e=2589360/7542775).
2. RCOG. Thromboembolic Disease in Pregnancy and the Puerperium: Acute Management. Green Top Guideline No 37b. RCOG Press 2015.
3. Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper G, Dawson A, Drife J, Garrod D, et al. Saving Mothers' Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. BJOG. 2011;118 Suppl 1:1-203.
4. NICE. NICE Guidelines 92, Venous Thromboembolism: Reducing the Risk. . 2010.
5. 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(6):648-53.
6. Virkus RA, Lokkegaard E, Lidegaard O, Langhoff-Roos J, Nielsen AK, Rothman KJ, et al. Risk factors for venous thromboembolism in 1.3 million pregnancies: a nationwide prospective cohort. PLoS One. 2014;9(5):e96495.
7. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ, 3rd. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. Ann Intern Med. 2005;143(10):697-706.
8. 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(6):905-12.
9. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008;133(6 Suppl):844S-86S.
10. Ginsberg JS, Brill-Edwards P, Burrows RF, Bona R, Prandoni P, Buller HR, et al. Venous thrombosis during pregnancy: leg and trimester of presentation. Thromb Haemost. 1992;67(5):519-20.
11. 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(7):611-20.
12. Kane EV, Calderwood C, Dobbie R, Morris C, Roman E, Greer IA. A population-based study of venous thrombosis in pregnancy in Scotland 1980-2005. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2013;169(2):223-9.
13. Simpson EL, Lawrenson RA, Nightingale AL, Farmer RD. Venous thromboembolism in pregnancy and the puerperium: incidence and additional risk factors from a London perinatal database. BJOG. 2001;108(1):56-60.
14. Lindqvist P, Dahlback B, Marsal K. Thrombotic risk during pregnancy: a population study. Obstet Gynecol. 1999;94(4):595-9.
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(5):1311-5.
16. Akhtar MA, Sur S, Raine-Fenning N, Jayaprakasan K, Thornton JG, Quenby S. Heparin for assisted reproduction. Cochrane Database Syst Rev. 2013;8:CD009452.

17. 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(4):505-9.
18. Knight M. Antenatal pulmonary embolism: risk factors, management and outcomes. *BJOG.* 2008;115(4):453-61.
19. Robinson HE, O'Connell CM, Joseph KS, McLeod NL. Maternal outcomes in pregnancies complicated by obesity. *Obstet Gynecol.* 2005;106(6):1357-64.
20. Kovacevich GJ, Gaich SA, Lavin JP, Hopkins MP, Crane SS, Stewart J, et al. The prevalence of thromboembolic events among women with extended bed rest prescribed as part of the treatment for premature labor or preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(5):1089-92.
21. Jacobsen AF, Drolsum A, Klow NE, Dahl GF, Qvigstad E, Sandset PM. Deep vein thrombosis after elective cesarean section. *Thromb Res.* 2004;113(5):283-8.
22. Sultan AA, Tata LJ, West J, Fiaschi L, Fleming KM, Nelson-Piercy C, et al. Risk factors for first venous thromboembolism around pregnancy: a population-based cohort study from the United Kingdom. *Blood.* 2013;121(19):3953-61.
23. Won HS, Kim do Y, Yang MS, Lee SJ, Shin HH, Park JB. Pregnancy-induced hypertension, but not gestational diabetes mellitus, is a risk factor for venous thromboembolism in pregnancy. *Korean Circ J.* 2011;41(1):23-7.
24. James AH, Bushnell CD, Jamison MG, Myers ER. Incidence and risk factors for stroke in pregnancy and the puerperium. *Obstet Gynecol.* 2005;106(3):509-16.
25. Hansen AT, Kesmodel US, Juul S, Hvas AM. Increased venous thrombosis incidence in pregnancies after in vitro fertilization. *Hum Reprod.* 2014;29(3):611-7.
26. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood.* 2005;106(2):401-7.
27. Nelson-Piercy C, Powrie R, Borg JY, Rodger M, Talbot DJ, Stinson J, et al. Tinzaparin use in pregnancy: an international, retrospective study of the safety and efficacy profile. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;159(2):293-9.
28. Baglin T, Barrowcliffe TW, Cohen A, Greaves M. Guidelines on the use and monitoring of heparin. *Br J Haematol.* 2006;133(1):19-34.
29. Sachdeva A, Dalton M, Amaragiri SV, Lees T. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(7):CD001484.
30. Loomba RS, Arora RR, Chandrasekar S, Shah PH. Thigh-length versus knee-length compression stockings for deep vein thrombosis prophylaxis in the inpatient setting. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2012;23(2):168-71.
31. Bodker B, Hvidman L, Weber T, Moller M, Aarre A, Nielsen KM, et al. Maternal deaths in Denmark 2002-2006. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009;88(5):556-62.
32. Gherman RB, Goodwin TM, Leung B, Byrne JD, Hethumumi R, Montoro M. Incidence, clinical characteristics, and timing of objectively diagnosed venous thromboembolism during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1999;94(5 Pt 1):730-4.

