

## 5.1 Graviditet

---

### Slutsatser\*

#### Profylax

- Vid tidigare trombos och trombofili är risken för trombosrecidiv hög (2).
- Vid tidigare trombos med övergående riskfaktorer och utan trombofili är risken för trombosrecidiv låg (2).
- Lågmolekylärt heparin har likvärdig profylatisk effekt som heparin men ger färre blödningar (3).
- Vid ärftlig antitrombinbrist minskar trombosrisken med heparin eller lågmolekylärt heparin som profylax, dock i högre doser än vanligt (3).
- Behandling med antitrombinkoncentrat i samband med förlossning och komplikationer minskar behovet av heparin/lågmolekylärt heparin (2).
- Underlaget är bristfälligt avseende behovet av antitrombinkoncentrat i samband med förlossningen eller komplikationer vid antitrombinbrist (4).
- AVK-behandling i puerperiet kräver högre doser och tätare kontroller (3).
- Det finns visst stöd för att trombosrecidiv är vanligare vid profylax kortare än sex veckor efter förlossning jämfört med längre tid (3).

---

\* Detta är en värdering av den vetenskapliga dokumentationens kvalitet och bevisvärde. Graderingen görs i fyra nivåer; (1) starkt vetenskapligt stöd, (2) måttligt stöd, (3) svagt stöd eller (4) vetenskapliga underlaget är bristfälligt eller saknas helt. Se vidare Kapitel 1.8.

- Underlaget är bristfälligt för att avgöra vilken trombosprofylax med heparin/lågmolekylärt heparin som är mest kostnadseffektiv (4).

## Diagnostik

- Upprepade negativa pletysmografiundersökningar talar emot DVT i nedre extremiteter och bäckenvenor (2).
- Vid ultraljud minskar undersökning i vänster sidoläge risken för falskt positiva fynd av bäckenventromboser (3).

## Behandling

- Heparin och lågmolekylärt heparin skyddar mot recidiv av venös tromboembolism (3).
- Underlaget är bristfälligt för jämförelse av behandling med heparin och lågmolekylärt heparin (4).
- Behovet av såväl heparin som lågmolekylärt heparin är större hos gravida kvinnor än hos icke-gravida och kan säkerställas genom koncentrationsprover i blod (2–3).
- Efter förlossningen ökar antikoagulantiaeffekten vid bibehållen dosering jämfört med den som givits i senare del av graviditeten (3).
- Vid bäckenvenstrombos under graviditet går trombektomi med AV-fistel att utföra (3).

## Risker

- Vid trombosprofylax med heparin eller lågmolekylärt heparin rapporteras mindre blödningar i 2–3 procent (2).
- Allvarliga, och dosberoende, blödningsskomplikationer uppträder i samband med heparinbehandling vid förlossning och AVK-behandling vid sectio (3).

- Fibrinolytisk behandling medför ökad risk för blödningskomplikationer framför allt vid förlossning och i puerperiet (3).
- Dextran vid förlossning, när trombosprofylax med lågmolekylärt heparin givits före, ökar risken för blödningar (3).
- Heparin minskar bentätheten vid behandling under graviditet och kotfrakturer förekommer i omkring 2 procent med heparin (2).
- Incidensen av osteoporos och kotfrakturer är lägre vid lågmolekylärt heparin än med heparin (2).

### **Effekter på foster och barn**

- Varken heparin eller lågmolekylärt heparin passerar moderkakan (2).
- Behandling med heparin eller lågmolekylärt heparin ger inga missbildningar eller andra negativa effekter på barnen (2).
- AVK passerar moderkakan och ger ökad risk för missbildningar, blödningar och intrauterin fosterdöd (2).
- Missbildningsrisken vid AVK-behandling är störst under graviditetsvecka 6–12 (2).
- Vid behandling med AVK under graviditet rapporteras ökad risk för centralnervösa sen effekter på barn uppföljda i skolåldern (3).
- Varken heparin, lågmolekylärt heparin eller AVK passerar över i modersmjölk i sådana mängder att barnet påverkas vid amning (2).

### **Bakgrund**

I samband med graviditet förändras blodets koagulationssystem. Orsaken är en hormonell påverkan av östrogen som resulterar i ökad produktion av flera koagulationsfaktorer liksom en minskning av koagulationshämmande substanser och därmed ökad risk för bildning

av tromboser [27,95,109]. Dessutom sker en viss aktivering av trombocyter. Hos den gravida kvinnan ökar hämningen av det fibrinolytiska systemets aktiverare, varför förmågan att lösa upp tromboser reduceras. Hämmarna kommer från kärlvägg och placenta [27,95,109]. Resultatet är en totalt sett minskad, men inte helt upphävd, förmåga att lösa upp tromboser. Vid normal graviditet är koagulationen kontinuerligt aktiverad vilket är mest uttalad i slutet av graviditeten och balanseras av en lätt ökad fibrinolys [27,109]. I samband med graviditetskomplikationer som graviditetstoxikos, med eller utan tillväxthämning av fostret, förskjuts balansen så att en ökad koagulation resulterar i cirkulationsstörningar och funktionsnedsättning i olika organ. Den gravida kvinnan drabbas lättare av komplikationer i andra situationer med ökad koagulationsaktivering som trauma och svåra infektioner. Hemostasen återgår till det normala sex till 12 veckor efter förlossningen [27,44,95,109].

## Metod

Vi har använt söktermerna ”venous thrombosis, thrombophlebitis, pulmonary embolism pregnancy” och sökt i Medline 1970 till 2000 vilket resulterade i 346 artiklar angående diagnostik, behandling och profylax och 53 artiklar angående epidemiologi. Dessutom har vi sökt studier genom läsning av referenslistor i erhållna artiklar, personliga kontakter med forskare och läkemedelsföretag. Totalt kvalificerades 143 artiklar för ytterligare granskning.

## Epidemiologi

Venös tromboembolism (VTE) är genom dödande lungemboli en av de vanligaste dödsorsakerna i samband med graviditet i västvärlden [71,103,104]. Dödligheten anges till 1–2/100 000 graviditeter, dock rapporteras en dubbelt så hög incidens bland afroamerikanska kvinnor i USA [71]. Fatal lungemboli (LE) förekommer under hela graviditeten och har inte minskat de senaste tre decennierna medan den har minskat under puerperiet [1]. Den verkliga incidensen av djup ventrombos (DVT) och lungemboli under graviditet är inte känd. Epidemiologiska studier har visat att VTE förekommer vid omkring 0,5–1,0/1 000 graviditeter [75,96,108,120,125,128,188] (Tabell 1).

Vid screening med fibrinogenupptagstest (FUT) i puerperiet har DVT rapporterats hos 3 procent av kvinnorna [73]. DVT uppträder under hela graviditeten med en ökad andel höga trombosor, inkluderande bäckenventrombosor, under sista trimestern. En del studier har rapporterat en jämn fördelning av VTE under graviditeten och andra en ökad förekomst under sista trimestern [18,51,74,81,107,151]. Tidigare har rapporterats en 2–4 gånger högre incidens i puerperiet jämfört med under graviditet, vilket troligen berodde på längre tids sängläge efter förlossningen, komplikationer och nedläggning av amning med östrogen [108]. Senare studier visar ungefärlig lika hög incidens som under graviditeten [7,96,120,125,128,188].

Incidensen är större vid sectio än vid vaginalförlossning [75,120,125] och vid akuta jämfört med elektiva sectio [15,125]. Vid undersökning på 1970-talet med FUT och pletysmografi fann man tecken på DVT hos 0–7,8 procent av kvinnor förlösta med sectio [15,94,105]. Senare studier har dock rapporterat en frekvens på omkring 0,05–0,3 procent [75,108,120,125]. Högre incidens av VTE har också rapporterats vid graviditetstoxikos [177].

Fatal LE kan förekomma under hela graviditeten och har inte minskat de senaste tre decennierna medan den har minskat under puerperiet [1]. DVT uppträder under hela graviditeten med en ökad andel höga trombosor, inkluderande bäckentrombosor, under sista trimestern. Posttrombotiska besvär efter genomgången DVT under graviditet och puerperium rapporteras i 30–60 procent [17,119,159,179].

## Riskfaktorer

Om man tidigare haft ventrombos eller lungemboli, med eller utan relation till graviditet, förekommer recidiv av VTE i samband graviditet i 0–50 procent. Trombofili förekommer hos omkring 60 procent av de kvinnor som drabbas av VTE i samband med graviditet. Risken för recidiv är beroende av riskfaktorer som medfödd trombofili, trauma, immobilisering och obstetriska komplikationer. Risken för upprepad VTE under graviditet är sannolikt minst hos kvinnor med VTE i samband med övergående riskfaktor och utan trombofili [33].

## Hereditär trombofili

Högst frekvens avseende venös tromboembolism vid graviditet rapporteras vid ärftlig antitrombinbrist (3–69 procent) [42,72,97,144,163] (Tabell 2). Vid protein C- och protein S-brist förekommer VTE i ungefär 2–20 procent [42,72,144,163]. De sistnämnda har högre incidens av VTE efter förlossningen än under själva graviditeten. Vid ärftlig aktiverad protein C-resistens har VTE noterats i cirka 1 procent, men ökar till omkring 15 procent vid homozygot form av faktor V Leiden [121,127,133,146]. Ärftlig och förvärvad APC-resistens förekommer speciellt ofta hos kvinnor med trombos i samband med graviditet eller behandling med kombinerade p-piller [21,74,85,98,129,163]. Detta kan delvis förklaras genom hög halt av faktor VIII:C och oförmåga till hämning av faktor V. Dessutom rapporteras en ökad förekomst av protein C-inhibitorer under graviditet [162].

Incidensen av VTE i samband med graviditet och heterozygoti för protrombin polymorfism (20210) är inte studerad, men incidensen vid dubbel heterozygoti för APC resistens (faktor V Leiden) och protrombin (20210) rapporteras till 4 procent [127]. Betydelsen av hyperhomocysteinemi är osäker och det finns inte rapporterat något direkt samband mellan termolabilt metylentetrahydrofolat reduktas (TT677) och VTE i samband med graviditet.

Vid ärftlig antitrombinbrist är frekvensen av spontant uppkommen VTE stor, men vid övriga ovan angivna tillstånd krävs oftast ytterligare riskfaktor för uppkomst av trombos under graviditet. Vid ärftlig antitrombinbrist kan svår VTE förekomma även hos det ofödda barnet [19].

Vid homozygot form av ärftlig protein C- eller protein S-brist kan ett livshotande tillstånd, purpura fulminans, inträffa i neonatalperioden [136]. Protein S är sänkt under graviditeten, men vid ärftlig protein S-brist föreligger en nivå som är ytterligare sänkt jämfört med normal graviditet. Nivån av fritt protein S normaliseras tidigast omkring 12 veckor efter partus [109].

Dysfibrinogenemi har rapporterats hos 15 kvinnor varav sju fick VTE i samband med graviditet. Det förekom fler obstetriska komplikationer

som missfall och intrauterin fosterdöd [92]. Övriga kända ärftliga trombofilier är ovanliga och har en mycket liten betydelse. Kunskap om dessa vid graviditet är ringa.

Kombinationer av olika former av trombofilier är relativt vanliga [32, 54,74,85,127]. Risken för VTE ökar naturligt med antalet trombofilier. Graviditetskomplikationer är vanliga och risken för recidiv av VTE är högre i puerperiet vid kombinationer av ärftlig eller förvärvad trombofili [42,92,144].

Ärftlig trombofili tycks vanligare vid graviditetskomplikationer som upprepade tidiga missfall, graviditetstoxikos, för tidig avlossning av moderkakan, tillväxthämning, sena missfall och intrauterin fosterdöd jämfört med okomplicerade graviditeter [10,31,54,66,83,86,112,113, 114,126,131,146,152,154,176,183,189,190]. Några studier har dock inte visat något samband mellan trombofili och obstetriska komplikationer [99,121,137]. Studierna är små och det behövs större prospektiva studier för att verifiera de uppgivna sambanden. Kombination av flera sorters trombofilier har rapporterats resultera i fler och allvarigare komplikationer. I samband med intrauterin fosterdöd har hyperhomocysteinemi rapporterats förekomma i kombination med andra trombofilier [54,182].

Något samband mellan faderns trombofili och intrauterin fosterdöd har inte påvisats [152]. Teoretiskt skulle en paternellt nedärvt trombofili kunna bidra till trombosbildning i placenta. Det borde också vara av betydelse om fadern har en trombofili som överförs till fostret samtidigt som modern har en annan form. Fostret skulle då kunna drabbas av en allvarlig trombofili genom kombination av två mindre allvarigare former.

### **Förvärvad trombofili**

Förvärvad trombofili kan uppstå till följd av antikroppar mot fosfolipid-antikroppar, så kallat fosfolipidantikroppssyndrom, vilket är förenat med en ökad risk för venös och arteriell trombos [30,67,138]. Detta kan förekomma isolerat eller sekundärt till bindvävssjukdomar och även

under graviditet leder det till en ökad risk för arteriella och venösa tromboser. Obstetriska komplikationer såsom upprepade tidiga missfall, tillväxthämning eller tidig graviditetstoxikos är vanliga [67,138]. Då komplikationer utvecklats är behandlingen svår och leder ofta till att graviditeten måste avslutas. Vid fosfolipidantikroppssyndrom rapporteras tromboskomplikationer också hos barnet [171].

## Prevention av VTE under graviditet

I oselektade grupper av kvinnor som tidigare haft ventrombos eller lungemboli är risken för ett nytt insjuknande under en graviditet 5 till 15 procent [100,117,174]. Vid trombofili kan risken vara betydligt högre (se under rubrik Hereditär trombofili). Trombosprofylax med heparin eller LMWH rekommenderas vanligen vid graviditet i samband med medfödd eller förvärvad trombofili och tidigare genomgången VTE men det finns inga prospektiva RCT som visar vilken metod som har bäst profylaktisk effekt mot recidiv [2,35,82,98].

Tre prospektiva studier redovisar risken för recidiv vid tidigare genomgången DVT [33,100,117]. Recidivrisken är låg (0–5 procent) vid tidigare VTE i samband med en övergående riskfaktor. Förekomst av trombofili studerades i en av studierna men inte i de två andra studierna. Utifrån dessa studier finns det rekommendationer att kvinnor med enstaka VTE, i samband med övergående riskfaktorer och utan trombofili, inte behöver trombosprofylax i samband med graviditet utan bara i samband med förlossning och puerperium eller annat som ökar risken [33,82,100,117]. Eftersom studierna är små och risken för fatal lungemboli inte är klarlagd har andra rekommenderat att alla med tidigare VTE bör ha trombosprofylax under såväl graviditet, som partus och puerperium [2,4]. Några randomiserade studier till stöd för endera uppfattningen finns inte.

Vid medfödd antitrombinbrist är risken för VTE så stor att förebyggande behandling ges även om den gravida kvinnan inte har haft någon VTE [2,82]. Vid övriga ärftliga trombofilier utan genomgången VTE hos kvinnan är risken mindre. Det är större risk vid dubbla anlag för

trombofili respektive kombinerade trombofilier. Kunskapen är bristfällig om behov av trombosprofylax.

## **Kompressionstrumpor**

Vid all behandling av DVT och trombosprofylax understryks vikten av kompressionstrumpor. Vid behandling med kompressionsstrumpor under graviditet förbättras den venösa cirkulationen i nedre extremiteterna [37]. I övrigt hänvisas till Kapitlena 2.1 och 6.

## **Antikoagulantia**

Heparin och OMWH passerar inte placenta och påverkar således inte direkt fostret [56,68,70,91,111,132,139,142,148,155,181] (Tabell 3). Antivitamin K-preparat (AVK) som kumarin och warfarin passerar placenta och har teratogen effekt med cirka 6 procent missbildningar vid behandling i första trimestern. Den känsligaste perioden är graviditetsvecka sex till 12. Dessutom ökar risken för blödningskomplikationer hos fostret och mental retardation, intrakraniella blödningar och optikusatrofi har rapporterats [39,40]. Totalt rapporteras obstetriska komplikationer i cirka 30 procent vid behandling med AVK [39,40].

Profylax med heparin och LMWH har rapporterats i många studier [8,9,14,20,47,48,60,61,79,89,93,96,100,102,117,132,140,149,155,164,181] (Tabell 4 och 5). Heparin och LMWH har jämförts prospektivt och randomiserat avseende trombosrecidiv, blödningar och osteoporos [149,150]. Det var ingen skillnad i trombosrecidiv, dock är studien för liten för att visa ekvivalens. Blödningar och osteoporos redovisas längre fram.

Anledningen att många i dag, trots avsaknaden av adekvata jämförelser i RCT, rekommenderar LMWH i stället för heparin är bättre biotillgänglighet, mindre blödningsrisk och mindre risk för osteoporos.

En recidivfrekvens för trombos på cirka 2 procent har rapporterats vid trombosprofylax med heparin styrd genom mätning av APTT eller anti-FXa-aktivitet [48]. Patienten kan själv ge LMWH-preparat subkutant.

En ackumulation av LMWH sker under de första veckorna av subkutan behandling [29]. Det finns inga tillräckligt stora prospektiva randomiserade studier avseende optimal duration och dosering vid olika tillstånd. Olika regimer är vanligen baserade på kliniska erfarenheter. Profylax ges i dag antingen med fast dos, viktrelaterad dosering eller dosering baserad på mätning av antikoagulantiaeffekt [2,14,20,47,82].

I randomiserade studier där acetylsalicylsyra (ASA) och heparin jämförts med kortison och ASA har kvinnor med fosfolipidantikroppssyndrom bättre obstetriskt resultat och mindre gestationsdiabetes och havandeskapsförgiftning vid behandling med ASA och heparin [43,115,153]. Vid behandling med ASA och heparin alternativt warfarin rapporteras också minskad risk för tromboemboliska komplikationer [60,102,140,147]. Dock förekommer recidiv vid låg dos LMWH och höga titer av antikroppar [60]. En mindre randomiserad studie avseende höga doser intravenöst immunglobulin (IVIG) rapporterar att nio av 16 kvinnor hade haft arteriell eller venös trombos före den aktuella graviditeten. Behandlingen bestod av profylax med ASA och heparin alternativt ASA, heparin och IVIG. En VTE inträffade fyra veckor efter partus hos en kvinna i IVIG-gruppen under tid hon behandlades med 20 000 IE heparin/dag och ingen VTE inträffade i den andra gruppen [26].

