

Kategori: Pasientbehandling/Fagprosedyrer/Annet/Annet 3	Gyldig fra/til: 31.10.2023/31.10.2025
Organisatorisk plassering: Helse Bergen HF/Kvinneklinikken/Fødeavdelingen	Versjon: 3.01
Godkjenner: Kessler, Jørg	Prosedyre
Dok. ansvarlig: Sun Chen	Dok.id: D14427

ICD-10

- O22.3 Dyp venetrombose (DVT) under svangerskapet
- O87.1 Dyp venetrombose i barseltiden
- O22.5 Cerebral venøs trombose under svangerskapet
- O87.3 Cerebral venøs trombose i barseltiden
- O88.2 Obstetrisk blodproppemboli (lungeemboli i svangerskap og postpartum)

Forekomst/epidemiologi

Svangerskapet er en hyperkoagulabel tilstand. Den gravide utvikler dilaterte vener og redusert blodstrøm. En voksende uterus gir kompresjon av bekkenkar og fødselen gir endotelforandringer i karveggen.

VT forekommer i 1/1000-1500 svangerskap. Fatal LE er fortsatt en av de viktigste årsakene til maternell død (1,3/100.000 i Norge 2005-2010). 80-90 % av DVT i svangerskapet er venstresidig. Ca. 70 % av DVT i svangerskapet (versus 9 % hos ikke-gravide) er proksimale (over kneet og opp i bekkenet).

VT forekommer i alle tre trimester, men er absolutt hyppigst første 6 uker postpartum. Det er en lett økt risiko også fra uke 6-12.

Residiv i svangerskapet ved tidligere VT: 2-11 % (avhengig av utløsende årsak, risikofaktorer og trombofilistatus)

Tromboseprofylakse i svangerskap og postpartum

Dosering av lavmolekylær heparin (LMWH) (Tabell 1)

Tabell 1. Dosering av LMWH

Medikament	Profylakse dose	Intermediær dose	Behandlingsdose
Dalteparin (Fragmin®)	5000 IE x 1	10 000 IE x 1	110 IE/kg x 2 *
Hvis vekt > 90 kg	7500 IE x 1	Evt. 5000 IE x 2	Evt. 200 IE/kg x 1 *
Enoxaparin (Klexane®)	40 mg x 1	80 mg x 1	1 mg/kg x 2 *
Hvis vekt > 90 kg	60 mg x 1	Evt. 40 mg x 2	Evt. 2mg/kg x 1 *

*angitt maksdose bør ikke overskrides (hos adipøse kvinner)

- Spør pasienten om øket blødningstendens før Fragmin profylaksw påbegynnes.
- Monitorering av heparineffekt med anti Xa ikke nødvendig.

Indikasjoner for profylakse i svangerskap og postpartum

Anbefaling for tromboseprofylakse for kjente risikogrupper vises på Tabell 2 og 3. Profylakse startet i 1. trimester og kontinuertes til 6 uker postpartum.

Tabell 2. Gravide med tidligere gjennomgått VT

Årsak til tidligere trombose	Antepartum	Postpartum
<i>Kjent utløsende årsak (kirurgi, traume) uten trombofili</i>	–	+
<i>P-pille eller i svangerskap/postpartum</i>	+	+
<i>Kjent trombofili</i>	+	+
<i>Idiopatisk VT</i>	+	+
<i>AT mangel og/eller antikoagulasjon på ubestemt tid</i>	+	+
	Behandlings dose, evt. 75 % av behandlingsdose Vurderer anti Xa monitorering	Behandlingsdose LMVH, vurderer anti Xa monitorering Oftest med reinnstilling på warfarin

VT = venøs trombose. AT = antitrombin.