33. Rutherford SE, Phelan JP. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1991;18(2):345-70.
34. Chan WS, Ray JG, Murray S, Coady GE, Coates G, Ginsberg JS. Suspected pulmonary embolism in pregnancy: clinical presentation, results of lung scanning, and subsequent maternal and pediatric outcomes. *Arch Intern Med.* 2002;162(10):1170-5.
35. Klajnbard A, Szecsi PB, Colov NP, Andersen MR, Jorgensen M, Bjorngaard B, et al. Laboratory reference intervals during pregnancy, delivery and the early postpartum period. *Clin Chem Lab Med.* 2010;48(2):237-48.
36. Kovac M, Mikovic Z, Rakicevic L, Srzentic S, Mandic V, Djordjevic V, et al. The use of D-dimer with new cutoff can be useful in diagnosis of venous thromboembolism in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;148(1):27-30.
37. To MS, Hunt BJ, Nelson-Piercy C. A negative D-dimer does not exclude venous thromboembolism (VTE) in pregnancy. *J Obstet Gynaecol.* 2008;28(2):222-3.
38. Chan WS, Lee A, Spencer FA, Crowther M, Rodger M, Ramsay T, et al. Predicting deep venous thrombosis in pregnancy: out in "LEFT" field? *Ann Intern Med.* 2009;151(2):85-92.
39. Le Gal G, Kercet G, Ben Yahmed K, Bressollette L, Robert-Ebadi H, Riberdy L, et al. Diagnostic value of single complete compression ultrasonography in pregnant and postpartum women with suspected deep vein thrombosis: prospective study. *BMJ.* 2012;344:e2635.
40. O'Connor DJ, Scher LA, Gargiulo NJ, 3rd, Jang J, Suggs WD, Lipsitz EC. Incidence and characteristics of venous thromboembolic disease during pregnancy and the postnatal period: a contemporary series. *Ann Vasc Surg.* 2011;25(1):9-14.
41. Vilstrup H, Muckadell OBS, Haunsø S. Medicinsk Kompendium Bind 12009. 1257 p.
42. O'Connor C, Moriarty J, Walsh J, Murray J, Coulter-Smith S, Boyd W. The application of a clinical risk stratification score may reduce unnecessary investigations for pulmonary embolism in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;24(12):1461-4.
43. Righini M, Jobic C, Boehlen F, Broussaud J, Becker F, Jaffrelot M, et al. Predicting deep venous thrombosis in pregnancy: external validation of the LEFT clinical prediction rule. *Haematologica.* 2013;98(4):545-8.
44. Le Moigne E, Genty C, Meunier J, Arnoult AC, Righini M, Bressollette L, et al. Validation of the LEFT score, a newly proposed diagnostic tool for deep vein thrombosis in pregnant women. *Thromb Res.* 2014;134(3):664-7.
45. Qaseem A, Snow V, Barry P, Hornbake ER, Rodnick JE, Tobolic T, et al. Current diagnosis of venous thromboembolism in primary care: a clinical practice guideline from the American Academy of Family Physicians and the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2007;146(6):454-8.
46. Chan WS, Spencer FA, Lee AY, Chunilal S, Douketis JD, Rodger M, et al. Safety of withholding anticoagulation in pregnant women with suspected deep vein thrombosis following negative serial compression ultrasound and iliac vein imaging. *CMAJ.* 2013;185(4):E194-200.
47. Mani V, Alie N, Ramachandran S, Robson PM, Besa C, Piazza G, et al. A Multicenter MRI Protocol for the Evaluation and Quantification of Deep Vein Thrombosis. *J Vis Exp.* 2015(100):e52761.
48. Wieseler KM, Bhargava P, Kanal KM, Vaidya S, Stewart BK, Dighe MK. Imaging in pregnant patients: examination appropriateness. *Radiographics.* 2010;30(5):1215-29; discussion 30-3.