### **Korttidsprofylax**

Dextran, heparin och LMWH har använts vid korttidsprofylax i samband med situationer med ökad risk för VTE under graviditet t ex immobilisering efter trauma eller gipsning av fraktur, kirurgi samt vid sectio. Dextran passerar inte placenta och kan ges till den gravida kvinnan utan risker för fostret [65,157,180]. En anafylaktisk reaktion hos modern med cirkulationspåverkan kan orsaka syrebrist hos fostret. Risken minskas genom att tillföra haptent före dextrantillförel.

### **Sectio**

Det finns inga tillräckligt stora prospektiva och randomiserade studier som visar effekten av trombosprofylax vid sectio. Dock har några prospektiva studier visat att trombosprofylax kan ges med heparin eller

LMWH utan risk för allvarliga blödningskomplikationer [23,36,76, 94,111,187] (Tabell 6). Behandling med AVK i samband med sectio ökar däremot risken för allvarliga blödningskomplikationer [116].

Vid farmakokinetiska studier i puerperiet, i samband med sectio, finns en kvarstående antikoagulantiaeffekt, bestämd med anti-FXa-aktivitet, upp till minst 12 timmar efter injektion av LMWH [23,76,169]. Efter en subkutan injektion av 20–40 mg enoxaparin är anti-FXa-aktiviteten cirka 0,1–0,25 IE/mL sex timmar efter injektion [23,76]. Efter subkutan injektion av heparin, 5 000–7 500 IE, uppmäts inte någon anti-FXa-aktivitet över 0,1 IE/mL [169].

Den optimala doseringen av trombosprofylax vid sectio är inte känd och risker med epidural- eller spinalanestesi måste beaktas och studeras vidare.

## Diagnostik

Vid diagnostik av VTE under graviditeten är det viktigt att vara medveten om de normala fysiologiska förändringarna. Venerna i nedre extremiteterna blir vidare och får minskad tonus samtidigt som det venösa återflödet minskar vilket bidrar till den ökade trombosrisken [41,84,166,167]. Under sista hälften av graviditeten kan tryck mot lilla bäckenets vener ge misstanke om DVT trots att det inte finns någon trombos. Detta har visats med pletysmografi och ultraljud [59,166]. Därför rekommenderas undersökningar i sidoläge, framför allt under sista trimestern [55,87].

## Symtom och kliniska tecken på VTE

Vid graviditet och vid behandling med kombinerade p-piller förekommer vanligtvis vänstersidiga DVT [16,81,101,151]. Det är också vanligare med höga tromboser som primärt bildas i bäckenvenen. Krampartade buksmärtor och ischiasliknande ryggsmärtor är de första tecknen på engagemang av de djupa venerna. Vid total ocklusion, vilket sker efter några dagar till veckor, debuterar klassiska tecken på DVT med svullnad av det ben som dräneras via affekterat vensystem. Smärtorna

blir mer uttalade och ömhet samt smärta uppstår över perifera vener, speciellt i lumsken. Perifer DVT med start i vadmuskelvener förekommer och ger samma symptom som hos icke-gravida. LE under graviditeten har samma symptom som hos icke-gravida, med plötsligt påkommen bröstsmärta, andnöd, nedsatt prestationsförmåga och vid massiv LE även cirkulationskollaps.

## Objektiv diagnostik

Det är nödvändigt att objektivt verifiera diagnosen då den kliniska bedömningen har stor osäkerhet, i synnerhet hos gravida (se Kapitel 3.2). Falskt positiv diagnos resulterar i att kvinnan utsätts för antikoagulantibehandling under lång tid med ökad blödningsrisk vid obstetriska komplikationer. Dessutom påverkas kvinnans möjlighet vid val av preventivmedel och östrogensubstitution i klimakteriet och därefter. En odiagnostiserad lungemboli, å andra sidan, innebär en risk för förnyad sådan. På 1960-talet rapporterades en mödradödlighet på omkring 15 procent vid klinisk misstanke på LE utan följande antikoagulantibehandling [186].

Objektiv diagnostik av DVT under graviditet har redovisats med ultraljudsundersökning, pletysmografi, flebografi och magnetresonanstomografi (MR) [16,51,81,87,101,151,168] (Tabell 7). Det finns inga jämförande studier som visar vilken metod som är bäst men även i denna situation är flebografi referensmetod. Tidigare har troligen en under- och överdiagnostik av VTE skett under graviditet pga rädsla för strålpåverkan på fostret. I dag används i första hand ultraljudsundersökning men pletysmografi är bäst utvärderad [101]. Det har visat sig säkert att avstå från antikoagulantibehandling under graviditet om upprepade undersökningar med pletysmografi är negativa [51,101]. Ultraljudsundersökning distalt om v poplitea har samma begränsningar som hos icke-gravida.

För diagnostik av lungemboli har perfusions/ventilationsskintigrafi använts, ofta med en halverad dos tillförd isotop [35,77]. Dator-tomografi av lungartärerna (DTLA) kan utföras, men kräver kontrast. Högre stråldos mot fostret har rapporterats men vid beräkningar av SSI

i Sverige så erhålles inte högre stråldoser jämfört med skintigrafi [35] (Se Appendix III). Det går också att göra pulmonalisangiografi under graviditet med kontrast via kateter i en armven. Bedömning av ven-systemet i benen med radioaktiva isotoper har också rapporterats vilket ger mindre stråldos mot fostret än vanlig flebografi [55].

Stråldosen mot fostret vid diagnostiska undersökningar är så liten att risken för fostret är obetydlig och av mindre betydelse än en felaktig diagnos av moderns symtomatologi [35,77]. Det har rapporterats en ökad frekvens malignitet under barnåren efter röntgenundersökningar av modern under graviditet, men såväl den absoluta incidensen som ökningen är mycket liten [77]. För stråldoser mot fostret vid olika undersökningar och risker i samband med olika kontrastmedel för fostret hänvisas för detaljer till Appendix III och IV.

Magnetresonanstomografi (MR) har i begränsad omfattning använts under graviditet [168]. Denna metod kan användas för diagnostik av isolerade trombosor i bäckenvenor och för bedömning av den övre begränsningen av höga trombosor till skillnad från vanlig flebografi och ultraljudsundersökningar. MR har inte visat sig skadligt för fostret, men erfarenheterna är begränsade (se också Kapitel 3.8).

## **Biokemiska markörer**

Det går inte att använda mätning av D-dimer för screening vid misstanke om VTE under graviditet då trombosor kan förekomma trots normala nivåer. Förhöjda nivåer D-dimer utan VTE är vanligt vid graviditet, se Kapitel 3.9. Andra markörer som trombin–antitrombin-komplex, lösligt fibrin och protrombinfragment 1+2 är också förhöjda under normal graviditet [27,109].

## **Trombofili**

Vid verifierad VTE under graviditet utreder man ofta patienten avseende ärftlig trombofili, vanligen med analys av antitrombin, protein C och S, APC-resistens och protrombinpolymorfism [2,35,82,98]. Bestämning av homocystein och eventuellt MTHFR-polymorfism ingår ibland också.

Resultatet kan ha betydelse för bedömningen av risken för obstetriska komplikationer. För utredning av förvärvad trombofili föreslår många författare analys av kardiolipin-antikroppar, lupus antikoagulans och antikroppar riktade mot beta-2-glykoprotein I [2,35,82,98]. Positiva fynd avseende trombofili erhålls i cirka 60 procent och kan ha betydelse för handläggning vid framtida graviditeter och beslut om duration av antikoagulantibehandling efter graviditeten.

## Behandling

### Antikoagulantia

Det finns inga randomiserade studier avseende behandling av VTE under graviditet. Heparin i någon form – ofraktionerat eller lågmolekylärt (LMWH) – anses i dag vara förstahandspreparat för behandling av VTE under graviditet pga frånvaro av passage av placenta till fostret. Behandlingen baseras på kliniska erfarenheter beskrivna i fallserier [16, 28,50,61,79,93,96,106,140,164,172,173] (Tabell 8). Totalt finns 103 respektive 85 kvinnor beskrivna vid behandling med heparin respektive LMWH. Ett recidiv rapporteras vid heparinbehandling och inget vid LMWH. Sju blödningskomplikationer rapporteras vid heparinbehandling jämfört med två behandlingar med LMWH. Behandlingstider har varierat från månad till hela graviditeten. Vid kort behandlingsperiod har alltid någon form av trombosprofylax givits under resterande del av graviditeten. Det finns inga jämförande, kontrollerade studier, som stödjer den ena eller den andra behandlingsmodellen.

Behandlingspraxis i Sverige har de senaste 20 åren varit heparin eller LMWH i cirka en månad och tills dess symtom har avklingat. Antikoagulantibehandlingen har därefter övergått till profylaktisk behandling med inriktning på en bibehållen antikoagulantiaeffekt hela dygnet [98].

Regelbunden kontroll av APTT alternativt anti-FXa-aktivitet har använts för mätning av antikoagulantiaeffekt [16,28,50,61,79,93,96, 106,164,172,173]. Viktrelaterad dosering av LMWH har studerats i några små pilotundersökningar som tillsammans med klinisk erfarenhet

pekar på omkring 25–50 procent högre behov av LMWH hos gravida jämfört med icke-gravida [28,106].

Antikoagulantiaeffekten bestämdes i dessa studier genom analys av anti-FXa-aktivitet, vanligtvis med hjälp av kromogent substrat. Under graviditeten ökar plasmavolymen med cirka 40 procent och en ökad njurgenomblödning ökar clearance av LMWH. Dessutom minskar känsligheten för heparin pga förändringar av plasmans sammansättning. Detta medför att om samma antikoagulantiaeffekt ska erhållas under hela graviditeten så behöver effekten mätas med APTT, anti-FXa-aktivitet eller protamintitrering [47,79,96].

Vid ärftlig antitrombinbrist finns ett större behov av heparin. Antitrombinkoncentrat har använts för att behandla och minska risken för trombos vid partus [5,57,97,135] (Tabell 9). Antitrombinnivån minskar ytterligare vid ärftlig antitrombinbrist i samband med heparinbehandling [97]. Massiv VTE kan också resultera i övergående antitrombinbrist.

## Åtgärder vid partus

Det sker en aktivering av koagulationen under förlossningen. Vissa förespråkar en lägre antikoagulantiaeffekt under själva förlossningen [2,20] medan andra rekommenderar utsättande av antikoagulantia vid start av förlossningen pga oro för ökad blödningsbenägenhet [8,82]. Behandling har, vid den senare regimen, återupptagits så fort patienten är förlöst och blödningar är under kontroll. Det finns inga randomiserade studier avseende vilket förfarande som ger bäst tromboskydd och minst blödningskomplikationer.

Vanligen ges antitrombinkoncentrat till kvinnor med ärftlig antitrombinbrist i samband med partus och minskning av antikoagulantia-behandlingen [57,97,135]. I enstaka fallrapporter har patienter klarat denna period utan antitrombinkoncentrat, men trombosrecidiv har rapporterats vid behandling med enbart låga doser av antikoagulantia [5,97,135].

## Behandling post partum

Det finns inga studier som visar hur länge behandling post partum är nödvändig, men vanligen fortsätter behandlingen minst sex veckor post partum eftersom recidiv förekommer vid kortare tid. Vid allvarlig trombofili såsom antitrombinbrist förespråkas längre trombosbehandling [4]. AVK-behandling i puerperiet kräver högre doser av warfarin och tätare kontroller [34].

## Amning

Varken AVK, heparin eller LMWH passerar över i bröstmjolk i sådan mängd att barnet påverkas vid amning [25,69,88,90,143,156] (Tabell 10).

## Alternativ behandling

Danaparoid har använts under graviditet vid heparininducerad trombocytopeni eller vid allergi mot heparin eller LMWH. Preparatet passerar inte över placenta i sådana mängder att fostret påverkas [148]. Det finns inga kontrollerade studier utan rekommendationer härrör från små fallserier och enstaka fallbeskrivningar.

## Kirurgisk intervention

Trombektomi med AV-fistel har utförts under graviditet utan allvarliga komplikationer [12,64,110,179] (Tabell 11). Det kan förefalla teoretiskt fördelaktigt att avlägsna tromboser, men det finns inga kontrollerade studier som visar bättre långtidseffekt av kirurgi jämfört enbart antikoagulantbehandling vid VTE under graviditet, se också Kapitel 4.5.

Erfarenheter av vena cavafilter har rapporterats vid risk för recidiverande LE och kontraindikation för intensivare antikoagulantbehandling [6,175].

## Trombolys

Trombolys har använts vid DVT och LE men ger ökad blödningsbenägenhet framför allt vid partus och i puerperiet. Blödningskomplikationer har rapporterats i cirka 5 procent [178]. Det finns inga kontrollerade studier utan bara retrospektiva fallserier och fallbeskrivningar [123, 178] (Tabell 12). I dag används metoden vid massiv lungemboli, se Kapitel 4.4. Streptokinas passerar över placenta och ungefär 1/1 000 av moderns dos har uppmätts hos fostret. Någon ökad fibrinolys har inte kunnat påvisas hos fostret, men antikroppar mot streptokinas passerar över till fostret [123].

## Blödningskomplikationer

Blödningar som uppkommer vid obstetriska komplikationer eller av annan orsak förstärks vid pågående antikoagulantibehandling. Vid behandling med högre doser heparin, med förlängning av APTT, eller med AVK har ökade blödningar rapporterats i samband med förlossning [8,116,118] (Tabell 13). I en prospektiv randomiserad studie där heparin jämfördes med LMWH som trombosprofylax under graviditet rapporterades fler och allvarigare blödningskomplikationer i heparingruppen [149].

I samband med behandling eller profylax med LMWH under graviditet följt av dextran under partus rapporterades också en ökad blödning i samband med förlossningen [122]. Vid en prospektiv profylaxstudie med dalteparin fann man en tendens till ökad blödning vid partus i gruppen där dalteparin ersatts av dextran under partus jämfört med gruppen som fick enbart dalteparin fördelad på två doser [20]. Vid behandling med enbart heparin eller LMWH i profylaxdos och utan APTT-förlängning har blödningskomplikationer varit ringa [36,61,94, 96,111,149]. En systematisk genomgång av studier avseende graviditet och LMWH anger att mindre allvarliga blödningar förekom i 2,7–3,7 procent [63,160].

## Osteoporos

Vid tillförsel av heparin eller LMWH under graviditet sker en av urkalkning av skelettet av varierande grad [11,13,38,45,49,53,80,100,102,132,140,149,150,153,161] (Tabell 14). Även under normal graviditet utan heparinbehandling sker en minskning i bentäthet och spontana kotfrakturer har rapporterats [13,161,165]. Forskare har påvisat högre nivåer av kalcium och kalcitonin i serum liksom lägre utsöndring av kalcium i urin vid heparinbehandling under graviditet [46].

Risken för kotfrakturer vid heparinbehandling anges till cirka 2 procent jämfört med mindre än 0,5 procent vid behandling med LMWH [48,63,160]. I en randomiserad studie inträffade kotfrakturer hos 2 av 36 kvinnor givna heparinprofylax men inte hos någon av 39 vid LMWH-profylax [149]. Man fann ingen skillnad i bentäthet mellan de LMWH-behandlade och obehandlade kvinnorna, men de heparinbehandlade hade en sänkt bentäthet jämfört med de obehandlade kvinnorna [150].

Man har inte funnit något säkert samband mellan dosen eller behandlingens längd och förekomst av osteoporos [13,46,58]. En ökad känslighet hos vissa kvinnor kan inte uteslutas. Höga östrogennivåer skyddar skelettet mot den osteoporotiska effekten av heparin och majoriteten av kotfrakturer diagnostiseras post partum. Bentätheten analyserad före menopausen var minskad hos kvinnor som behandlats med heparin under graviditet jämfört med icke-behandlade kvinnor [80]. Ammande kvinnor som behandlats med heparin hade en lägre bentäthet medan ammande kvinnor utan heparin hade en högre bentäthet [13,161].

## Uppföljning av barnen

Man har inte funnit några komplikationer avseende tillväxt, neurologi eller utveckling hos de barn som fötts efter att modern fått behandling med heparin eller LMWH under graviditeten [63,78,160,170] (Tabell 15). Långtidsuppföljning i skolåldern av barn till mödrar, som behandlats med AVK under graviditet, har visat på en misstänkt ökad risk för påverkan på hjärnan i form av lägre neurologiskt score och IQ mindre än 80 hos fler barn efter behandling av mödrar med behandling under graviditet, uppmätt i skolåldern [141,185].