Tabell 3. Gravide uten tidligere VT, men kjent arvelig eller ervervet trombofili

Trombofili	Antepartum	Postpartum
AT mangel**	+	+
FVL homozygot	+	+
FVL heterozygot		
<u>uten</u> familieanamnese*	–	–
<u>med</u> familieanamnese*	–	+
Protein C eller S-mangel		
<u>uten</u> familieanamnese*	–	–
<u>med</u> familieanamnese*	–	+
Protrombin genmutasjon homozygot	+	+
Protrombin genmutasjon heterozygot		
<u>uten</u> familieanamnese*	–	–
<u>med</u> familieanamnese*	–	+
FVL + Protrombin genmutasjon	+	+
APS eller pos. aPL **	+	+

FVL = Faktor V Leiden. APS = antifosfolipid syndrom. aPL = antifosfolipid antistoff

* Familieanamnese definert som førstegradsslektning med VT før fylte 50 år

** Se nedenfor under "Spesielle tilstander"

Det finnes mange gravide uten tidlig VT eller arvelig trombofili som har økt risiko for VT i svangerskap og/eller postpartum. De meste vanlige risikofaktorer viser på Appendix I. Disse faktorer gir varierende grad av tromboserisiko, reflektert i oddsratio (OR) (veiledende, kan variere noe fra studier til studier). Enhver pasient må vurderes individuelt. Kombinasjon av risikofaktorer gir økt risiko!

Tabell 4 viser indikasjon for profylakse i barseltid hos kvinner uten tidligere VT eller arvelig/ervervet trombofili. Skjemaet er veiledende.

Tabell 4. Postpartum profylakse uten tidligere VT eller kjent arvelig/ervertet trombofili

1 p	2 p	Handlingsplan
PreBMI \geq 30	Immobilisering (\geq 5 dager)	1 - 2 poeng: Ingen medikamentell profylakse Vurder kompresjonsstrømper Informasjon om symptomer på VT
Alder \geq 40	Blodtransfusjon	
Røyking ($>$ 10 daglig)	Infeksjon	
Alvorlig tidlig PE	PreBMI \geq 40	3 - 4 poeng: Korttidsprofylakse postpartum (minst 10 dager) Vanlig profylaksedose
Blødning $>$ 1000ml uten blodtransfusjon	Maternell sykdom (f.eks.hjerte-, malign sykdom, SLE)	
Dehydrering		\geq 5 poeng: Profylakse i 6 uker postpartum Vanlig profylaksedose
Keisersnitt *		

* Se nedenfor under "Spesielle tilstander"

Oppfølging av svangerskapet

LMWH profylakse for maternell tromboserisiko alene er ikke indikasjon for oppfølging av svangerskap i spesialist helsetjenester. Det foreslås en konsultasjon tidlig i svangerskapet med opplæring av injeksjon og grundig informasjon om virkning og bivirkning, samt info om fødsel og dosering av LMWH rundt forløsning.

Akutt VT

Klinikk - Kan være uspesifikk og utypisk. Man bør være observant på akutt endring av symptomer.

DVT

Smerter i underekstremitetene og/eller bekken, lokal ømhet langs dype vener
Hevelse, økt omkrets
Rubor/fargerforandringer/markerte venetegninger

Lungeembolisme (LE)

Dyspné
Tachypné
Tachykardi
Hemoptyse/hoste
Inspiratoriske brystmerter
Synkope

Diagnostikk - Klinisk mistanke om DVT/LE skal verifiseres med objektive metoder:

Ved sterk klinisk mistanke påbegynnes LMWH behandling før svar på billediagnostiske undersøkelser foreligger.

DVT

1. Ultralyd med doppler av underekstremitetene er gullstandard. Hvis undersøkelsen ikke er konklusiv mens klinisk mistanke er sterk, kan man behandle pasienten en uke og gjenta undersøkelsen.