49. Blanco-Molina A, Rota LL, Di Micco P, Brenner B, Trujillo-Santos J, Ruiz-Gamietea A, et al. Venous thromboembolism during pregnancy, postpartum or during contraceptive use. *Thromb Haemost*. 2010;103(2):306-11.
50. Fidler JL, Patz EF, Jr., Ravin CE. Cardiopulmonary complications of pregnancy: radiographic findings. *AJR Am J Roentgenol*. 1993;161(5):937-42.
51. Sadro CT DT. CT in pregnancy: Risks and benefits. *Applied Radiology* 2013(October ):6-16.
52. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e691S-736S.
53. Clark NP, Delate T, Witt DM, Parker S, McDuffie R. A descriptive evaluation of unfractionated heparin use during pregnancy. *J Thromb Thrombolysis*. 2009;27(3):267-73.
54. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e419S-94S.
55. Iorio A, Kearon C, Filippucci E, Marcucci M, Macura A, Pengo V, et al. Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2010;170(19):1710-6.
56. Tawfik MM, Taman ME, Motawea AA, Abdel-Hady E. Thrombolysis for the management of massive pulmonary embolism in pregnancy. *Int J Obstet Anesth*. 2013;22(2):149-52.
57. Holden EL, Ranu H, Sheth A, Shannon MS, Madden BP. Thrombolysis for massive pulmonary embolism in pregnancy--a report of three cases and follow up over a two year period. *Thromb Res*. 2011;127(1):58-9.
58. Stefanovic BS, Vasiljevic Z, Mitrovic P, Karadzic A, Ostojic M. Thrombolytic therapy for massive pulmonary embolism 12 hours after cesarean delivery despite contraindication? *Am J Emerg Med*. 2006;24(4):502-4.
59. Nagler M, Haslauer M, Wuillemin WA. Fondaparinux - data on efficacy and safety in special situations. *Thromb Res*. 2012;129(4):407-17.
60. Buchtemann AS, Steins A, Volkert B, Hahn M, Klyszcz T, Junger M. The effect of compression therapy on venous haemodynamics in pregnant women. *Br J Obstet Gynaecol*. 1999;106(6):563-9.
61. Jamieson R, Calderwood CJ, Greer IA. The effect of graduated compression stockings on blood velocity in the deep venous system of the lower limb in the postnatal period. *BJOG*. 2007;114(10):1292-4.
62. Brandjes DP, Buller HR, Heijboer H, Huisman MV, de Rijk M, Jagt H, et al. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet*. 1997;349(9054):759-62.
63. Musani MH, Matta F, Yaekoub AY, Liang J, Hull RD, Stein PD. Venous compression for prevention of postthrombotic syndrome: a meta-analysis. *Am J Med*. 2010;123(8):735-40.
64. Kahn SR, Shapiro S, Wells PS, Rodger MA, Kovacs MJ, Anderson DR, et al. Compression stockings to prevent post-thrombotic syndrome: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014;383(9920):880-8.
65. Baglin TP, Brush J, Streiff M. Guidelines on use of vena cava filters. *Br J Haematol*. 2006;134(6):590-5.