### **Förkortningar i tabeller**

Anti-FIIa = anti-IIa anti-faktor IIa-aktivitet  
Anti-Fxa = anti-Xa anti-faktor Xa-aktivitet  
APC res = aktiverad protein C resistens  
APLA = antifosfolipid antikroppssyndrom  
APTT = aktiverad partiell tromboplastin tid  
ARR = absolut riskreduktion (anges i procentenheter)  
AT = antitrombin  
AUC = area under the curve  
AV-fistel = arterio-venös fistel  
AVK = antivitamin K  
BMD = bentäthet  
c.s. = kejsarsnitt  
Cervix = cervix insufficiens  
DEXA = Bentäthetsmätning  
DS = Danderyds sjukhus  
DVT = Djup ventrombos  
EDA = epiduralanalgesi  
FPA = fibrinopeptid A  
Grav = graviditet(er)  
Gravv = graviditetsvecka  
HAD = hereditär antitrombinbrist  
Haess = kolloidosmotisk stärkelseslösning  
Heparin-hypo = heparin med mätbar antikoagulantiaeffekt  
Heparin-iso = heparin utan mätbar antikoagulantiaeffekt  
ICD 9 = diagnosregister  
Ind = induktion  
IUFD = intrauterin fosterdöd  
IUGR = intrauterin tillväxthämning  
KI = konfidensintervall, alltid 95%

Klin = klinisk  
KS = Karolinska sjukhuset  
L2-L4 = ländkotor 2-4  
LE = lungemboli  
LMWH = lågmolekylärt heparin  
LS = Löwenströmska sjukhuset  
Mb Down = morbus Down  
Mek = mekanisk  
MTHFR = metylentetrahydrofolat reduktas  
NNH = number needed to harm  
Obj = objektiv  
Okompl = okomplicerad  
OR = oddskvot  
PS = protein S  
P = impedanspletysmografi  
Pat = patologisk  
PC = protein C  
Pletysmo = pletysmografi  
Pp = post partum  
Prox = proximal  
RR = relativ risk  
r-tPA = rekombinant vävnadsplasminogen aktivator  
SK = streptokinas  
Sp ab = spontan abort  
t-fili = trombofili  
Trim = trimester  
UFH = ofraktionerat heparin  
UK = urokinas  
Vag = vaginalt  
Vaginalförl = vaginalförlossning

**Tabell 1** Epidemiologiska studier avseende venös tromboembolism och graviditet.

<b>Författare År</b>	<b>Metod</b>	<b>Pat.population</b>	<b>Diagnostik</b>
Andersen 1998 [7]	Retrospektiv Dansk 1984–1994	63 319 grav	Flebografi Ultraljud Lungskint Klin diagnos (6)
Bergqvist 1983 [16]	Retrospektiv	43 graviditetsrelaterade tromboser	Klin diagnos (13) Flebografi Pletysmografi Värmekamera Plasminskint
Franks 1990 [71]	Registerstudie USA	55 miljoner grav	ICD (diagnoskod)
Friend 1970 [73]	Prospektiv	a) vag förlossning (117) b) sectio (31)	FUT
Gherman 1999 [75]	Retrospektiv 1978–1996 USA	268 525 grav 91,5% spanska	Ultraljud Pletysmografi Flebografi Lungskint Pulmonalisangiografi

VTE	Kommentarer
Antenatal VTE 0,52/1 000 Post partum 0,33/1 000 Mödradödlighet 0%	Kumulativ frekvens högre under graviditet än i puerperiet
27/30 obj DVT vä sidiga 16/30 isolerade bäckentromboser	Fördelning av VTE; I trimester 6 II trimester 11 III trimester 10
Mödradödlighet LE 2,6/100 000  Afroamerikaner 2,5 ggr högre dödlighet  Minskning över år 1970–1985 3,3–1,3/100 000 fatal LE resp 9,0–4,2/100 000 fatal LE	
a) 3 VTE (2,6%) b) 0	1 klin symtom, 1 immobilisering, 1 preeklampsi
DVT 0,47/1 000 LE 0,14/1 000  Sectio 0,52/1 000 Vag 0,02/1 000  Mödradödlighet 1,1/100 000	17/23 DVT vid tidigare graviditet  DVT efter vaginal förlossning tidigare än efter sectio!

Tabellen fortsätter på nästa sida.

**Tabell 1** fortsättning

<b>Författare År</b>	<b>Metod</b>	<b>Pat.population</b>	<b>Diagnostik</b>
Hellgren 1982 [96]	Retrospektiv Svensk 1971–1980	33 239 grav	Flebografi Pletysmografi Termografi Klinisk diagnos (5)
Högberg 1986 [103]	Registerstudie Svensk 1971–1980		Obduktion
Högberg 1994 [104]	Registerstudie Svensk 1980–1988	Baserad på antal graviditeter	Obduktion
James 1996 [107]	Retrospektiv USA 1989–1994	30 040 grav	Ultraljud Perfusion/ ventilationsskinitigrafi Pulmonalisangiografi
Kierkegaard 1983 [108]	Retrospektiv Svensk	14 869 grav	Flebografi

VTE	Kommentarer
20 DVT 3 LE  VTE antenatalt      post partum KS 0,78/1 000      0,39/1 000 LS 1,0/1 000      0,7/1 000 DS 0,55/1 000      0,12/1 000	Fördelning av VTE; I trimester 9 II trimester 4 III trimester 9  KS, LS och DS är förkortning för olika sjukhus
10 (15%) av mödradödsfall berodde på LE mödradödlighet av LE 0,96/100 000	
8/58 (14%) av mödrardödlighet  mödrardödlighet VTE 0,91/100 000	
DVT 13 LE 3  10/13 vänstersidiga 12/13 riskfaktorer mödradödlighet 0%	Fördelning VTE; I trimester 3 II trimester 2 III trimester 3 Post partum 5
2 DVT antenatalt 9 efter förlossning  VTE antenatalt      post partum 0,13/1 000      0,61/1 000  vid sectio 1,14/1 000 vag förlossn 0,49/1 000	3/9 post partum efter sectio, dextranprofylax vid sectio

Tabellen fortsätter på nästa sida.

**Tabell 1** fortsättning

<b>Författare År</b>	<b>Metod</b>	<b>Pat.population</b>	<b>Diagnostik</b>
Lindoff 1993 [120]	Retrospektiv journal- genomgång 1979–1988 Svensk	53 452 grav	Flebografi Lungskint
Macklon 1996 [125]	Retrospektiv Skotsk 1983–1992	645 663 grav	ICD 9 Databasextraktion
McColl 1997 [128]	Retrospektiv Skotsk 1985–1996	72 201 grav	Ultraljud Flebografi Lungskint
Witlin 1999 [188]	Retrospektiv USA 1985–1997	88 000 grav	Flebografi Ultraljud Lungskint DT spiral Pulmonalisangiografi

VTE	Kommentarer
<p>Vag förlossning VTE 0,8/1 000 Sectio VTE 3,3/ 1 000</p> <p>OR för VTE vid antifibrinolytisk behandling pga blödningskomplikation 3,6 (KI 0,7; 17,8) vid sectio 0,65 (KI 0,1; 5,8)</p>	
<p>Antenatal VTE DVT &lt;35 år 0,6/1 000 DVT &gt;35 år 1,2/1 000 LE &lt;35 år 0,11/1 000 LE &gt;35 år 0,41/1 000 Post partum DVT &lt;35 år 0,3/1 000 DVT &gt;35 år 0,72/1 000 LE &lt;35 år 0,1/1 000 LE &gt;35 år 0,47/1 000</p>	<p>38% DVT efter hemgång. 22% av LE efter hemgång</p> <p>&gt;35 år elektivt sectio 0,68/1 000 akutsectio 1,24/1 000</p>
<p>Antenatalt DVT 0,5/1 000 LE 0,07/1 000 Post partum DVT 0,2/1 000 LE 0,08/1 000</p>	<p>32/62 riskfaktorer. 12 av 50 undersökta trombofili</p>
<p>Antenatal VTE 0,4/1 000 Post partum VTE 0,17/1 000</p> <p>Mödradödlighet 2,3/100 000</p>	<p>1 dag v 8 med profylax, 1 dag 18 dagar post partum, ingen profylax</p> <p>3 recidiv; protein C, protein S-brist och APLA, ingen skillnad mellan vag förlossning och sectio</p>

**Tabell 2** Venös tromboembolism vid medfödd trombofili och graviditet.

<b>Författare År</b>	<b>Metod</b>	<b>Pat.population</b>	<b>Diagnostik</b>
Brill-Edwards 2000 [33]	Multicenter Prospektiv Kohortstudie	133 kvinnor med tidigare VTE Ingen trombosprofylax under graviditet, warfarin efter förlossningen  Tidigare känd trombofili exkluderades	Ultraljud Flebografi Lungskint Pulmnalisangiografi
Conard 1990 [42]	Retropektiv	Antitrombinbrist 25 kv, 63 grav Protein C-brist 36 kv, 93 grav Protein S-brist 23 kv, 71 grav	Flebografi Ultraljud Lungskint
De Stefano 1994 [52]	Retrospektiv Kohort	58 kvinnor AT 54 grav PC 48 grav PS 22 grav	
Friederich 1996 [72]	Retrospektiv Kohort	a) 129 kvinnor med AT, PC PS brist, 169 grav b) 69 friska kvinnor, 198 grav	3/8 objektiv diagnos 5/8 klin diagnos

VTE	Kommentarer
2 DVT v 28 och v 29 1 LE v 9	Recidiv VTE % (KI)
3 recidiv efter förlossning 1 efter "missed abortion" 1 VTE 3 resp 8 v post partum	Idiopatisk + trombofili 20 (2,5; 55,6). Övergående risk + trombofili 13 (1,7; 40,5).
4/41 recidiv i samband med tidigare idiopatisk VTE 2/84 recidiv efter tidigare icke-idiopatisk VTE	Idiopatisk, ingen trombofili 7,7 (0,01; 25,1). Övergående risk, ingen trombofili 0 (0,0; 8,0)
VTE % (KI)	Typ I-brist.
före	Ingen profylax vid abort VTE; AT 1/5,
efter	PC 1/15, PS 1/5 ytl tromb
AT 18 (8; 28)	
PC 7 (1; 13)	
PS 0 (0; 10)	
AT 37%	
PC 12%	
PS 13 %	
a) 2 (1,2%) VTE före förlossning, 5 (3%) efter förlossning b) 0 före, 0,5% efter förlossning	VTE totalt AT-brist 3% PC 1,7% PS 6,6%
VTE vid trombofili Hazard ratio 8,0 (KI 1,2; 184)	

Tabellen fortsätter på nästa sida.

**Tabell 2** fortsättning

<b>Författare År</b>	<b>Metod</b>	<b>Pat.population</b>	<b>Diagnostik</b>
Gerhardt 2000 [74]	Prospektiv Konsekutiv	Kvinnor med VTE (119) Kontroller (223)	Ultraljud Flebografi DT
Grandone 1998 [85]	Fall-kontroll	Kvinnor med graviditets- relaterad VTE (42) Kontroller (213)	Ultraljud Flebografi Lungskint Pulmonalisangiografi  AT Protein C och S Lupus Kardiolipin a-k FV Leiden FII (20210) MTHFR (677)
Haverkate 1995 [92]	ISTH Registerstudie	Dysfibrinogenemi 15 kvinnor 64 grav	VTE Diagnostik inte angiven
Hellgren 1982 [97]	Intervju Retrospektiv	24 kvinnor 47 grav Medfödd antitrombin- brist typ I	Inte angiven

VTE	Kommentarer																				
<p>62 VTE under graviditet I 14 II 14 III 35 57 VTE post partum, 38 efter vag förlossn och 19 efter sectio</p> <p>FII (20 210) AT, PC-brist högst prevalens vid recidiv</p> <p>Pos prediktiv value FV+FII 4,6% (KI 2,6; 8,2) jmf utan trombofili 0,03% (0,02; 0,04)</p>	<p>Kombinerade trombofilier vanligare vid recidiv</p>																				
<p>9 VTE före förlossning 9 efter sectio 24 efter vag förlossning</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Före</th> <th>sectio</th> <th>vag</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>FV Leiden</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>FII 20210</td> <td>0</td> <td>2</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>MTHFR</td> <td>2</td> <td>4</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Komb</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>7</td> </tr> </tbody> </table> <p>3 recidiv före förlossning</p>		Före	sectio	vag	FV Leiden	1	1	1	FII 20210	0	2	3	MTHFR	2	4	2	Komb	1	1	7	<p>8/42 hereditet</p> <p>Trombofili vid VTE OR (KI)</p> <p>FV Leiden 16,3 (4,8; 54,9)</p> <p>FII (20210) 10,2 (4,0; 25,9)</p> <p>MTHFR (677) 2,1 (1,0; 4,5)</p>
	Före	sectio	vag																		
FV Leiden	1	1	1																		
FII 20210	0	2	3																		
MTHFR	2	4	2																		
Komb	1	1	7																		
<p>7 av 15 kvinnor VTE 1 antenatalt och post partum och 6 bara post partum varav en efter sectio</p> <p>34 normala graviditeter, 24 spontan- aborter och 6 intrauterin fosterdöd</p>																					
<p>51% före förlossning 17% efter förlossning</p>	<p>Antal VTE per totalt antal graviditeter</p>																				

Tabellen fortsätter på nästa sida.

**Tabell 2** fortsättning

<b>Författare År</b>	<b>Metod</b>	<b>Pat.population</b>	<b>Diagnostik</b>
Martinelli 2001 [127]	Registerstudie retrospektiv kohort	a) homozygoti APC res, 9 kv, 19 grav b) APC res + protrombin (20 210) 21 kv, 50 grav c) normal utredn (släktingar) 106 kv, 221 grav	Ultraljud-Doppler Flebografi
McColl 1997 [128]	Retrospektiv	72 201 förlossningar 50 kvinnor med graviditetsrelaterad VTE Utredning avseende AT-brist, protein C-brist, Faktor V Leiden	Ultraljud Flebografi Lungskint
Middeldorp 2001 [133]	Prospektiv registerstudie	Homozygota FV (Leiden) 13 kvinnor, 24 grav	Flebografi-ultraljud (2) Klinisk diagnos (2)
Pabinger 1996 [144]	Retropektiv Multicenter	AT 25 kv, 45 grav PC 23 kv, 60 grav PS 23 kv, 71 grav	Flebografi Ultraljud Lungskint Pulmonalisangiografi
Pabinger 2000 [145]	Retrospektiv kohort	a) homozygot APC-res, 64 kv, 212 grav b) kontroll, 52 kv, 118 grav	

VTE	Kommentarer																		
a) 3 VTE (15,8%) b) 2 VTE (4,0%) c) 1 VTE (0,5%)	Ovanligt hög frekvens i normalgruppen Indexpatienter exkluderade																		
6 AT-brist, 4 FV Leiden (heterozygot), 1 protein C 1 APLA  Approximerad trombosrisk AT typ I 1:2,8 AT typ II 1:42 Protein C 1:113 FV Leiden 1:437	4/11 hereditet																		
4 av 24 graviditeter VTE Risk för VTE under graviditet 17% (KI 4,7; 37,4) 13% (KI 2,8; 33,6) om protein C-brist pat exkluderad  2 II trimester 2 post partum	Prevalens ärftlig trombofili (%)  <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>m VTE</th> <th>kont</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>FV (L)</td> <td>43,7</td> <td>7,7</td> </tr> <tr> <td>FII (20)</td> <td>16,9</td> <td>1,3</td> </tr> <tr> <td>AT&lt;80</td> <td>19,3</td> <td>2,6</td> </tr> <tr> <td>PC&lt;70</td> <td>14,2</td> <td>3,9</td> </tr> <tr> <td>PS&lt;55</td> <td>12,4</td> <td>4,8</td> </tr> </tbody> </table>		m VTE	kont	FV (L)	43,7	7,7	FII (20)	16,9	1,3	AT<80	19,3	2,6	PC<70	14,2	3,9	PS<55	12,4	4,8
	m VTE	kont																	
FV (L)	43,7	7,7																	
FII (20)	16,9	1,3																	
AT<80	19,3	2,6																	
PC<70	14,2	3,9																	
PS<55	12,4	4,8																	
<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">VTE %</th> </tr> <tr> <th></th> <th>före</th> <th>efter förlossn</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AT</td> <td>40</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>PC</td> <td>10</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>PS</td> <td>6</td> <td>22</td> </tr> </tbody> </table>		VTE %			före	efter förlossn	AT	40	11	PC	10	5	PS	6	22	15/17 AT VTE I-II trimester 4/6 PC VTE II-III trimester			
	VTE %																		
	före	efter förlossn																	
AT	40	11																	
PC	10	5																	
PS	6	22																	
a) 9 antenatalt, 10 post partum, tot 10% b) 0 antenatalt, 0 post partum																			

Tabellen fortsätter på nästa sida.

**Tabell 2** fortsättning

<b>Författare År</b>	<b>Metod</b>	<b>Pat.population</b>	<b>Diagnostik</b>
Simioni 2001 [163]	Kohortstudie 350 familjer	23 kvinnor 40 grav	Objektiv diagnos men metoder inte angivna

**VTE****Kommentarer**

Recidiv (%)	utan profylax	med profylax
AT	40	25
PC	20	0
PS	0	–
FV 506	33	0
FII 20 210	0	0
Totalt	1/12 (8,3%)	7/28 (25%)

Symtomatiska släktingar

Protein C-brist hos en pat m VTE post partum

Saknas data avseende övriga trombofilier  
hos en kvinna med VTE och en asymtomatisk

Tidpunkt för recidiv

	Grav	PP
AT	1	2
PC	1	
FV L	4	0

Behandling m AT-konc inte rapporterat

**Tabell 3** Placentapassage av lågmolekylärt heparin.

<b>Författare År</b>	<b>Design</b>	<b>Material</b>	<b>Intervention</b>
Dimitrakakis 2000 [56]	Prospektiv	Sen abort pga missbildningar	Enoxaparin 40 mg sc (14)
Forestier 1992 [70]	Prospektiv kohort	Mor/foster vid avbrytande av grav, kordacentes II trimester (15) III trimester (15)	2 500–5 000 IE dalteparin sc
Harenberg 1993 [91]	RCT	Friska kvinnor 6 000 D (Sandoz)	a) 5 000 IE heparin sc 2 t före partus (17) b) 1 500 APTT units LMWH 2 t före partus (18) c) kontroller (24)
Krauss 1994 [111]	Prospektiv kontrollerad studie Randomisering osäker	a) tokolys b) sectio	a) UFH, 10 d (15) dalteparin, 9 d (15) b) UFH (50) dalteparin (50) 10 d postop  Dextran per op till alla
Melissari 1992 [132]	Prospektiv fall–kontroll	Terapeutisk abort II trimester	a) dalteparin 5 000 IE, 15 o 3 t före ingrepp (7) b) ingen behandling (8)

Effektmått/ diagnosmetod	Resultat	Kommentarer
Anti-FIIa-aktivitet Anti-FXa-aktivitet	Ingen mätbar aktivitet	
Anti-FXa Anti-lia APTT i blod/navelsträngsblod	M Anti-FXa 0,25/0,20 anti-lia 0,06/0,05 APTT 36/36,5	F <0,05 <0,05 93* * normalt med förlängd APTT hos foster-nyfödda barn
Anti-FXa S-2222 (tillsatt AT)  Hep test navelsträngsblod	Ingen passage. Ingen skillnad a, b, c i navelsträngsblod	LMWH med molekylvikt 4 000–6 000 D
Anti-FXa Partiell trombintid Trombintid	Navelsträngskontroller tillfredställande = ingen passage  Inga post op blödningar  Högre anti-FXa-aktivitet med dalteparin	0 VTE
Hjärtpunktion foster direkt eller via amniocentes. Navelsträngsblod  Plasma från modern omedelbart efter abort eller 3 t efter sista injektionen	Anti-FXa: mödrar 0,2 (0,08–0,34) ingen mätbar anti FXa-aktivitet hos foster	

Tabellen fortsätter på nästa sida.