2. Alternativt MR eller CT bekken

LE

1. *Sterk klinisk mistanke om LE*
 - a. + DVT-mistanke: UL begge u ex
 - i. UL positiv: stopp utredning, behandle pasienten
 - ii. UL negativ: CT LE protokoll
 - b. ÷ DVT-mistanke: CT LE protokoll, eller ventilasjons-/perfusjonsscintigrafi
2. *Svak klinisk mistanke om LE*
 - a. + mistanke om DVT: Ultralyd begge underekstremiteter
 - i. UL positiv: stopp utredning, behandle pasient
 - ii. UL negativ: avvente klinikk, evt. gjenta UL etter en uke
 - b. ÷ mistanke om DVT: Avvente klinikk. Alternativt p ventilasjons-/erfusjonsscintigrafi eller CT LE protokoll

Ekkokardiografi kan påvise dilatert høyre ventrikkel (uttrykk for pulmonal hypertensjon) som er en viktig prognostisk markør

Blodprøver: Hb, leukocytter, trombocytter, CRP, INR, D-dimer, fibrinogen, APTT, Kreatinin og arteriell blodgass. Alle blodprøvene må tas **før** heparinbehandling.

- Normal D-dimer har høy negativ prediktiv verdi
- Forhøyet D-dimer er svært uspesifikk. Blir høy ved mange tilstander, kan være forhøyet f.eks. allerede fra 1. trimester

Sinusvenetrombose

MR uten kontrast (evt. med kontrast) eller CT caput med venografi

Ovarialvenetrombose

MR i svangerskapet, CT med kontrast postpartum

Differensialdiagnostikk

Bekkenløsningssmerter (DVT)

Svangerskapsrelaterte ødemer (DVT)

Svangerskapsutløst dyspné/takypné (LE)

Pneumoni (LE)

Muskulære thoraxsmerter (LE)

Costafraktur (LE)

(Sjeldent: migrene [arteriell trombose], hjerteinfarkt, aortadisseksjon)

Behandling

- Behandling med vektjustert terapeutisk dose LMVH (Tabell 1)
- Full terapeutisk dose hele svangerskapet og minimum 6 uker postpartum
 - Hvis VT tett opp mot termin eller postpartum foreslår total behandlingstid på 3-6 måneder (avhengig av lokalisasjon og utbredelse)
- Postpartum kan man, i samråd med pasienten, gi warfarin (Marevan®)

Monitorering av heparineffekt med anti Xa er generelt ikke indisert ved vanlig akutt behandling. Aktuelt kun hos selekterte pasienter (f.eks. svært over- eller undervektige, kvinner med nyresvikt, mekanisk hjerteventil eller andre alvorlige indremedisinske sykdommer). Blodprøve tas da 3 timer etter injeksjon av LMWH dag 1 og 3, etter 1 og 2 uker og deretter hver 4. uke. Anbefalt referanseområde ved dosering x 2: 0,5-1,0 U/mL

Ufraksjonert heparin intravenøst kan vurderes for noen få kvinner initialt hvis DVT/LE oppstår nært termin (dager) eller forestående fødsel. Monitorering med APTT er da nødvendig.

Trombolysbehandling er ikke anbefalt i graviditet, men kan være aktuelt på vital indikasjon ved alvorlig LE og ved ventiltrombose hos pasient med mekanisk hjerteklaff. I tillegg kan kateterbasert trombolys vurderes ved postpartum-DVT (minimum en-to uker etter forløsning).

DOAK (direkte orale antikoagulantia; trombin hemmer og faktor Xa hemmer) er ikke anbefalt i svangerskapet eller under amming (IV) (sterk anbefaling).

Oppfølging av svangerskapet

Ved behandling foreslås oppfølging på obstetrisk poliklinikk ca. en gang hver 4-8 uke (avhengig av risiko i svangerskapet generelt, samt kompetanse) i tillegg til vanlig oppfølging i primærhelsetjenesten.

Behandlingen i seg selv gir ikke økt risiko for fosteret og hyppige ultralydundersøkelser er ikke indisert. Undersøkelsen bør være en generell svangerskapskontroll, vurdering av symptomer i forbindelse med DVT eller LE og vurdering av dosejustering i forhold til vekt.