## 5. Appendix 1

Risikofaktor	Larsen (17)	Jacobsen (8)	James (15)	Simpson (13)	Lindqvist (14)	Virkus (6)
Danmark	Danmark	Norge	USA	Storbritannien	Sverige	Danmark
1980-2001	1990-2003	2000-2001	1988-1997,	1990-1993	1995-2009	
Case-control	Case-control	Kohorte	Case-control	Kohorte	Kohorte	
n=129	n=559	n=14,335	N=336	N=608	N=710	
aOR (95% CI)	aOR (95%CI)	OR (95%CI)	aOR (95%CI)	aRR (95%CI)	aRR (95%CI)	
<b>Alder &gt;35</b>						
Graviditet og puerperiet					1,3 (1,0-1,7)	
Graviditet		0,8 (0,5-1,2)			1,0 (0,7-1,4)	1,6 (1,1-2,4)
Puerperiet				1,4 (1,0-2,0)	1,2 (0,9-1,6)	1,6 (1,0-2,5)
<b>BMI&gt;25</b>						
Graviditet og puerperiet	1,4 <sup>x</sup> (0,7-2,8)					
Graviditet	1,6 <sup>x</sup> (0,6-4,4)	1,8 (1,3-2,4)		1,2 (0,8-2,0)		1,4 (1,0-2,0)
Puerperiet	1,3 <sup>x</sup> (0,5-3,3)	2,4 (1,7-3,3)		1,7 (1,2-2,4)		1,7 (1,1-2,0)
<b>BMI&gt;30</b>						
Graviditet og puerperiet	5,3 (2,1-13,5)					
Graviditet	9,7 (3,1-30,8)		1,4 (0,7-2,6)			2,0 (1,1-3,1)
Puerperiet	2,8 (0,8-9,8)		1,7 (1,1-2,6)			2,1 (1,1-3,9)
<b>BMI&gt;35</b>						
Graviditet og puerperiet		4,4 (3,4-5,7)				
Graviditet					0,7 (0,3-1,8)	
Puerperiet					3,5 (1,8-6,7)	
<b>Infektion</b>						
Graviditet					4,2 (2,6-6,9)	
Puerperiet					2,2 (1,3-3,4)	
<b>Præeklampsia</b>						
Graviditet og puerperiet		0,9 (0,7-1,0)				
Graviditet	0,5 (0,2-1,2)			0,8 (0,4-1,6)		1,0 (0,3-3,1)
Puerperiet	3,1 (1,8-5,3)			3,0 (2,0-4,4)		4,5 (2,8-7,2)
<b>Hypemesis</b>						
Graviditet og puerperiet		2,5 (2,0-3,2)				
Graviditet					2,5 (1,4-4,5)	
Puerperiet					1,1 (0,4-3,0)	
<b>Forløsning ved sectio</b>						
Akut	2,7 (1,8-4,1)		2,1 (1,8-2,4)	2,0 (1,5-2,7)	4,9 (3,8-6,3)	
Elektivt	1,3 (0,7-2,2)					3,0 (2,3-4,0)
						2,1 (1,4-3,1)
<b>Flerfoldsgraviditet</b>						
Graviditet og puerperiet		1,6 (1,2-2,1)				
Graviditet	2,6 (1,1-6,2)			4,2 (1,8-9,7)		2,8 (1,9-4,2)
Puerperiet				2,1 (1,0-4,6)		1,3 (0,6-2,6)
<b>Postpartum blødning</b>						
	4,1 <sup>y</sup> (2,3-7,3)	1,3 (1,1-1,6)				1,8 (1,2-2,8)
	12,0 <sup>z</sup> (3,9-36,9)	7,6 <sup>w</sup> (6,2-9,4)				

Risikofaktor med tilhørende estimerer for DVT under graviditet og puerperium.

OR = Odds Ratio, aOR = justeret Odds Ratio, aRR = justeret Relative Risiko,

<sup>x</sup> = (BMI25-30); <sup>y</sup> = blødning > 1000 ml uden kirurgisk indgreb; <sup>z</sup> = blødning > 1000 ml med kirurgisk indgreb; <sup>w</sup> = blodtransfusion

Larsen et al justeret for alder, paritet, clomifen citrat stimulation og diabetes mellitus

Jacobsen et al justeret for alder, paritet, rygning, vægt, præeklampsia, IUGR, gestationel diabetes, PPROM, BMI over 25, flerfoldsgraviditeter

Simpson et al justeret for BMI, Blodtype. I puerperiet tillige: hjertesygdomme, gestationsalder ved fødsel, maternelle alder og fødselsmåde

Lindqvist et al justeret for alder, paritet, flerfold, rygning og præeklampsia

Virkus: Justeret for alder, kalenderår, uddannelsesstatus, trombofili, antikoagulations behandling, kroniske medicinske sygdomme, assisteret fertilitetsbehandling og paritet