**Tabell 3** fortsättning

<b>Författare År</b>	<b>Design</b>	<b>Material</b>	<b>Intervention</b>
Mätzsch 1991 [139]	RCT		a) UFH i snitt 4 550 IE iv (10) b) logiparin iv i snitt 2 975 (10) c) ingen behandling (4)
Omri 1989 [142]	Prospektiv	Inducerad abort	a) 35 anti-FXa E/kg sc LMWH (9) b) kontroll (10)
Rasmussen 1994 [155]	Fallserie		Dalteparin 2 500–5 000 E under ett dygn till modern (12)
Wahlberg 1994 [181]	Retrospektiv säkerhetsanalys 14 europeiska kliniker	184 kvinnor med tidigare eller akut VTE i 50% Hereditet 81% Annan orsak 52%	Dalteparin 2 500–5 000 IE x 1

<b>Effektmått/ diagnosmetod</b>	<b>Resultat</b>	<b>Kommentarer</b>
Anti-FXa-aktivitet i navelsträngsblod	Om justering för antitrombin i metod ingen skillnad mellan grupper, men mätbar anti-FXa, dock inte skillnad från kontroller	Ingen effekt av UFH eller LMWH. Endogent heparin eller andra GAG i normal fetal plasma kan ge falskt positivt resultat
Anti-FXa-aktivitet hos moder och foster	Modern 0,17 (a) resp 0,02 (b) Foster 0,02 (a) resp 0,02 (b)	Ingen placenta passage som påverkar fostret
Anti-FXa navelsträngsblod	Ingen aktivitet	
Anti-FXa uppmättes hos få personer	0 mätbar anti-FXa i navelsträngsblod hos 9 barn	

**Tabell 4** Profylax med heparin vid graviditet.

<b>Författare År</b>	<b>Design</b>	<b>Pat.population</b>	<b>Intervention</b>
Anderson 1993 [9]	Prospektiv multipel överkorsnings- studie 4 veckors cykler (2+2)	12 kvinnor med tidigare VTE	Överkorsning mellan sc injektion och teflonkateter  a) UFH 5 000 IE x 2 b) adj UFH
Barbour 1995 [14]	Fallserie Prospektiv	14 kvinnor profylax  74 icke grav som kontroller	Anti-FXa 0,05–0,25 midinterval = UFH 5 000 IE x 2
Dahlman 1989 [47]	Fallserie Prospektiv	26 kvinnor tidigare verifierad VTE	UFH sc Anti-FXa 0,08–0,15 3 t post inj t o m 6 v pp
Dahlman 1993 [48]	Fallserie 1980–1989 Retrospektiv	Högrisk (48) Lågrisk (136)	a) UFH sc x 2 0,1–0,2 IE/mL eller APTT förlängning före injektion b) UFH sc x 1 0,08–0,15 IE/ml 3 t efter injektion

Effektmått/ diagnosmetod	Resultat	Kommentarer
	Kateter: mindre smärta mindre hematom utslag, urticaria  0 VTE 0 blödningskompl	Alla barn friska
Anti-FXa-aktivitet  VTE Blödningar TC-peni	64 mätningar UFH sc 5 000 IE x 2 otillräcklig  4/9 7 500 IE x 2 1. 10 000 IE x 1  0 VTE recidiv 0 blödningskompl 0 Tc-peni	Dosstudie. Inget samband vikt/heparin dos för effekt. Friska barn
VTE Blödningar Osteoporos	0 recidiv 0 osteoporos- frakturer 4/26 osteopeni 0/30 kontroller	3 blödning >600 ml 1) uterusatoni 2) c.s. c) vag förlossning FPA-förändringar
VTE Blödning	a) 0 VTE b) 5 VTE  a) 2 blödning vid sectio b) 0 blödning	a) 26 500 IE/dygn b) 16 500 IE /dygn  2 recidiv felaktig dosering. 3 trombofili vid senare utredning

Tabellen fortsätter på nästa sida.

**Tabell 4** fortsättning

<b>Författare År</b>	<b>Design</b>	<b>Pat.population</b>	<b>Intervention</b>
Ginsberg 1989 [79]	Fallserie Kohortstudie	55 kvinnor med tidigare VTE	UFH 5 000 IE x 2 1:a trim, sedan fulldos. Retrospektiv
Hahn 1986 [89]	Fallserie	11 kvinnor med tidigare VTE	UFH sc eller iv. Kateter med pumppåfyllnad var 10:e d. 0,1–0,2 IE/ml anti-FXa  Partus UFH 5 000 IE x 2 eller pump UFH 6–8 v pp
Heilmann 1990 [93]	Retrospektiv Kohort	32 kvinnor med tidigare VTE	UFH 5 000 IE x 2 till v 37. Därefter 20 000 IE/d till partus
Hellgren 1982 [96]	Fallserie 1976–1980	Profylax pga av tidigare VTE	UFH 12 500 IE sc x 2 (13). 5–10 s förlängning av APTT 3 t efter injektion

<b>Effektmått/ diagnosmetod</b>	<b>Resultat</b>	<b>Kommentarer</b>
VTE Blödningar	Misstänkta vadtromboser P neg i båda, inte progress 2 större blödningar (35 000 IE/d resp 60 000 IE/d)	Resultat gemensamt med behandling. 3 IUFD (v 24, 26, 42) 9 prematurer 3 sp ab 1 Mb Down 1 neonatal död
VTE Blödning Klinisk osteoporos	0 recidiv	Resultat tillsammans med behandlade för VTE. 3 slutade, obekvämt 0 klinisk osteoporos 0 symptom 1 vaginal hematom 0 obstetriska komplikationer förutom en missbildning vid orala antikoagulantia tidigt under graviditeten
VTE	5 recidiv	Alla VTE post partum, efter sectio. Resultat tillsammans med behandling; 1 Marcomar nekros 1 leverruptur vid streptokinas 1 placentablödning Tyska
VTE Blödning Obstetrisk komplikation	0 recidiv VTE 2 IUGR 1 ablatio 3 sårhematom 2 vaginala hematom 8 hotande förtidsbörd	Resultat beskrivits tillsammans med behandling. 0 HIT Lätt tc-peni hos 5/16< 150 >100 sen grav. 1 <100 80–100=ablatio pat.  AT sjönk signifikant men normaliserades hos de flesta före partus

*Tabellen fortsätter på nästa sida.*

**Tabell 4** fortsättning

<b>Författare År</b>	<b>Design</b>	<b>Pat.population</b>	<b>Intervention</b>
Howell 1983 [100]	RCT	Tidigare VTE	a) UFH 10 000 IE x 2* 8 000 E x 2 pp (20) b) Ingen behandling (20) UFH 8 000 IE x 2 pp
Lao 1985 [117]	Fallserie	24 kvinnor med 26 grav Tidigare VTE	Antenatalt ingen profylax Vid partus 500–1 000 mL dextran  Post partum UFH 8 000 IE x 2 6 v pp

\* oförändrad dos under partus

<b>Effekt­mått/ diagnos­metod</b>	<b>Resultat</b>	<b>Kommentarer</b>
Recidiv VTE Blödning Osteoporos	Ett recidiv v 28 i kontrollgruppen. En svår osteoporos i profylaxgruppen.  2 antenatal blödning (grupp a) ablatio v 34 abort v 24 (cervix insuff)	0 EDA Diagnostik inte angiven
Recidiv VTE	1 LE (4%) v 23  2 post partum blödningar	En patient behandlad med UFH från v 37 till partus  14 EDA

**Tabell 5** Profylax med lågmolekylärt heparin vid graviditet.

<b>Författare År</b>	<b>Design</b>	<b>Pat.population</b>	<b>Intervention</b>
Blombäck 1998 [20]	Prospektiv, kohort	25 kvinnor med tidigare VTE	Dalteparin sc 2 500–5 000 E x 1  Stödstrumpor 6 v pp  Dextran eller dalteparin vid partus
Bombeli 2001 [22]	Prospektiv fallserie	165 kvinnor 202 grav Trombofili eller egen VTE	Dalteparin 5 000 IE x 1 sc initialt Analys av TAT, D-dimer
Dulitzki 1996 [60]	Retrospektiv journal- genomgång 1992–1995	34 kvinnor 41 grav  TE (15%) tid VTE (26%) APLA (37%)	Enoxaparin 20–40 mg sc
Ellison 2000 [61]	Retrospektiv journal- registerstudie	50 kvinnor 57 grav	Enoxaparin 40 mg x 1 (profylax)  (40–80 mg terapi)  75 mg (APLA)

<b>Effektmått/ diagnosmetod</b>	<b>Resultat</b>	<b>Kommentarer</b>
VTE Blödning  Anti-FXa 0,2–0,4; 3 tim efter injektion	0 VTE-recidiv 7 blödn >600 mL 6/7 hade fått dextran 1 IUFD 0 IUGR	Ökad effekt av dalteparin post partum  6 EDA (20–37 t efter injektion)  0 klin osteoporos 18/22 DEXA=4 osteopeni 0 frakturer
Blödning VTE Allergi Trombocytopeni	0 VTE 1 allvarlig vaginal blödning 2 allvarliga allergiska komplikationer 0 trombocytopeni	Stigande dosering för att bibehålla normal D-dimer och TAT
VTE Blödning Klin osteoporos Tc-peni	1 recidiv* 0 ablatio 0 klin osteoporos 0 tc-peni 2 sena pp blödningar 19% prematur	9 EDA  Hb ↓ case/control * enoxaparin 20 mg vid APLA
VTE Blödning	0 recidiv 4 pp blödning. 2 vaginalruptur	EDA tidigast 6 t efter inj 22 EDA/spinal ua. Ingen korrelation mellan anti-FXa och gestationsålder 1 IUFD v 27 (APLA) Trombocytopeni hos 3 0 klin osteoporos 1 generaliserad allergi

Tabellen fortsätter på nästa sida.

**Tabell 5** fortsättning

<b>Författare År</b>	<b>Design</b>	<b>Pat.population</b>	<b>Intervention</b>
Hunt 1997 [102]	Fallserie 1993–1995	32 kvinnor 34 grav  Tid VTE (26) TE (4)	Dalteparin 5 000 IE x 1 <100 kg 5 000 IE x 2 >100 kg t o m 6 v pp  ASA 75 mg x 1 som tillägg vid habituell ab eller APLA
Smith 2001 [164]	Öppen Prospektiv Multicenter	38 kvinnor med tidigare VTE	Tinzaparin 50–75 anti-FXa units/kg
Melissari 1992 [132]	Prospektiv Fallserie	11 kvinnor med tidigare VTE	Dalteparin 2 500–7 500 IE sc Anti-FXa 0,1–0,25 före injektion
Nelson–Piercy 1997 [140]	Prospektiv konsekutiv kohort	61 kvinnor 69 grav  Tid VTE (17) Trombofili (17) TE (12) APLA (15)	Enoxaparin 20–40 mg Start tidigt, t o m 6 v pp  Post partum 20 mg  75 mg ASA vid APLA

Effektmått/ diagnosmetod	Resultat	Kommentarer
VTE Blödning Obsterisk utgång Osteoporos	Inga VTE 1 perinealhematom (15 000 × 1 36 v) 1 intrauterin fosterdöd 1 kotfraktur post partum	6 EDA tidigast 6 t efter inj.  Anti-FXa 0,15–0,2 före, 0,4–0,6 2 t efter injektion
VTE Blödning Osteoporos (21) Anti-FXa-aktivitet	Inga recidiv 1 allvarlig blödning 1 osteoporos (21)  (0,1–0,3)–1,0 anti-Fxa 4 t efter injektion	2 IUFD (v 17, 30) vid APLA. Ingen trombocytopeni. Oklart vilka profylax och behandling vid DEXA. Dosjustering hos en del. Behandling vid partus inte angiven. Behandling i puerperium 12 veckor med tinzaparin/AVK
VTE Blödning Osteoporos (DEXA)	0 VTE 0 blödning 0 frakturer	2 pat 20 000–22 500 dalteparin/24 t 0 osteoporos (DEXA) 0 allvarlig blödning. 1 spontan ab v 14 1 prematur v 27 15 friska barn
VTE DEXA Blödning	1 LE (1,6%) recidiv pp vid 20 mg  2 IUFD vid antifosfolipid antikroppssyndr. Onormal blödning 6 c.s. 4 vag  3/26 låg BMD 1–3 mån pp	Kontroll efter 1 v och sedan var 4–6 vecka.  Normal APTT, trombin tid vid partus 43 EDA ua

Tabellen fortsätter på nästa sida.

**Tabell 5** fortsättning

<b>Författare År</b>	<b>Design</b>	<b>Pat.population</b>	<b>Intervention</b>
Pettilä 1999 [149]	RCT	Tidigare VTE VTE under graviditet Trombofili	a) UFH (55) APTT 5–15 s förlängning b) Dalteparin (50), anti-FXa >0,2 IU/mL 3 t efter injektion  Reducerad dos vid partus Behandling fortsatte 6 v pp
Rasmussen 1994 [155]	Fallserie	24 kvinnor 27 grav  Tidigare VTE (18) APLA (2) Hjärtklaff (2) Ablatio (2)	Dalteparin sc 2 500–10 000 IE per 24 t, ofta i 2-dos  0,2–0,5 anti-FXa 2–6 t postinj  Warfarin pp 6 v
Wahlberg 1994 [181]	Retrospektiv säkerhets- analys	201 kvinnor, 184 med tidigare VTE, övriga ökad risk VTE	Dalteparin 2 500–5 000 IE x 1 sc

<b>Effektmått/ diagnosmetod</b>	<b>Resultat</b>	<b>Kommentarer</b>
VTE Blödning Osteoporos	Inga recidiv  Blödning 2 blödningar med transfusion vid UFH  0 större blödning vid LMWH  2 frakturer UFH 0 frakturer LMWH	
VTE Blödningar Obstetrisk utgång	0 recidiv 0 blödningskomplikation 0 prematur 0 IUGR	
Anti-FXa VTE Tc-peni	9 recidiv (3 obj diagnos) 1 LE 4 DVT  4 ytl. tromboflebit 0 trombocytopeni	0 mätbar anti-FXa-effekt i navelsträngsblod (9). 1 IUFD (0,5%). 6 missbildningar – alla behandlade II och III trimester. Prematuritet 14,1%

**Tabell 6** Förekomst av och profylax mot venös tromboembolism vid sectio.

<b>Författare År</b>	<b>Design</b>	<b>Population</b>	<b>Intervention</b>
Berger 1981 [3]	Retrospektiv 15 kliniker	a) alla profylax (3 kliniker, 340 pat) b) 10–75% fick profylax (10 kliniker, 1 212 pat) c) ingen profylax (2 kliniker, 289 pat)	Profylaxregim – inte definierad
Bergqvist 1979 [15]	Prospektiv	Sectio	a) akuta (90) 11 dextran per op b) elektiva (84) 21 dextran per op
Bonnar 1999 [23]	Fallsérie Prospektiv	7 multipara med tidigare VTE >35 år Profylax	Enoxaparin 20 mg x 1 sc
Boulanger 1986 [24]	Fallsérie	Sectio	a) ingen profylax (4 026) b) heparin – hypo (361) c) heparin – iso (1 847)
Burrows 2001 [36]	RCT	Sectio a) profylax (39) b) kontroll (37)	a) dalteparin 2 500 IE x 1 sc b) koksalt sc start 4–24 t postop Behandl 4–5 d

<b>Effektmått/ diagnosmetod</b>	<b>Resultat</b>	<b>Kommentarer</b>
VTE Blödningar	VTE totalt 0,92% Blödning 0,73% a) 6 blödningar, 5 VTE b) 8 blödning, 10 VTE c) 1 blödning, 4 VTE	Franska. Diagnostik inte redovisad
Pletysmografi a) 5–11 d postop. 1–2 d före, 4–14 d postop	a) 3/90 DVT (3,8%) b) 0/84 DVT 1,8 % totalt	Ingen flebografikontroll a) 2 EDA b) 23 EDA
Farmakokinetik –1, –4, 2, 3, 6, 12, 24 t Provtagning vid anestesiinduktion, hudincision, barn ut, före placenta, slutet av op	Peak value 0,1–0,3 IE/mL 2–3 t post inj. 6 t 6/7 >0,1 IE/mL 12 t 7/7 <0,1 IE/mL	0 blödning 0 trombocytopeni Alla barn friska 0 tromboser
VTE, diagnostik okänd Blödning	DVT LE %totalt a) 7 6 0,32 b) 0 1 0,28 c) 15 4 1,02	Franska Selektion till profylax inte angiven
VTE Blödning	a) 1/39 (2,7%) VTE b) 0/37 VTE ns Blödning ns	Fler narkos i kontrollgrupp  För liten studie för konklusion (pilot)

Tabellen fortsätter på nästa sida.

**Tabell 6** fortsättning

<b>Författare År</b>	<b>Design</b>	<b>Population</b>	<b>Intervention</b>
Ellison 2001 [62]	Farmako- kinetik	Dalteparin (10) Enoxaparin (10) Tinzaparin (10)	Dalteparin 5 000 IE x 1 sc Enoxaparin 4 000 anti-FXa x 1 sc Tinzaparin 50 IE/kg x 1 sc
Gibson 1998 [76]	RCT	17 kvinnor med tidigare VTE	UFH 7 500 IE x 2 (6) Enoxaparin 40 mg x 1 (6) Enoxaparin 20 mg x 1 (5)
Heilmann 1991 [94]	RCT öppen	Sectio	a) UFH 5 000 IE x 3 första 2 t postop 7 dagar (104) b) Haess 500 mL preop 500 mL kväll 500 mL dag 1 (103)
Jackson 1973 [105]	Prospektiv	a) sterilisering post partum b) sectio c) vaginal förlossning >30 års ålder	Ingen profylax

<b>Effektmått/ diagnosmetod</b>	<b>Resultat</b>	<b>Kommentarer</b>
Anti-Fxa TAT TFPI 0, 1, 3, 6, 12, 24 t	Alla signifikant ökning anti-FXa; dalteparin/enoxaparin högre aktivitet än tinzaparin Alla signifikant minskning TAT; dalteparin/tinzaparin minskade TAT mer än enoxaparin Alla ökning TFPI; ingen skillnad mellan de olika LMWH	För alla ovanligt låg anti-FXa första 6 timmarna efter injektion
Farmakokinetik	Mindre effekt avseende anti-FXa-aktivitet av UFH än enoxaparin  Ingen säker skillnad avseende max effekt av enoxaparindos  0 VTE 0 blödning	För få för att bedöma AUC för enoxaparin avseende ekvivalens
Trombos Pletysmografi, verifierad med flebografi  Blödning	VTE a) 9 (7,8%) b) 7 (5,9%), ns  Blödning ingen skillnad	
125 J-fibrinogen	a) 2/44 positiv b) 0/36 positiv c) 2/20 positiv	

Tabellen fortsätter på nästa sida.