Pasienter som bruker peroral antikoagulasjon før graviditeten bør få prekonsepsjonell veiledning om overgang til LMWH fra påvist graviditet og om videre oppfølging og behandling i svangerskap, under fødsel og etter fødsel.

Fødsel

Gravid som bruker LMWH i profylakse eller behandlingsdose bør behandles som potensiell bløder. Det bør være 2 grove venefloner, blodforlik klar og anestesi informert ved innkomst. Aktiv håndtering av 3. stadium.

LMWH seponeres ved aktiv fødsel eller 24 timer før elektivt keisersnitt. Ved meget høy risiko for ny VT gis i.v. infusjon med ufraksjonert heparin.

Epidural/spinal anbefales 10 timer etter siste profylaksedose og 24 timer etter siste behandlingsdose. Hvis Remifentanyl er tilgjengelig som smertelindring kan dette brukes.

Ved induksjon kan LMWH, i enkelte tilfelle, seponeres i 24 timer slik at EDA kan settes tidlig. Hvis det trekker ut i tid kan man gi en eller to profylakse doser under induksjon. Skal da ha en individuell plan i samråd med anestesilege før induksjon. Tilpasses evt. lokale anestesi-retningslinjer.

Post partum

Første dose ca seks timer postpartum, avhengig av blødning, epidural og tromboserisiko.

Ved langvarig behandling postpartum (> 6 uker) *anbefales* overgang til warfarin, tidligst fra en uke postpartum. Ta hensyn til pasientens ønsker. LMWH kan seponeres når INR er i terapeutisk område (2,0-3,0) i 2 dager. Warfarin er trygt ved amming.

Spesielle tilstander

Antifosfolipid-antistoffsyndrom (APS)

Definisjon:

1. Positiv lupus antikoagulant og/eller anticardiolipin antistoffer og/eller anti-beta2 glykoprotein-1 antistoff i middels høye eller høye titre ved minst 2 anledninger med minst 12 ukers mellomrom
og
2. Én eller flere kliniske manifestasjoner
 - Vaskulær trombose (arteriell eller venøs)
 - 3 eller flere konsekutive spontanaborter før 10 uker uten annen forklaring
 - Abort etter 10 uker uten annen forklaring
 - Fødsel før 34 uker pga. preeklampsi/eklampsi eller intrauterin vekstretardasjon

Profylakse:

1. Albyl-E 75 mg x1 fra påvist graviditet. Kan seponeres 3 – 4 uker før forventet fødsel.
2. Etablert antikoagulasjonsbehandling på ubestemt tid: ved påvist graviditet direkte overgang til LMVH i behandlingsdose (evt 75% av behandlingsdose avhengig av tidligere anamnese). Konf. hematolog. Postpartum overgang til peroral antikoagulasjon.
3. Tidligere trombose eller svangerskapskomplikasjon: LMWH profylakse dose eller intermediær dose fra påvist graviditet og 6 - 12 uker postpartum

Antitrombin mangel

Bør få prekonsepsjonell veiledning. Behandlingsopplegg må individualiseres, siden samme AT nivå kan gi forskjellig alvorlighetsgrad for VT i forskjellig familie. Bør styres multidisiplinær av spesialister med spesiell kompetanse.

Mekanisk hjerteventil

De står ofte på antikoagulasjonsbehandling på ubestemt tid. De har relativt stor risiko for ventiltrombose og/eller cerebrale embolier i svangerskapet. Behandlingen krever multidisiplinær tilnærming i et samarbeid mellom fødselslege, kardiolog, hematolog og anestesilege.

Behandlingsdose LMVH administrert to ganger daglig fra påvist graviditet med monitorering av anti Xa.

Ved særlig høy tromboserisiko (enkelte eldre mekaniske mitralklaff-ventiler, tidligere VTE under pågående profylakse) kan man vurdere oral antikoagulantia i form av Warfarin i deler av svangerskapet.