**Tabell 6** fortsättning

<b>Författare År</b>	<b>Design</b>	<b>Population</b>	<b>Intervention</b>
Krauss 1994 [111]	RCT öppen	Sectio  Exklusion: heparinallergi, BT >180/120, blödningsanamnes, G-I sår, lever/njurskada, hjärnblödning	a) UFH sc 5 000 IE x 2–3 (50) b) dalteparin 2 500–5 000 IE sc x 1 (50)  Alla dextran 60 preoperativt 500 mL x 1
Langanke 1979 [116]	Kohort	Sectio (1 031) Alla pat fick profylax	AVK från 24 t postop –11 d (953) Kontroller pga kontraindikation (78)
Macklon 1995 [124]	Prospektiv screening	Sectio (94)  Vaginal förlossning (46)	Ingen profylax
Stirrup 2001 [169]	Prospektiv öppen studie farmakokinetik	Sectio	a) heparin 5 000 IE (8) b) heparin 7 500 IE (5) c) heparin 10 000 IE (10)
Varga 1991 [184]	Kohort	Section a) 31 kvinnor med tidigare VTE eller andra riskfaktorer  b) okänt antal friska kvinnor utan profylax	Heparin 5 000 IE x 2 x VII
Villena- Heinsen 1995 [187]	Fallserie	Profylax vid gyneko- logisk kirurgi, varav 26 sectio	Fraxiparine 2 850 IE x 1 Kompressionsstrumpa

<b>Effektmått/ diagnosmetod</b>	<b>Resultat</b>	<b>Kommentarer</b>
VTE Blödning Allergi	Inga trombosor 0 allvarlig postop blödning 2 sår hematom vid UFH 0 allergi Större hematom sc med UFH jmf dalteparin	UFH resp dalteparin påbörjades åter 6–8 t postop
Fatal LE Stor blödning	1/953 (0,1%) vs 1/78 (1,2%) 11/953 (1,1%) vs 0/78 (0%)	
Duplex ultraljud	VTE 0/94 0/46	25% ingen riskfaktor 56% 1 riskfaktor 15,5% 2 riskfaktor 3% 3 riskfaktor Få patienter för konklusion
Anti-FXa-aktivitet 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10 t	a) alla <0,1 b) alla <0,1 c) 2 >0,1 1–2 t efter injektion 1 0,1–0,05 övriga <0,05	EDA/spinal; heparin gavs 1 t efter borttagande av kateter
VTE kliniskt Blödning	a) 0/31 DVT 0/31 LE b) 1 DVT 2 LE	
VTE kliniskt Blödning	0/26 VTE	

**Tabell 7** Diagnostik av djup ventrombos i samband med graviditet.

<b>Författare År</b>	<b>Design</b>	<b>Material</b>
Bergqvist 1983 [16]	Prospektiv Fallstudie	
de Boer 1992 [51]	Prospektiv	77 gravida kvinnor Symtom VTE 47 under grav 30 post partum
Dhekne 1987 [55]	Fallserie	8 gravida i tredje trimestern
Friend 1970 [73]	Prospektiv	100 kvinnor post partum Medelålder 25,4 (17–41) år
Ginsberg 1992 [81]	Prospektiv	60 konsekutiva gravida med DVT

Metod	Resultat	Kommentar
a) Pletysmografi/värme-kamera (15) b) Flebografi (16) c) Värmekamera (13)		11/13 pletysmografi patol 14/16 flebografi patol 10/13 värmekamera patol 14/17 vä sida 13/17 proximalt 2 falskt neg pletysmografi 2 falskt pos vid pletysmografi 1 pos pletysmo inte us med flebografi
Venös ocklusions-pletysmografi dag 0, 2, 7	32 patol pletysmo – 13 verifierade med flebografi. 45 neg pletysmo serie, ingen VTE. Fördelning av VTE per trimester: I 4, II 9, III 8  1 dog pp 5 veckor efter avslutad antikoag.behandl	
Radionuklid venografi	6/8 VTE visade skillnad av flöde i sidoläge	20–30 ggr mindre stråldos än flebografi
I <sup>125</sup> -fibrinogen prospektiv kohort ref flebografi	3/100 DVT 80 vaginalförl 3 VTE 20 sectio 0 VTE 0 profylax 0 kliniska symtom	
Pletysmografi alt ultraljud DVT	58 DVT vä ben 2 bilat DVT 1:a trimestern 13 2:a trimestern 28 3:e trimestern 19	Ingen flebografikontroll Ingen jämförelse av metoder Delvis material de Boer

Tabellen fortsätter på nästa sida.

**Tabell 7** fortsättning

<b>Författare År</b>	<b>Design</b>	<b>Material</b>
Greer 1990 [87]	Oklar	6 gravida Symtomatisk misstanke Undersökta grav v 21, 30, 32, 35, 37, 38
Hull 1990 [101]	Prospektiv	152 konsekutiva gravida med kliniskt suspekt DVT
Polak 1991 [151]	Prospektiv + Retrospektiv	Prospektivt: Grav v 6–39 (28) Kliniska symtom DVT Retrospektiv: Grav v 8–38 (22) Kontroller: icke gravida (51) 23 män, 28 kvinnor
Spritzer 1995 [168]	Retrospektiv	10 gravida med suspekt DVT

Metod	Resultat	Kommentar
Ultraljud + doppler V femoralis ryggläge. V poplitea } V tibialis } sidoläge Kompression	1 pos ultraljud + flebo 3 pos ultraljud, flebo inte utförd 2 neg ultraljud, flebo inte utförd = inga ytterligare komplikationer	
Venös ocklusions- pletysmografi Flebografi vid patol Pletysmo Neg pletysmo serie dag 3, 5, 7, 10, 14 Uppföljning tom 3 mån pp	13 abnorm pletysmo – alla vä ben. 11 verifierade med flebografi. 1 negativ. 1 avstod us i I:a trimester. 0 symtomatisk LE. 0/139 neg us utvecklade LE Fördelning av DVT per trimester: I 5, II 1, III 7	Upprepade negativa pletysmografi utesluter DVT
a) ultraljud + Doppler b) flebografi	a) prospektivt: 7/28 pos vid ultraljud 5/7 vä sida Fördelning trimester: I 2, II 1, III 4  b) retrospekt: 11/22 pos vid flebografi 11 vä sida. Fördelning trimester: I 2, II 5, III 4  c) kontroller: 14/25 prox VTE vä	Ilofemoral VTE vanl. graviditet $p < 0,001$ , vä-sidig trombos vanligare vid graviditet ( $p < 0,05$ )
MR för DVT	3 pos, bättre visualiserat än med ultraljud. Ingen neg konfirmering med annan metod	

**Tabell 8** Behandling av VTE med heparin och lågmolekylärt heparin vid graviditet.

Författare År	Metod	Population/ diagnostik	Intervention
Bergqvist 1983 [16]	Fallserie	17 gravida med DVT flebografi pletysmografi värmekamera	Heparin 500 IE/kg iv infusion i 5–7 d APTT 2 ggr förlängning 12 500 IE sc x 2 heparin ut 12 t före partus dextran vid partus sc heparin 6 v pp
Bremme 2000 [28]	Fallserie (abstrakt)	14 gravida med VTE	Heparin 500 IE/kg/d iv APTT 1,5–2,0 x förlängn minst en v sedan dalteparin sc 125 IE/kg Anti-FXa-aktivitet 0,6–1,3 IE/mL 3 t efter injektion
Daskalakis 1997 [50]	Fallserie ultraljud	18 gravida med DVT	Heparin sc x 2 APTT- "adjusted" Efter 2 v fraxiparin 6 150 anti-FXa IE x 1 sc till 1 mån pp
Ellison 2000 [61]	Retrospektiv	7 gravida utan trombofili 3 gravida med trombofili	Enoxaparin 1 mg/kg sc x 2 Anti-FXa-aktivitet 3 t efter injektion
Ginsberg 1989 [79]	Retrospektiv Kohort	43 gravida kvinnor med VTE	Heparin APTT 55–85 s 7–14 d fulldos sc heparin resten av graviditet APTT 1,5 ggr förlängn 6 t efter injektion
Heilmann 1990 [93]	Retrospektiv Kohort	22 gravida med VTE	Heparin 30–40 000 IE/d i 10 d 5 000 IE x 2 sc till v 36 sedan 20 000 IE/d

<b>Effektmått</b>	<b>Resultat</b>	<b>Kommentarer</b>
VTE Blödning	Ingen VTE 4 mindre blödningar	
Anti-FXa-aktivitet	2 pat >1,3 E/mL på 10 000 IE dalteparin x 2 5 000 IE dalteparin x 2 resulterade i 0,17 (0,11–0,21) före och 0,34 (0,25–0,43) 3 t efter injektion	Dosstudie. Större behov av LMWH om samma anti-FXa-aktivitet efterstävas som hos icke-gravida
VTE Blödning Klin osteoporos	Inga recidiv Inga blödningar Ingen klinisk osteoporos	
VTE Blödning Klin osteoporos	Inga recidiv 2 allvarliga blödningar Inga frakturer	Dosstudie Oklart om heparin gavs initialt
VTE Blödning Obstetrisk utgång	Inga recidiv VTE 1 antenatal blödning 1 post partum blödning	
VTE Blödning	1 recidiv postpartum 1 blödning vid streptokinas + heparin	

*Tabellen fortsätter på nästa sida.*

**Tabell 8** fortsättning

<b>Författare År</b>	<b>Metod</b>	<b>Population/ diagnostik</b>	<b>Intervention</b>
Hellgren 1982 [96]	Fallserie	18 gravida med manifest VTE	Heparin APTT 1,5–2,0 förlängning Sc heparin till partus 10–15 000 IE/24 t vid partus heparin/AVK post partum
Jacobsen 2001 [106]	Pilotstudie (poster)	19 gravida med VTE	Dalteparin 100 IE/kg x 2 Anti-FXa-aktivitet 0,5–1,0 IE/mL 3–4 t efter injektion
Smith 2001 [164]	Prospektiv Öppen Multicenter	12 gravida	Tinzaparin 175 anti-Fxa IE/kg x 1 sc max 0,3–1,0 IE/mL 4 t efter injektion
Nelson-Piercy 1997 [140]	Fallserie	12 gravida med VTE	Enoxaparin sc 20–80 mg/24 t ASA 75 mg tillägg vid APLA
Tanbo 1988 [172]	Fallserie	13 gravida med DVT flebografi	Heparin iv APTT 60–120 s Senare 12 500 IE sc x 2 Heparin AVK post partum
Tawes 1985 [173]	Fallserie 1978–1983	12 gravida med VTE flebografi fleboreologi pulmonalis scan	UFH 24 000 iv (APTT), UFH 5 000 x 2 sc eller UFH 10 000 IE x 2 (PTT)

<b>Effektmått</b>	<b>Resultat</b>	<b>Kommentarer</b>
Recidiv VTE Blödning	Inget recidiv av VTE Ingen allvarlig blödning	Uppföljning minst 6 v post partum
Anti-FXa-aktivitet	8/13 behövde höjd dos 6 startade på 110–130 IE/kg ingen behövde justeras	Dosstudie
VTE Blödning Anti-FXa	0 recidiv 0 allvarlig blödning Dosjustering hos en pat	Behandling vid partus inte beskrivits. Post partum minst 12 veckor med tinzaparin/AVK
VTE Blödning	Inga recidiv VTE Inga blödningar under graviditet	Behandlingen inleddes med annan inte beskriven behandling
VTE Blödning	Inga VTE 1 blödning vid sectio	
Recidiv VTE Blödning	1 recidiv LE 0 dödlighet 0 blödningskomplikation	Behandling till 12 v post partum. 10 vag förlossningar, 2 sectio. ASA 5–10 g efter 12 v post partum (4)

**Tabell 9** Profylax och behandling av hereditär AT-brist (HAD) och samband med graviditet.

Författare År	Metod	Material	Intervention
Abildgaard 2001 [5]	Fallserie 1990–2000	HAD 12 kvinnor, 22 grav	Dalteparin a) 2 500 IE/dygn (2) b) 5 000 IE/dygn n (12) c) >5 000 IE (8) → 20 000 IE/dygn AT-konc vid VTE + partus
Douglas 1990 [57]	Fallserie	HAD 4 kvinnor, 6 grav	UFH 1) 5 000 x 2 sc (1) 2) APTT 1,5–2,5 x förl. (5) 5 000 heparin vid partus. AT koncentrat vid partus Warfarin pp
Hellgren 1982 [97]	Fallserie	HAD typ I med eller utan tidigare TE 8 kvinnor, 9 grav	UFH-APTT förlängning. Antitrombinkoncentrat vid VTE/part us. Dextran vid partus. AVK post partum
Mohapeloa 1998 [135]	Fallserie 1983–1996	HAD gravida 6 kvinnor, 7 grav	UFH APTT 6 t förlängd 5–10 s LMWH 0 lab AT konc vid partus + 1 v pp Warfarin pp

<b>Effektmått</b>	<b>Resultat</b>	<b>Kommentarer</b>
VTE (ultraljud eller flebografi) Obstetrisk utgång	8 VTE (femoralis) debut 1:a trimester 4 2:a trimester 3 3:e trimester 1 a) 2 VTE (100%) b) 5 VTE (42%) c) 1 VTE (13%)	17/22 friska barn. 6 aborter. 13/17 AT-konc vid partus
VTE	1 recidiv UFH 5 000 x 2 v 36	Effektiv dos heparin 8–10 000 IE x 3 sc
Trombos Blödningar Obstetrisk utgång	4 okompl grav 5 ind/sp ab 2 VTE under UFH 2 före profylax	AT sjönk kraftigt vid heparinbehandling  Otillräcklig APTT-förlängning vid VTE
VTE	Recidiv vid dalteparin sc 5 000 IE x 1	Halv dos UFH/LMWH vid partus

**Tabell 10** Antikoagulantibehandling och profylax vid amning.

<b>Författare År</b>	<b>Design</b>	<b>Pat.population</b>	<b>Intervention</b>
Brambel 1950 [25]	Prospektiv Öppen	Spädbarn 125 lab kontroll 1 500 klinisk kontroll	Dikumarol till modern
Fondevila 1989 [69]	Prospektiv	7 nyfödda barn Kontrollgrupp 42 nyfödda fullgångna barn	Acenocoumarine till 4 mödrar
Guillonneau 1996 [88]	Prospektiv Öppen	12 nyfödda barn 20–40 mg sc till modern	Enoxaparin
Harenberg 1987 [90]	Fall	2 ammande barn	Dalteparin till modern
McKenna 1983 [130]	Fall	2 ammande barn	Warfarin till mödrar
Orme 1977 [143]	Prospektiv	13 mödrar 7 barn	Warfarin till mödrar
Richter 1997 [156]	Prospektiv Öppen	15 kvinnor med profylax vid sectio	Dalteparin sc 2 500– 5 000 IE/d

<b>Effektmått/ diagnosmetod</b>	<b>Resultat</b>	<b>Kommentarer</b>
Protrombin Blödningar	Protrombintid inte påverkad. Inga blödningar eller komplikationer relaterade till dikumarol hos barnen	Dikumarol kan finnas i modersmjölk men endast i så liten dos att det ej påverkar barnet
Protrombintid F II, V, VIII–X	Barn PT 52–80% och mödrar terapeutisk nivå. Ingen korrelation barn/mödrar	
Anti-FXa-aktivitet hos barnen 1,3–3 t efter amning och mödrar 4 t efter injektion	Inte mätbar aktivitet hos barnen. 0,1–0,45 IE/mL hos mödrar	Utesluter inte enoxaparin i modersmjölk, men ingen effekt på barnen
Anti-FXa-aktivitet	Inte mätbar aktivitet i modersmjölk	
Warfarin spektrofotometrisk bestämning i bröstmjölk protrombintid, F VII, V	Ingen warfarin i bröstmjölk. Normala värden hos barnen vid terapeutisk nivå hos modern	
Warfarinbestämning i plasma hos mödrar och barn. Modersmjölk	Inget warfarin i bröstmjölk eller plasma <0–0,08 micromol warfarin/L Inget hos barnen	
Anti-FXa-aktivitet i plasma (3 t) och modersmjölk före och 3 t efter injektion	Plasma 3 t; 0,074–0,308 IE/mL. Modersmjölk 0,005–0,037 IE/mL. Ingen korrelation mellan plasma och modersmjölk	Försumbar anti-FXa-aktivitet i modersmjölk

**Tabell 11** Behandling med trombektomi eller Greenfieldfilter vid venös ventrombos under graviditet.

Författare År	Design	Pat.population	Intervention
Aburahma 1999 [6]	Retrospektiv Fallserie 1987–1994	VTE verifierad Flebo Ultraljud	a) fulldos heparin (15) b) Greenfieldfilter + lägre dos heparin (11)
Bahlmann 2000 [12]	Fallserie 1984–1995 Retrospektiv	26 kvinnor med DVT	a) trombektomi + AV-fistel + heparin (13) b) heparin (13)
Eriksen 1997 [64]	Fallserie 1985–1993 Retrospektiv	Proximal DVT (38)	Tid op trombektomi + AV-fistel Heparin Fenendion Warfarin pp
Kniemeyer 1990 [110]	Fallserie	7 gravida	Trombektomi + AV-fistel Heparin AVK
Mogensen 1989 [134]	Fallserie 1982–1985	8 under graviditet 1 post partum I trimester (1) II trimester (1) III trimester (6)	Trombektomi + AV-fistel Heparin AVK postop Fenendion

<b>Effektmått/ diagnosmetod</b>	<b>Resultat</b>	<b>Kommentarer</b>
VTE Uppföljning ultraljud >6 månader Blödning Obstetriskt resultat	a) 2 LE, 1 allvarlig blödning b) inga komplikationer a) 33% post tromb syndrom, 2 venös ocklusion b) 27% post tromb syndrom, 1 venös ocklusion	Alla barn friska utan komplikationer  3 protein C-brist, 2 protein S-brist av 18 undersökta  DVT I trimester 1 II trimester 5 III trimester 18
VTE	a) 7 recidiv dag 1–3 b) 1 recidiv a) 1 LE b) 2 LE	Låga heparindoser efter iv behandl. 58% riskfaktorer
Frågeformulär (31) Uppföljning 3–10 år Ultraljud Färg Doppler Pletysmografi	7/19 trötthet 3/19 claudicatio 8/19 ödem 0 sår	Delvis rapport Mogensen 19 grav efter behandling utan komplikationer vid LMH eller fenendionprofylax
Patency Varicer Ödem Uppföljning 11–68 mån Pletysmografi Ultraljud	7/7 öppna 3/7 varicer 2/7 ödem 0 klin PTS	1 IUFD v 26 1 ablatio vid trombolys v 33 barnet dog  5 friska barn 5/7 trombos v 28–38 2/7 trombos v 11–15 6/7 vä sida
Follow-up 6–28 mån VTE Symtom Pletysmografi Volymetri	66% asymtomatiska 33 ödem 22 ömhet 11 claudiocatio 0 sår 2/8 venös insufficiens	2/6 inget flöde postop 1 LE postop (lungskint) 2 sårinfektioner  (del av Eriksen)

Tabellen fortsätter på nästa sida.

**Tabell 11** fortsättning

<b>Författare År</b>	<b>Design</b>	<b>Pat.population</b>	<b>Intervention</b>
Thomas 1997 [175]	Fallserie Retrospektiv 1992–1995	7 kvinnor med VTE eller ökad risk för VTE, grav v 7–33	Greenfieldfilter
Törngren 1996 [179]	Retrospektiv uppföljning	64 kvinnor med ileofemoral trombos under graviditet	a) trombektomi, AV-fistel + antikoagulantia (30) b) antikoagulantia (25)

<b>Effektmått/ diagnosmetod</b>	<b>Resultat</b>	<b>Kommentarer</b>
VTE komplikation Fetala komplikationer	Inga recidiv Alla friska barn utan komplikationer	
VTE Blödning Klinisk osteoporos Uppföljning 3–14 år Ultraljud Pletysmografi	a) 5/30 recidiv b) 6/25 recidiv efter grav.  a) 2 postop infektion 1 blödn.kompl. 2 recidiv 1 serom b) 1 suspekt LE 1 kotfraktur 1 hematuri 1 extrem svullnad av ben  Follow-up patency: a) 73% b) 88% Inga symtom: a) 53% b) 44%	Inte randomiserade grupper

**Tabell 12** Fibrinolytisk behandling vid lungemboli respektive ventrombos vid graviditet.

Författare År	Design	Pat.population/ diagnosmetod	Intervention
Ludwig 1971 [123]	Översikt Djurexp. Lab. Streptokinas/ placenta	36 grav med DVT Pletysmografi i en del fall. Inga flebografier	Streptokinas 250 000 IE iv – 200 000 IE/t (8 t) 100 000 IE/t  Trombintid 2–4 x Förlängning  40–50 000 IE/ 24 t hela graviditeten. Post partum AVK
Turrentine 1995 [178]	Översikt	172 grav med VTE 166 streptokinas (SK) 3 urokinas (UK) 4 r-tPA	SK 6 t–10 d UK 12–72 t r-tPA 3–48 t 11 dubbeldos SK

<b>Effektmått</b>	<b>Resultat</b>	<b>Kommentarer</b>
VTE-flöde Blödning Placentapassage	26/33 återställande av flöde	36 t → 5 d behandling Inga allvarliga blödningskompl. 0 blödning fostret  Streptokinas-J <sup>131</sup> . Inte passage till fostret. Ingen ökad fibrinolys hos fostret, dock streptokinas a-k passerar till fostret
VTE-flöde Blödning Mödradödlighet	Restitution 57–73% 18–29% partiell 10–14 % ingen effekt  Mödradödlighet vid trombolys 1,2% grav.förlust 10 (5,8%) blödningar 8,1% 2 mödrar dog : 1) sepsis, 2) klottade klaffar (inte pga SK)	1 ablatio  Ingen fibrinolys hos foster–nyfödda barn  SK <1/1 000 av moderns dos hos fetus

**Tabell 13** Blödning vid behandling med antikoagulantia i samband med graviditet.

Författare År	Design	Pat.population	Intervention
Andersson 1991 [8]	Fallserie	13 kvinnor med 14 grav	Heparin som profylax och terapi. APTT 60–85 s 6 t efter injektion under grav. Iv-behandling vid partus, avstängt 4–6 t före partus, start 6–36 t efter partus Warfarin post partum 6 v
Burrows 2001 [36]	RCT	<b>A</b> Trombosprofylax (39) <b>B</b> Kontroll (37) Sectio	<b>A</b> Dalteparin 2 500 IE sc x 1 <b>B</b> Koksalt sc Start av trombosprofylax 6–24 t postop
Ellison 2000 [61]	Retrospektiv Fallserie	50 kvinnor 57 grav	Enoxaparin 40–80 mg sc/dygn vid profylax 1 mg/kg x 2 sc vid terapi behandling vid partus inte redovisad
Ensom 1999 [63]	Systematisk översikt	728 grav	Lågmolekylärt heparin
Heilmann 1991 [94]	RCT	Trombosprofylax vid sectio	a) heparin 5 000 x 3 (104) b) Haess 500 mL x 2 (103)

Effektmått/ diagnosmetod	Resultat	Kommentarer
a) blödningar b) behov av protaminsulfat	a) 1 (7,2%) allvarlig b) 3 protamin sulfat, APTT 27–77 1–9 t före partus	52 000 E heparin/d före partus vid allvarlig blödning i samband med partus
a) allvarlig blödning b) transfusion c) defekt sårläkning	<b>A B</b> a) 0 0 b) 0 1 c) 1 1	Pilotstudie Låg power Låg dos av dalteparin
a) blödning före partus b) blödning vag förloss c) sectio	a) 1 vid amniotomi och vasa previa b) 2 vaginalbristningar med post partum blödning >1 000 mL c) 14, ingen blödning >1 000 mL	
Blödningar	Totalt 27 (3,7%) blödningar ffa blåmärken 1 mindre vag blödning 3 post partum blödningar	Sanson ingår delvis
a) blödning b) transfusion c) sårläkning d) reop	<b>a b</b> 4,9% 1,9% 1,9% 0,9% 8,7% 5,8% 0,9% 0%	Inga signifikanta skillnader

Tabellen fortsätter på nästa sida.

**Tabell 13** fortsättning

Författare År	Design	Pat.population	Intervention
Hellgren 1982 [96]	Retrospektiv fallserie	35 kvinnor med 37 grav	Heparin som profylax och terapi APTT med lägre effekt vid partus
Krauss 1994 [111]	Prospektiv	15 kvinnor, 15 grav immobilisering pga hotande förtidsbörd 50/50 sectio	a) dalteparin 2 500–5 000 IE sc x 1 b) heparin sc 5 000 IE x 3 Trombosprofylax vid sectio; Dextran 60, 500 mL peroperativt, dalteparin
Langanke 1979 [116]	Fallserie	Sectio (953) Alla trombosprofylax	AVK Quicktest 20–30%
Lecuru 1996 [118]	Prospektiv öppen	50 kvinnor med mek hjärtklaff protes, 57 grav	Heparin Aktiverad cephalintid 2 ggr förlängning Heparin 0,2–0,5 IE/mL Utsatt 2–3 t före partus startades senast 6 t efter partus
Lindqvist 2000 [122]	Fall-kontroll	<b>A</b> Trombosprofylax med lågmolykylärt heparin (34)  <b>B</b> Kontroller (1 697)	<b>A</b> Dextran 70 500 mL x 2 vid partus 12 dalteparin sc post partum (12) warfarin post partum (22)  <b>B</b> Ingen behandling
Sanson 1999 [160]	Systematisk översikt	486 grav	Lågmolykylärt heparin

Effektmått/ diagnosmetod	Resultat	Kommentarer	
Blödningar	Ingen allvarlig blödning 2 vag hematom 3 sårhematom Inga blödningar hos barnen		
Blödningar	Hematomdiameter signifikant mindre vid dalteparin jmf heparin  Ingen kirurgisk blödning eller allvarlig blödning		
Blödning	Allvarlig 11 (1,2%) Totalt 3,3% Dålig sårsläkning 3,6%	18 var överdoserade vid blödningskomplikation	
Blödningar	Totalt 16% 4 (8%) perineal hematom 3 (6%) vag hematom 1 (2%) intraperitoneal blödning	2 dödsfall 1 Eisenmenger + sectio 1 endokardit + perineal-hematom	
a) blödning >600 mL vid vag förlossn b) anemi c) blödning vid partus	<b>A</b> a) 26,5% p=0,001 b) 29,4% p<0,001 c) 473 mL p<0,001	<b>B</b> 7,4% 8,2%	Effekter av kombination dextranlåg-molekylärt heparin
Blödningar	13 (2,7%) mindre blödningar Ingen allvarlig blödning	Ensom ingår delvis	

**Tabell 14** Effekt på skelett vid långtidsbehandling med heparin och lågmolekylärt heparin under graviditet.

<b>Författare År</b>	<b>Design</b>	<b>Pat.population</b>	<b>Intervention</b>
Backos 1999 [11]	Prospektiv Longitudinell	Habituell abort	a) Ca-heparin 5 000 x 2 sc (46) b) enoxaparin 20 mg x 1 (77)
Barbour 1994 [13]	Prospektiv konsekutiv kohortstudie	a) indikation för heparinbehandling under graviditet (14) b) ingen behandling (14)	Anti-FXa-aktivitet 0,05–0,2 E/mL
Casele 2000 [38]	Prospektiv longitudinell	VTE eller habituell abort  Ingen kontrollgrupp	Enoxaparin 40 mg x 1 (16)
Dahlman 1990 [45]	Retrospektiv	Profylax och behandling (70) Kontroller (30)	Heparin APTT eller anti-FXa- aktivitet

Effektmått/ diagnosmetod	Resultat	Kommentarer
BMD (L <sub>2</sub> -L <sub>4</sub> ) femur, underarm v 12 ≤2 v post partum, 12 v post partum DEXA	-3,7 % L <sub>2</sub> -L <sub>4</sub> -0,9% femur NS radius omedelbart pp  Amning signifikant sänkning av BMD jmf icke amning  Ingen skillnad heparin/ LMWH i L <sub>2</sub> -L <sub>4</sub> femur men radius	Ingen Ca suppl. Låga doser, inga frakturer. 8% osteopena i grav v 12. Minskning av BMD av samma storleksordning som graviditet utan heparin/ LMWH-behandling
Femoral bentäthet v 20, post partum och 6 mån post partum	a) 5/14 >eller=10% minskning vid partus b) ingen minskad bentäthet Skillnad även 6 mån efter partus  Ingen dos/duration respons	Vid amning lägre bentäthet jmf med kontroller
BMD femur inom 2 v av start 6-8 veckor post partum. 6 månader post partum  DEXA	-1,8% (p>0,05) 6-8 v post partum  -5,6% (p=0,02) 6 månader post partum	Ca ++ 500 mg dagligen  10/16 ammade
Osteoporos (röntgenundersökning)	2 kotfrakturer 17% osteoporos Reversibla förändringar vid uppföljning efter 6-12 mån	

Tabellen fortsätter på nästa sida.

**Tabell 14** fortsättning

<b>Författare År</b>	<b>Design</b>	<b>Pat.population</b>	<b>Intervention</b>
Dahlman 1992 [46]	Fall-kontrollstudie	Profylax pga tidigare DVT/VTE + gravida. Ålders-, paritet-, vikt och rökare matchade kontroller	Heparin 17 300–24 500/d (36)  Inget (23)
Dahlman 1993 [48]	Kohortstudie	Profylax a) högrisk pat, klaff- protes, recidiverande VTE eller VTE + biokemiska rubbningar (48) b) lågrisk för VTE recidiv (136)	a) heparin justerad enligt APTT ↑ 0,5 eller anti-FXa 0,1–0,2 IE/mL före ny dos b) UFH enligt APTT ↑ 10 s eller anti-FXa 0,08–0,15 3 t efter dos
Dahlman 1994 [49]	Kontrollerad studie	Profylax efter tidigare VTE UFH (44) Kontroll (41)	Heparin 15 000–30 000 IE/d (39)  Inget (34)
de Swiet 1983 [53]	Retrospektiv	a) 8 gravida b) 7 gravida	Sc heparin 10 000 IE x 2 under graviditet. 8 000 x 2 efter partus.  a) <7 v b) >8 v
Douketis 1996 [58]	Kohortstudie Prospektiv Matchad 1989–1992	25 grav	Heparin iv eller sc >1 mån under graviditet 5 000 IE x 2 1:a trimestern + heparin med förlängd APTT (15)  5 000 IE x 2 hela graviditeten (2)  Fulldos hela graviditeten (8)  Kontroller (25)

<b>Effektmått/ diagnosmetod</b>	<b>Resultat</b>	<b>Kommentarer</b>
a) S-Ca <sup>2+</sup> b) joniserat Ca c) calcitonin d) Ca i urin	Högre nivåer av a och b med heparin p<0,01 Högre calcitoninnivå och lägre Ca utsöndring med heparin P<0,01	Oförmåga till ökad calcitoninproduktion och minskning av Ca-utsöndring kan vara en förklaring till frakturer
Osteoporotiska frakturer. Klinisk diagnos verifierad med röntgen	a) 4 (8,3%) b) 1 (0,7%)	a) medeldos 26 500 respektive b) 16 500 IE/dygn
BMD med SPA baseline → partus Ultradistal underarm (trabekulärt ben)	-0,050 g/cm <sup>2</sup> vs -0,023 mg/cm <sup>2</sup> (p<0,01)	11+7 exkluderade. Ingen skillnad beträffande kortikalt ben (distala 1/3 av underarmen)
Röntgen ländrygg, femur, hand	Minskad kortical tjocklek, trend till dosberoende. Uppföljning 1–28 mån efter partus  Inga frakturer	
DPA längdrygg inom 5–62 d post partum vs 1–4 dagar post partum	X differens 0,082 g/cm <sup>2</sup> (p=0,008)  Signifikant fler med BMD <1,0 g/cm <sup>2</sup> vid heparinbehandling	Inga frakturer. Ingen korrelation mellan bentäthet och dos/duration av heparinbehandling. Ingen Ca <sup>++</sup> substitution

Tabellen fortsätter på nästa sida.

**Tabell 14** fortsättning

<b>Författare År</b>	<b>Design</b>	<b>Pat.population</b>	<b>Intervention</b>
Ginsberg 1990 [80]	Fall-kontroll Retrospektiv	61 grav	Tidigare heparinbehandling >1 månad; 56 under graviditet, 5 av annan orsak
Howell 1983 [100]	RCT öppen	Profylax pga tidigare DVT	a) heparin 10 000 IE x 2 under graviditet (20) b) inget under graviditet (20)  Alla fick heparin post partum
Hunt 1997 [102]	Prospektiv	32 kvinnor tidigare VTE, 34 grav	Dalteparin 0,15–0,2–0,4–0,6 IE/mL ASA 75 mg
Melissari 1992 [132]	Prospektiv fallserie	Tidigare TE	Dalteparin s c 2 500–22 500 I/E dygn (11)
Nelson–Piercy 1997 [140]	Prospektiv kohortstudie	61 kvinnor 69 grav Indikation för trombosprofylax eller behandling	Enoxaparin 40 mg sc x 1
Pettilä 1999 [149]	RCT öppen	Profylax efter tidigare eller aktuell DVT (102 resp 3)	a) UFH 7 500 IE x 2 (55) b) dalteparin 5 000–7 500 IE sc x 1 (50)

<b>Effektmått/ diagnosmetod</b>	<b>Resultat</b>	<b>Kommentarer</b>
Dual photon absorptiometri ländrygg, handled	Medelbentäthet mindre hos fall men icke signifikant  Vid cut-off 0,840 g/cm <sup>2</sup> och 0,610 g/cm <sup>2</sup> För ländrygg resp hand förelåg signifikant fler med låg bentäthet hos behandlade jämfört kontroller	Inga frakturer
Osteoporos Klinisk diagnos Röntgenologisk verifiering	a) 1 (under graviditet) b) 0	
Klinisk uppföljning	Frakturer i 2 ländkotor hos 1 kvinna	15 000 IE/24 t i 36 v. Diagnos 2 mån post partum
DEXA Osteoporos Frakturer	Ingen osteoporos	Ingen kontrollgrupp
DEXA (28/69 graviditeter)	9/28 sänkt bentäthet	
Frakturer Röntgen ländrygg	a) 2 av 36 (6%) b) 0 av 39 (0%)	

Tabellen fortsätter på nästa sida.

**Tabell 14** fortsättning

<b>Författare År</b>	<b>Design</b>	<b>Pat.population</b>	<b>Intervention</b>
Pettilä 2002 [150]	RCT	Tidigare TE (44) Kontroller (19)	a) heparin APTT förlängning b) dalteparin anti-FXa-aktivitet c) ingen behandling
Rai 1997 [153]	RCT öppen	Profylax pga ≥3 spontanaborter samt fosfolipid- antikroppar	UFH 5 000 IE x 2 sc + ASA
Ringe 1992 [158]	RCT öppen	Profylax efter tidigare eller aktuell DVT	a) heparin + ossein – hydroxyapatit + compound (OHC) (9) b) heparin utan OHC (11)
Shefras 1996 [161]	Prospektiv	Tidigare VTE eller fosfolipidantikropps- syndrom	a) dalteparin 5 000 x 1 sc från 1:a trimestern (9) b) dalteparin 5 000 x 1 sc 1:a trimestern, 5 000 x 2 under 2–3:e trimestern (8) c) kontroller ingen behandling (8)

<b>Effektmått/ diagnosmetod</b>	<b>Resultat</b>	<b>Kommentarer</b>
DEXA 1, 6, 16 och 52 v efter partus	Sänkning i bentäthet v 1 och 6 men ingen skillnad mellan grupper 2 kotfrakturer (heparin) Lägre bentäthet v 16 och 52 vid jämförelse a-b och b-c men inte b-c	Behandling under graviditet och i puerperiet. Kotfrakturer rapporterade 1999
Osteoporos DEXA L <sub>2</sub> -L <sub>4</sub> v 12 och post partus	-5,4% bentäthet	
Osteoporos kliniskt (ryggsmärtor) Bentäthet i radius (single photon absorptiometri) SPA	Ryggsmärta signifikant sänkt efter 3 resp 6 mån  Bentäthet radius 3 mån 0,9-0,2% jmf 1,2; -2,0% (p=0,018) (A jmf B) 6 mån 1,0-0,3% jmf -1,6; -5,8% (A jmf B) (p=0,01)	Heparindos 10-20 000 x 2 OHC 4 g x 2
BMD (L <sub>2</sub> -L <sub>4</sub> ) inom 6 mån före graviditet eller 16 första v inom 12 mån post partum DEXA	Bentäthet a) -5,6% (range 2-14%), p=0,028 b) -5,1% (range 0-11%), p=0,01 c) -3,1 (range 0-9,5%), p=0,03	Signifikansnivå för förändring inom grupp. Ingen skillnad behandlade och kontroll. Ingen skillnad mellan behandlingsgrupper, dock liten studie. Amning minskade BMD

**Tabell 15** Fetala komplikationer vid antikoagulantibehandling under graviditet.

<b>Författare År</b>	<b>Design</b>	<b>Pat.population</b>	<b>Intervention</b>
Chong 1984 [40]	Fall-kontroll- studie	a) 19 barn uppföljda från 46 graviditeter b) 22 kontroller	a) warfarinbehandling av mödrar under graviditet b) ingen behandling
Ensom 1999 [63]	Systematisk översikt	729 grav	Lågmolekylärt heparin Profylax och behandling
Ginsberg 1989 [78]	Systematisk översikt 186 studier	1 325 grav	a) heparin 355 grav b) AVK 578 grav c) heparin + AVK
Olthof 1994 [141]	Retrospektiv uppföljning Pilotstudie	a) 21 barn b) 17 kontroller	a) kumarinderivat till mödrar under graviditet b) ingen behandling
Sanson 1999 [160]	Systematisk översikt	486 grav	Lågmolekylärt heparin- profylax och behandling

<b>Effektmått</b>	<b>Resultat</b>	<b>Kommentarer</b>
Längd Vikt Huvudomfång Griffith test Röntgen bäcken, länd- och sakralrygg	a) 2 IUFD 2 neonatal död båda med intrakraniell blödning Ingen skillnad i övriga parametrar	Ingen skillnad i perinatal hälsa
Abort Intrauterin fosterdöd Neonatal död Missbildningar	21 I-II trimester abort 5 IUFD 1 neonatal död 1 missbildning	Ingen kontrollgrupp. Ingår delvis i Sanson 1999
Abort Intrauterin fosterdöd Neonatal död	Total komplikations- frekvens: a) 21,7% b) 27,9% c) 19,4%  b) 161/578 (27,8%) fetal komplikation 48/578 (8,3%) missbildningar inkl CNS och warfarin embryopati 102/578 (17,6%) intrauterin fosterdöd	Ingen komorbiditet hos modern a) 2,5% b) 16,8% c) 11,5%
Neurologisk och kognitiv förmåga	Ingen signifikant skillnad, dock lägst neurologiskt score och IQ score i kumaringruppen	
Fetala komplikationer	Alla graviditeter 13,4% (9,5; 17,4%) utan maternell ko-morbiditet 3,1% (1,1; 6,6%) Inga missbildningar	Delar ingår i Ensom 1999

Tabellen fortsätter på nästa sida.

**Tabell 15** fortsättning

<b>Författare År</b>	<b>Design</b>	<b>Pat.population</b>	<b>Intervention</b>
Sørensen 2000 [170]	Populations- baserad kohortstudie	a) graviditeter med låg molekylärt heparin (66) b) ingen behandling (259)	Dalteparin (66) Enoxaparin (4) Tinzaparin (2)
Wesseling 2001 [185]	Uppföljnings- studie	a) 274 barn b) 231 kontroller	a) mödrar behandlade med acenokumarol (233) Phenprocoumon (31) 36 behandlade i I trimester b) ingen behandling

Effektmått	Resultat	Kommentarer
Missbildningar Intrauterin fosterdöd Prematuritet	a) (%) b) (%) 3 4,5 0 0,8 11 5,7	Ingen signifikant skillnad, dock låg power, tendens för ökad prematuritet
a) tillväxt b) neurologiskt score c) IQ <80 d) kombinerade förändringar	a) ingen skillnad b) 14 resp 8% RR 1,7 (KI 1,0; 3,0) c) 4 resp 1% RR 4,7 (KI 1,0; 20,8) d) 7 resp <1% RR 7,6 (1,8; 32,4%)	Ingen skillnad i obstetriska eller medicinska komplika- tioner vid jämförelse av grupp A och B  Olthof del av studien

## Referenser

1. Northern Ireland confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom 1994-97. Department of health, Welch Office, Scottish Home and Health department and department of Health and social services. London: TSO, 1998.
2. HEM-Arg (Arbetsgruppen för hemostasrubbningar inom obstetrik och gynekologi), svensk förening för obstetrik och gynekologi.
3. [The prevention of vascular complications after caesarean section. A study of more than 2 000 caesarean operations carried out in one year (1978) in the hospital centres of the West (author's transl)]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1981;10:603-10.
4. Workshop: Treatment of venous thrombosis and pulmonary embolism. *Läkemedelsverket* 1995;3:23-5.
5. Abildgaard U, Vikskold F, Marak P, et al. Antithrombin deficiency and pregnancy: Venous thrombosis despite prophylaxis with LMW heparin Poster 2001. ISTH congress, Paris 2001.
6. Aburahma AF, Boland JP. Management of deep vein thrombosis of the lower extremity in pregnancy: a challenging dilemma. *Am Surg* 1999;65:164-7.
7. Andersen BS, Steffensen FH, Sorensen HT, et al. The cumulative incidence of venous thromboembolism during pregnancy and puerperium – an 11 year Danish population-based study of 63,300 pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998;77:170-3.
8. Anderson DR, Ginsberg JS, Burrows R, Brill-Edwards P. Subcutaneous heparin therapy during pregnancy: a need for concern at the time of delivery. *Thromb Haemost* 1991;65:248-50.
9. Anderson DR, Ginsberg JS, Brill-Edwards P, et al. The use of an indwelling Teflon catheter for subcutaneous heparin administration during pregnancy. A randomized crossover study. *Arch Intern Med* 1993;153:841-4.
10. Arias F, Romero R, Joist H, Kraus FT. Thrombophilia: a mechanism of disease in women with adverse pregnancy outcome and thrombotic lesions in the placenta. *J Matern Fetal Med* 1998;7:277-86.
11. Backos M, Rai R, Thomas E, et al. Bone density changes in pregnant women treated with heparin: a prospective, longitudinal study. *Hum Reprod* 1999;14:2876-80.
12. Bahlmann F, Hofmann M, Meyer K, et al. [Diagnosis and therapy of leg and pelvic deep vein thrombosis in pregnancy]. *Zentralbl Gynakol* 2000;122:374-82.
13. Barbour LA, Kick SD, Steiner JF, et al. A prospective study of heparin-induced osteoporosis in pregnancy using bone densitometry. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:862-9.
14. Barbour LA, Smith JM, Marlar RA. Heparin levels to guide thromboembolism prophylaxis during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1869-73.
15. Bergqvist A, Bergqvist D, Hallbook T. Acute deep vein thrombosis (DVT) after

- cesarean section. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1979;58:473-6.
16. Bergqvist A, Bergqvist D, Hallbook T. Deep vein thrombosis during pregnancy. A prospective study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1983;62:443-8.
17. Bergqvist A, Bergqvist D, Lindhagen A, Matzsch T. Late symptoms after pregnancy-related deep vein thrombosis. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:338-41.
18. Bergqvist D, Hedner U. Pregnancy and venous thrombo-embolism. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1983;62:449-53.
19. Bjarke B, Herin P, Blomback M. Neonatal aortic thrombosis. A possible clinical manifestation of congenital antithrombin 3 deficiency. *Acta Paediatr Scand* 1974;63:297-301.
20. Blomback M, Bremme K, Hellgren M, et al. Thromboprophylaxis with low molecular mass heparin, 'Fragmin' (dalteparin), during pregnancy – a longitudinal safety study. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998;9: 1-9.
21. Bokarewa MI, Bremme K, Blomback M. Arg506-Gln mutation in factor V and risk of thrombosis during pregnancy. *Br J Haematol* 1996;92:473-8.
22. Bombeli T, Raddatz Mueller P, Fehr J. Evaluation of an optimal dose of low-molecular-weight heparin for thromboprophylaxis in pregnant women at risk of thrombosis using coagulation activation markers. *Haemostasis* 2001;31:90-8.
23. Bonnar J, Norris LA, Greene R. Low molecular weight heparin for thromboprophylaxis during caesarean section. *Thromb Res* 1999;96:317-22.
24. Boulanger JC, Vitse M, Verhoest P, et al. [Prevention of the risk of infection and thromboembolism following cesarean section. 2. Results of a multicenter study]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1986;15: 655-9.
25. Brambel CE, Hunter RE. Effect of Dicumarol on the nursing infant. *Am J Obstet Gynecol* 1950;59:1153-59.
26. Branch DW, Peaceman AM, Druzin M, et al. A multicenter, placebo-controlled pilot study of intravenous immune globulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. The Pregnancy Loss Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:122-7.
27. Bremme K, Ostlund E, Almqvist I, et al. Enhanced thrombin generation and fibrinolytic activity in normal pregnancy and the puerperium. *Obstet Gynecol* 1992;80:132-7.
28. Bremme K, Bryngelsson AL. Low molecular weight heparin (LMWH) for management of thromboembolic disease in pregnancy (abstract). *Haemostasis* 2000; 30:54.
29. Bremme K, van Rooijen M, Yu A, Blomback M. Accumulation of low molecular mass heparin during prophylactic treatment in pregnancy. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001;12:149-55.
30. Brenner B, Tavori S, Lerner M, et al. Association of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies with thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus, primary antiphospholipid syndrome and other disorders. *Isr J Med Sci* 1992;28:9-15.

31. Brenner B, Sarig G, Weiner Z, et al. Thrombophilic polymorphisms are common in women with fetal loss without apparent cause. *Thromb Haemost* 1999; 82:6-9.
32. Brenner B, Hoffman R, Blumenfeld Z, et al. Gestational outcome in thrombophilic women with recurrent pregnancy loss treated by enoxaparin. *Thromb Haemost* 2000;83:693-7.
33. Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Gent M, et al. Safety of withholding heparin in pregnant women with a history of venous thromboembolism. Recurrence of Clot in This Pregnancy Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1439-44.
34. Brooks C, Rutherford JM, Gould J, et al. Warfarin dosage in postpartum women: a case-control study. *Br J Obstet Gynaecol* 2002;109:187-90.
35. Burns MM. Emerging concepts in the diagnosis and management of venous thromboembolism during pregnancy. *J Thromb Thrombolysis* 2000;10:59-68.
36. Burrows RF, Gan ET, Gallus AS, et al. A randomised double-blind placebo controlled trial of low molecular weight heparin as prophylaxis in preventing venous thrombotic events after caesarean section: a pilot study. *Bjog* 2001;108:835-9.
37. Büchtemann AS, Steins A, Volkert B, et al. The effect of compression therapy on venous haemodynamics in pregnant women. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106: 563-9.
38. Casele HL, Laifer SA. Prospective evaluation of bone density in pregnant women receiving the low molecular weight heparin enoxaparin sodium. *J Matern Fetal Med* 2000;9:122-5.
39. Chan WS, Anand S, Ginsberg JS. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review of the literature. *Arch Intern Med* 2000; 160:191-6.
40. Chong MK, Harvey D, de Swiet M. Follow-up study of children whose mothers were treated with warfarin during pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1984;91: 1070-3.
41. Clarke-Pearson DL, Jelovsek FR. Alterations of occlusive cuff impedance plethysmography results in the obstetric patient. *Surgery* 1981;89:594-8.
42. Conard J, Horellou MH, Van Dreden P, et al. Thrombosis and pregnancy in congenital deficiencies in AT III, protein C or protein S: study of 78 women. *Thromb Haemost* 1990;63:319-20.
43. Cowchock FS, Reece EA, Balaban D, et al. Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibodies: a collaborative randomized trial comparing prednisone with low-dose heparin treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1318-23.
44. Dahlman T, Hellgren M, Blomback M. Changes in blood coagulation and fibrinolysis in the normal puerperium. *Gynecol Obstet Invest* 1985;20:37-44.
45. Dahlman T, Lindvall N, Hellgren M. Osteopenia in pregnancy during long-term heparin treatment: a radiological study post partum. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97: 221-8.

46. Dahlman T, Sjoberg HE, Hellgren M, Bucht E. Calcium homeostasis in pregnancy during long-term heparin treatment. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:412-6.
47. Dahlman TC, Hellgren MS, Blomback M. Thrombosis prophylaxis in pregnancy with use of subcutaneous heparin adjusted by monitoring heparin concentration in plasma. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:420-5.
48. 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;168:1265-70.
49. Dahlman TC, Sjoberg HE, Ringertz H. Bone mineral density during long-term prophylaxis with heparin in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1315-20.
50. Daskalakis G, Antsaklis A, Papageorgiou I, Michalas S. Thrombosis prophylaxis after treatment during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997;74:165-7.
51. de Boer K, Büller HR, ten Cate JW, Levi M. Deep vein thrombosis in obstetric patients: diagnosis and risk factors. *Thromb Haemost* 1992;67:4-7.
52. De Stefano V, Leone G, Mastrangelo S, et al. Thrombosis during pregnancy and surgery in patients with congenital deficiency of antithrombin III, protein C, protein S. *Thromb Haemost* 1994;71:799-800.
53. de Swiet M, Ward PD, Fidler J, et al. Prolonged heparin therapy in pregnancy causes bone demineralization. *Br J Obstet Gynaecol* 1983;90:1129-34.
54. Dekker GA, de Vries JI, Doelitzsch PM, et al. Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1042-8.
55. Dhekne RD, Barron BJ, Koch ER. Radionuclide venography in pregnancy. *J Nucl Med* 1987;28:1290-3.
56. Dimitrakakis C, Papageorgiou P, Papageorgiou I, et al. Absence of transplacental passage of the low molecular weight heparin enoxaparin. *Haemostasis* 2000;30:243-8.
57. Douglas AS, Walker ID, Bennett NB. A Scottish Hebridean antithrombin III deficient family – twelve years on. *Scott Med J* 1990;35:108-13.
58. Douketis JD, Ginsberg JS, Burrows RF, et al. The effects of long-term heparin therapy during pregnancy on bone density. A prospective matched cohort study. *Thromb Haemost* 1996;75:254-7.
59. Duddy MJ, McHugo JM. Duplex ultrasound of the common femoral vein in pregnancy and puerperium. *Br J Radiol* 1991;64:785-91.
60. Dulitzki M, Pazner R, Langevitz P, et al. Low-molecular-weight heparin during pregnancy and delivery: preliminary experience with 41 pregnancies. *Obstet Gynecol* 1996;87:380-3.
61. Ellison J, Walker ID, Greer IA. Antenatal use of enoxaparin for prevention and treatment of thromboembolism in pregnancy. *Bjog* 2000;107:1116-21.

62. Ellison J, Thomson AJ, Conkie JA, et al. Thromboprophylaxis following caesarean section – a comparison of the antithrombotic properties of three low molecular weight heparins – dalteparin, enoxaparin and tinzaparin. *Thromb Haemost* 2001;86:1374-8.
63. Ensom MH, Stephenson MD. Low-molecular-weight heparins in pregnancy. *Pharmacotherapy* 1999;19:1013-25.
64. Eriksen L, Pachler J, Krogh Christoffersen J, et al. Venous thrombectomy in pregnancy: A follow-up study. *Phlebology* 1997;12:146-50.
65. Falk V, Forkman B, Arfors KE. The permeability of the placenta to dextrans. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1967;46:414-8.
66. Fatini C, Gensini F, Battaglini B, et al. Angiotensin-converting enzyme DD genotype, angiotensin type 1 receptor CC genotype, and hyperhomocysteinemia increase first-trimester fetal-loss susceptibility. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000; 11:657-62.
67. Finazzi G, Brancaccio V, Moia M, et al. Natural history and risk factors for thrombosis in 360 patients with antiphospholipid antibodies: a four-year prospective study from the Italian Registry. *Am J Med* 1996; 100:530-6.
68. Flessa HC, Kapstrom AB, Glueck HI, Will JJ. Placental transport of heparin. *Am J Obstet Gynecol* 1965;93:570-3.
69. Fondevila CG, Meschengieser S, Blanco A, et al. Effect of acenocoumarine on the breast-fed infant. *Thromb Res* 1989;56:29-36.
70. Forestier F, Solé Y, Aiach M, et al. Absence of transplacental passage of fragmin (Kabi) during the second and the third trimesters of pregnancy. *Thromb Haemost* 1992;67:180-1.
71. Franks AL, Atrash HK, Lawson HW, Colberg KS. Obstetrical pulmonary embolism mortality, United States, 1970-85. *Am J Public Health* 1990;80:720-2.
72. Friederich PW, Sanson BJ, Simioni P, et al. Frequency of pregnancy-related venous thromboembolism in anticoagulant factor-deficient women: implications for prophylaxis. *Ann Intern Med* 1996;125: 955-60.
73. Friend JR, Kakkar VV. The diagnosis of deep vein thrombosis in the puerperium. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1970;77: 820-3.
74. Gerhardt A, Scharf RE, Beckmann MW, et al. Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *N Engl J Med* 2000;342: 374-80.
75. Gherman RB, Goodwin TM, Leung B, et al. Incidence, clinical characteristics, and timing of objectively diagnosed venous thromboembolism during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999;94:730-4.
76. Gibson JL, Ekevall K, Walker I, Greer IA. Puerperal thromboprophylaxis: comparison of the anti-Xa activity of enoxaparin and unfractionated heparin. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:795-7.
77. Ginsberg JS, Hirsh J, Rainbow AJ, Coates G. Risks to the fetus of radiologic procedures used in the diagnosis of

maternal venous thromboembolic disease. *Thromb Haemost* 1989;61:189-96.

78. Ginsberg JS, Hirsh J, Turner DC, et al. Risks to the fetus of anticoagulant therapy during pregnancy. *Thromb Haemost* 1989; 61:197-203.

79. Ginsberg JS, Kowalchuk G, Hirsh J, et al. Heparin therapy during pregnancy. Risks to the fetus and mother. *Arch Intern Med* 1989;149:2233-6.

80. Ginsberg JS, Kowalchuk G, Hirsh J, et al. Heparin effect on bone density. *Thromb Haemost* 1990;64:286-9.

81. Ginsberg JS, Brill-Edwards P, Burrows RF, et al. Venous thrombosis during pregnancy: leg and trimester of presentation. *Thromb Haemost* 1992;67: 519-20.

82. Ginsberg JS, Greer I, Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 2001;119:122S-31S.

83. Glueck CJ, Kupferminc MJ, Fontaine RN, et al. Genetic hypofibrinolysis in complicated pregnancies. *Obstet Gynecol* 2001;97:44-8.

84. Goodrich SM, Wood JE. Peripheral venous blood flow during pregnancy or during oral contraceptive therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1964;90:740-44.

85. Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, et al. Genetic susceptibility to pregnancy-related venous thromboembolism: roles of factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1324-8.

86. Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, et al. Prothrombotic genetic risk factors and the occurrence of gestational hypertension with or without proteinuria. *Thromb Haemost* 1999;81: 349-52.

87. Greer IA, Barry J, Mackon N, Allan PL. Diagnosis of deep venous thrombosis in pregnancy: a new role for diagnostic ultrasound. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:53-7.

88. Guillonnet M, de Crepy A, Aufrant C, et al. [Breast-feeding is possible in case of maternal treatment with enoxaparin]. *Arch Pediatr* 1996;3:513-4.

89. Hahn CL. Pulsatile heparin administration in pregnancy: a new approach. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:283-7.

90. Harenberg J, Leber G, Zimmermann R, Schmidt W. [Prevention of thromboembolism with low-molecular weight heparin in pregnancy]. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1987;47:15-8.

91. Harenberg J, Schneider D, Heilmann L, Wolf H. Lack of anti-factor Xa activity in umbilical cord vein samples after subcutaneous administration of heparin or low molecular mass heparin in pregnant women. *Haemostasis* 1993;23: 314-20.

92. Haverkate F, Samama M. Familial dysfibrinogenemia and thrombophilia. Report on a study of the SSC Subcommittee on Fibrinogen. *Thromb Haemost* 1995;73:151-61.

93. Heilmann L, Hojnacki B, Fischer WM. [Deep venous thrombosis in pregnancy: risk factors and possibilities for prevention]. *Z Geburtshilfe Perinatol* 1990;194:275-8.

94. Heilmann L, Heitz R, Koch FU, Ose C. [Perioperative prevention of thrombosis in cesarean section: results of a randomized prospective comparative study with 6% hydroxyethyl starch and 0.62 low dose heparin]. *Z Geburtshilfe Perinatol* 1991;195:10-5.
95. Hellgren M, Blomback M. Studies on blood coagulation and fibrinolysis in pregnancy, during delivery and in the puerperium. I. Normal condition. *Gynecol Obstet Invest* 1981;12:141-54.
96. Hellgren M, Nygards EB. Long-term therapy with subcutaneous heparin during pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 1982;13:76-89.
97. Hellgren M, Tengborn L, Abildgaard U. Pregnancy in women with congenital antithrombin III deficiency: experience of treatment with heparin and antithrombin. *Gynecol Obstet Invest* 1982;14:127-41.
98. Hellgren M, Svensson PJ, Dahlback B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thromboembolism associated with pregnancy and oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:210-3.
99. Higgins JR, Kaiser T, Moses EK, et al. Prothrombin G20210A mutation: is it associated with pre-eclampsia? *Gynecol Obstet Invest* 2000;50:254-7.
100. Howell R, Fidler J, Letsky E, de Swiet M. The risks of antenatal subcutaneous heparin prophylaxis: a controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1983;90:1124-8.
101. Hull RD, Raskob GE, Carter CJ. Serial impedance plethysmography in pregnant patients with clinically suspected deep-vein thrombosis. Clinical validity of negative findings. *Ann Intern Med* 1990;112:663-7.
102. Hunt BJ, Doughty HA, Majumdar G, et al. Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin (Fragmin) in high risk pregnancies. *Thromb Haemost* 1997;77:39-43.
103. Hogberg U. Maternal deaths in Sweden, 1971-1980. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986;65:161-7.
104. Hogberg U, Innala E, Sandstrom A. Maternal mortality in Sweden, 1980-1988. *Obstet Gynecol* 1994;84:240-4.
105. Jackson P. Puerperal thromboembolic disease in "high risk" cases. *BMJ* 1973;1:263-4.
106. Jacobsen AF, Qvigstad E, Sandset PM. Low molecular weight heparin (LMWH) for the treatment of venous thrombosis in pregnancy – search for the optimal dose. Abstract 2001:P3006 ISTH, Paris.
107. James KV, Lohr JM, Deshmukh RM, Cranley JJ. Venous thrombotic complications of pregnancy. *Cardiovasc Surg* 1996;4:777-82.
108. Kierkegaard A. Incidence and diagnosis of deep vein thrombosis associated with pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1983;62:239-43.
109. Kjellberg U, Andersson NE, Rosen S, et al. APC resistance and other haemostatic variables during pregnancy and puerperium. *Thromb Haemost* 1999;81:527-31.

110. Kniemeyer HW, Sandmann W. [Surgical treatment of deep venous thrombosis in pregnancy and the puerperium]. *Gynakologe* 1990;23:91-6.
111. Krauss T, Rath W, Dittmer U, Kuhn W. [Prevention of thromboembolism with low molecular weight heparin (Fragmin) in obstetrics]. *Z Geburtshilfe Perinatol* 1994;198:120-5.
112. Kupferminc MJ, Eldor A, Steinman N, et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med* 1999;340:9-13.
113. Kupferminc MJ, Fait G, Many A, et al. Severe preeclampsia and high frequency of genetic thrombophilic mutations. *Obstet Gynecol* 2000;96:45-9.
114. Kupferminc MJ, Peri H, Zwang E, et al. High prevalence of the prothrombin gene mutation in women with intrauterine growth retardation, abruptio placentae and second trimester loss. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:963-7.
115. Kutteh WH, Rote NS, Silver R. Antiphospholipid antibodies and reproduction: the antiphospholipid antibody syndrome. *Am J Reprod Immunol* 1999;41:133-52.
116. Langanke D, Pittner B, Krauss A. [Prevention of thromboembolism after cesarean section by means of indirect anticoagulants]. *Z Arztl Fortbild (Jena)* 1979;73:805-7.
117. Lao TT, de Swiet M, Letsky SE, Walters BN. Prophylaxis of thromboembolism in pregnancy: an alternative. *Br J Obstet Gynaecol* 1985;92:202-6.
118. Lecuru F, Desnos M, Taurelle R. Anticoagulant therapy in pregnancy. Report of 54 cases. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996;75:217-21.
119. Lindhagen A, Bergqvist A, Bergqvist D, Hallbook T. Late venous function in the leg after deep venous thrombosis occurring in relation to pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1986;93:348-52.
120. Lindoff C, Rybo G, Astedt B. Treatment with tranexamic acid during pregnancy, and the risk of thrombo-embolic complications. *Thromb Haemost* 1993;70:238-40.
121. Lindqvist PG, Svensson PJ, Marsaal K, et al. Activated protein C resistance (FV:Q506) and pregnancy. *Thromb Haemost* 1999;81:532-7.
122. Lindqvist PG, Dahlback B. Bleeding complications associated with low molecular weight heparin prophylaxis during pregnancy. *Thromb Haemost* 2000;84:140-1.
123. Ludwig H. Thrombolytic therapy in pregnancy. Experimental and clinical studies. *Thromb Haemost* 1971;47:243-54.
124. Macklon NS, Barry J, Greer IA. Duplex ultrasound screening for deep venous thrombosis in the puerperium. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:255-6.
125. Macklon NS, Greer IA. Venous thromboembolic disease in obstetrics and gynaecology: the Scottish experience. *Scott Med J* 1996;41:83-6.
126. Martinelli I, Taioli E, Cetin I, et al. Mutations in coagulation factors in women with unexplained late fetal loss. *N Engl J Med* 2000;343:1015-8.

127. Martinelli I, Legnani C, Bucciarelli P, et al. Risk of pregnancy-related venous thrombosis in carriers of severe inherited thrombophilia. *Thromb Haemost* 2001;86:800-3.
128. McColl MD, Ramsay JE, Tait RC, et al. Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1997;78:1183-8.
129. McColl MD, Ellison J, Reid F, et al. Prothrombin 20210 G→A, MTHFR C677T mutations in women with venous thromboembolism associated with pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107:565-9.
130. McKenna R, Cole ER, Vasan U. Is warfarin sodium contraindicated in the lactating mother? *J Pediatr* 1983;103:325-7.
131. Meinardi JR, Middeldorp S, de Kam PJ, et al. Increased risk for fetal loss in carriers of the factor V Leiden mutation. *Ann Intern Med* 1999;130:736-9.
132. Melissari E, Parker CJ, Wilson NV, et al. Use of low molecular weight heparin in pregnancy. *Thromb Haemost* 1992;68:652-6.
133. Middeldorp S, Libourel EJ, Hamulyák K, et al. The risk of pregnancy-related venous thromboembolism in women who are homozygous for factor V Leiden. *Br J Haematol* 2001;113:553-5.
134. Mogensen K, Skibsted L, Wadt J, Nissen F. Thrombectomy of acute iliofemoral venous thrombosis during pregnancy. *Surg Gynecol Obstet* 1989;169:50-4.
135. Mohapeloa HL, Wellnitz H, Laursen B. [Hereditary antithrombin deficiency and pregnancy. Pregnancy course in six women with known hereditary antithrombin deficiency]. *Ugeskr Laeger* 1998;160:7130-4.
136. Monagle P, Michelson AD, Bovill E, Andrew M. Antithrombotic therapy in children. *Chest* 2001;119:344S-70S.
137. Mousa HA, Alfirevic Z. Do placental lesions reflect thrombophilia state in women with adverse pregnancy outcome? *Hum Reprod* 2000;15:1830-3.
138. Munoz-Rodriguez FJ, Font J, Cervera R, et al. Clinical study and follow-up of 100 patients with the antiphospholipid syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 1999;29:182-90.
139. Matzsch T, Bergqvist D, Bergqvist A, et al. No transplacental passage of standard heparin or an enzymatically depolymerized low molecular weight heparin. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1991;2:273-8.
140. Nelson-Piercy C, Letsky EA, de Swiet M. Low-molecular-weight heparin for obstetric thromboprophylaxis: experience of sixty-nine pregnancies in sixty-one women at high risk. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:1062-8.
141. Olthof E, De Vries TW, Touwen BC, et al. Late neurological, cognitive and behavioural sequelae of prenatal exposure to coumarins: a pilot study. *Early Hum Dev* 1994;38:97-109.
142. Omri A, Delaloye JF, Andersen H, Bachmann F. Low molecular weight heparin Novo (LHN-1) does not cross the placenta during the second trimester of pregnancy. *Thromb Haemost* 1989;61:55-6.

143. Orme ML, Lewis PJ, de Swiet M, et al. May mothers given warfarin breast-feed their infants? *BMJ* 1977;1:1564-5.
144. Pabinger I, Schneider B. Thrombotic risk in hereditary antithrombin III, protein C, or protein S deficiency. A cooperative, retrospective study. *Gesellschaft für Thrombose- und Hamostaseforschung (GTH) Study Group on Natural Inhibitors. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:742-8.
145. Pabinger I, Nemes L, Rintenen C, et al. Pregnancy-associated risk for venous thromboembolism and pregnancy outcome in women homozygous for factor V Leiden. *Haemotol J* 2000;1:37-44.
146. Pabinger I, Grafenhofer H, Kaider A, et al. Preeclampsia and fetal loss in women with a history of venous thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:874-9.
147. Pauzner R, Dulitzki M, Langevitz P, et al. Low molecular weight heparin and warfarin in the treatment of patients with antiphospholipid syndrome during pregnancy. *Thromb Haemost* 2001;86:1379-84.
148. Peeters LL, Hobbelen PM, Verkeste CM, et al. Placental transfer of Org 10172, a low-molecular weight heparinoid, in the awake late-pregnant guinea pig. *Thromb Res* 1986;44:277-83.
149. Pettila V, Kaaja R, Leinonen P, et al. Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin (dalteparin) in pregnancy. *Thromb Res* 1999;96:275-82.
150. Pettila V, Leinonen P, Markkola A, et al. Postpartum bone mineral density in women treated for thromboprophylaxis with unfractionated heparin or LMW heparin. *Thromb Haemost* 2002;87:182-6.
151. Polak JF, Wilkinson DL. Ultrasonographic diagnosis of symptomatic deep venous thrombosis in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:625-9.
152. Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID, et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet* 1996;348:913-6.
153. Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *BMJ* 1997;314:253-7.
154. Rai R, Shlebak A, Cohen H, et al. Factor V Leiden and acquired activated protein C resistance among 1000 women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2001;16:961-5.
155. Rasmussen C, Wadt J, Jacobsen B. Thromboembolic prophylaxis with low molecular weight heparin during pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1994;47:121-5.
156. Richter C, Huch A, Huch R. Transfer of low molecular heparin during breast feeding. *Thromb Haemost* 1997;Suppl 734.
157. Ricketts CR, Cope E, J. T. Dextran and the placental barrier. *BMJ* 1966;ii:1050.
158. Ringe JD, Keller A. [Risk of osteoporosis in long-term heparin therapy of thromboembolic diseases in pregnancy: attempted prevention with ossein-hydroxyapatite]. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1992;52:426-9.

159. Rosfors S, Noren A, Hjertberg R, et al. A 16-year haemodynamic follow-up of women with pregnancy-related medically treated iliofemoral deep venous thrombosis. *Eur J Endovasc Surg* 2001 in press.
160. Sanson BJ, Lensing AW, Prins MH, et al. Safety of low-molecular-weight heparin in pregnancy: a systematic review. *Thromb Haemost* 1999;81:668-72.
161. Shefras J, Farquharson RG. Bone density studies in pregnant women receiving heparin. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996;65:171-4.
162. Shu H, Wrambsy M, Bokarewa M, et al. Decrease in protein C inhibitor activity and acquired APC resistance during normal pregnancy. *J Thromb Thrombolysis* 2000;9:277-81.
163. Simioni P, Tormene D, Prandoni P, Girolami A. Pregnancy-related recurrent events in thrombophilic women with previous venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2001;86:929.
164. Smith MP, Norris LA, Stanley JL, et al. Innohep in pregnancy: A dose finding of subcutaneous tinzaparin for thrombosis treatment and prevention during pregnancy. *LeoPharma study report 9603 INT* 2001.
165. Smith R, Stevenson JC, Winearls CG, et al. Osteoporosis of pregnancy. *Lancet* 1985;1:1178-80.
166. Sohn C, Rudofsky G, Swobodnik W, Karl C. [Non-invasive diagnosis of the venous system of the leg in pregnancy]. *Ultraschall Med* 1987;8:263-7.
167. Sparey C, Sissons G, Haddad N, et al. Serial colour flow duplex scanning of the veins of the lower limb throughout pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:557-62.
168. Spritzer CE, Evans AC, Kay HH. Magnetic resonance imaging of deep venous thrombosis in pregnant women with lower extremity edema. *Obstet Gynecol* 1995;85:603-7.
169. Stirrup CA, Lucas DN, Cox ML, et al. Maternal anti-factor Xa activity following subcutaneous unfractionated heparin after Caesarean section. *Anaesthesia* 2001;56:855-8.
170. Sørensen HT, Johnsen SP, Larsen H, et al. Birth outcomes in pregnant women treated with low-molecular-weight heparin. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:655-9.
171. Tabbutt S, Griswold WR, Ogino MT, et al. Multiple thromboses in a premature infant associated with maternal phospholipid antibody syndrome. *J Perinatol* 1994;14:66-70.
172. Tanbo T, Servoll T, Hansen LJ, Moe N. [Intravenous heparin in the treatment of deep venous thrombosis in pregnancy]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1988;108:1203-4.
173. Tawes RL, Jr., Mehigan JT, Olcott C, et al. The treatment of the expectant mother with deep venous thrombosis. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1985;26:303-6.
174. Tengborn L, Bergqvist D, Matzsch T, et al. Recurrent thromboembolism in pregnancy and puerperium. Is there a need for thromboprophylaxis? *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:90-4.

175. Thomas LA, Summers RR, Cardwell MS. Use of Greenfield filters in pregnant women at risk for pulmonary embolism. *South Med J* 1997;90:215-7.
176. Tormene D, Simioni P, Prandoni P, et al. The risk of fetal loss in family members of probands with factor V Leiden mutation. *Thromb Haemost* 1999;82:1237-9.
177. Treffers PE, Huidekoper BL, Weenink GH, Kloosterman GJ. Epidemiological observations of thrombo-embolic disease during pregnancy and in the puerperium, in 56,022 women. *Int J Gynaecol Obstet* 1983;21:327-31.
178. Turrentine MA, Braems G, Ramirez MM. Use of thrombolytics for the treatment of thromboembolic disease during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1995;50:534-41.
179. Torngren S, Hjertberg R, Rosfors S, et al. The long-term outcome of proximal vein thrombosis during pregnancy is not improved by the addition of surgical thrombectomy to anticoagulant treatment. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996;12:31-6.
180. Wallach RC. Dextran therapy for pregnancy-associated deep thrombophlebitis. *Am J Obstet Gynecol* 1972;112:613-8.
181. Wallberg T. Fragmin in long-term thromboprophylactic use in pregnancy. A retrospective analysis of safety from 14 European clinics. *Pharmacia document* 1994;94 96 107.
182. van der Molen EF, Verbruggen B, Novakova I, et al. Hyperhomocysteinemia and other thrombotic risk factors in women with placental vasculopathy. *Bjog* 2000;107:785-91.
183. Wang J, Trudinger BJ, Duarte N, et al. Elevated circulating homocyst(e)ine levels in placental vascular disease and associated pre-eclampsia. *Bjog* 2000;107:935-8.
184. Varga J, Varga I. Thrombosis prophylaxis with subcutaneous heparin Ca injection in the course of caesarean sections. *Ther Hung* 1991;39:41-3.
185. Wesseling J, Van Driel D, Heymans HS, et al. Coumarins during pregnancy: long-term effects on growth and development of school-age children. *Thromb Haemost* 2001;85:609-13.
186. Villasanta U. Thromboembolic disease in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1965;93:142-60.
187. Villena-Heinsen C, Schmidt W. [Prevention of thrombosis with low molecular weight heparin in gynecology]. *Zentralbl Gynakol* 1995;117:289-92.
188. Witlin AG, Mattar FM, Saade GR, et al. Presentation of venous thromboembolism during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:1118-21.
189. von Tempelhoff GF, Heilmann L, Spanuth E, et al. Incidence of the factor V Leiden-mutation, coagulation inhibitor deficiency, and elevated antiphospholipid-antibodies in patients with preeclampsia or HELLP-syndrome. Hemolysis, elevated liver-enzymes, low platelets. *Thromb Res* 2000;100:363-5.
190. Wouters MG, Boers GH, Blom HJ, et al. Hyperhomocysteinemia: a risk factor in women with unexplained recurrent early pregnancy loss. *Fertil Steril* 1993;60:820-5.