Arteriell trombose, emboli (Tidligere cerebralt infarkt eller TIA)

Hvis behandling er anbefalt av lege med kompetanse på hjerneslag og/eller pasienten står på ASA (Albyl E®), foreslås ASA 75 mg hele svangerskapet. ASA postpartum hvis livslang behandling er anbefalt. ASA behøver ikke seponeres før fødsel med mindre det kombineres med LMVH, men må tilpasses lokale anestesiretningslinjer.

Langvarig sengeleie

Vurder profylakse hvis mer enn fem dagers strengt sengeleie. Her kan man gjerne bruke kompresjonsstrømper som alternativ til medikamentell profylakse, men nytten er ikke dokumentert i kliniske studier.

Profylakse etter keisersnitt (se også metode [Keisersnitt](#))

Elektive keisersnitt hos lavrisiko pasienter (score 1 eller 2, tabell 4): < 1 % risiko for VT, anbefales ikke medikamentell profylakse, bare tidlig mobilisering.

Alle andre elektive keisersnitt samt alle akutte keisersnitt foreslås LMWH profylakse til full mobilisering (=tilsvarende klar for hjemreise) hvis ikke risikoscore (tabell 4) tilsier noe annet (score 3 eller høyere).

LMWH; hele profylaksedosen for ett døgn settes 6 timer etter avsluttet inngrep.

Innleggelse og fjerning av epiduralkateter

Se metode F34 ”[Epidural- og spinalanestesi. Blødningstendens](#)”

Kontraindikasjon / forsiktighetsregler ved bruk av LMWH

Kjent blødningsforstyrrelse (f.eks. Hemofili, von Willebrands sykdom eller ervervet koagulopati)

Aktiv blødning antepartum eller postpartum

Kvinner som vurderes med økt risiko for alvorlig blødning (f.eks. Placenta praevia)

Trombocytopeni (blodplateantall $<75 \times 109 / l$)

Akutt hjerneslag i forrige 4 uker (blødende eller iskemisk)

Alvorlig nyresykdom (glomerulær filtreringshastighet [GFR] <30 ml/minutt / $1,73$ m²)

Alvorlig leversykdom (protrombintid over normalområdet eller kjente varicer)

Ukontrollert hypertensjon (blodtrykk > 200 mmHg systolisk eller > 120 mmHg diastolisk)

Bivirkning av LMWH

LMWH passerer ikke placentabarrieren og det er ikke dokumentert misdannelse eller skade på foster. Lett økt risiko for blødning hos mor: 1,4 % antepartum og 1,9 % postpartum. Residivfrekvens 1,9 %.

Lett økt risiko for osteoporose $< 0,1$ % ved profylaksedoser, 1 % ved behandlings doser. Ved ufraksjonert heparin er risikoen noe høyere 2 %.

Allergiske hudreaksjoner kan forekomme, prøv da å skifte til annet merke. Hvis ikke dette går kan evt fondaparinux (Arixtra®) forsøkes.

HIT (heparinindusert trombocytopeni) er en svært sjelden, men alvorlig bivirkning. Forekomst 0,1-1 % ved bruk av ufraksjonert heparin, $< 0,1$ % ved bruk av LMWH. Trombocytter bør sjekkes før oppstart heparin og ved blødning. Behandlingen bør skje i samråd med koagulasjonseksperter.

Ufraksjonert heparin

Halveringstiden er noe kortere enn LMWH, slik at effekten opphører raskt ved seponering. Aktuelt i tre situasjoner:

1. Trombose/emboli som oppstår ≤ 7 dager før termin. Bolusdose + infusjon. Heparininfusjonen seponeres 4-6 timer før forventet fødsel
2. Pasienter med meget høy risiko for ny VT (kvinner som < 4 uker før fødsel får proksimal DVT, bekkenvenetrombose eller LE): LMWH seponeres ved begynnende fødsel / 24 timer før elektivt keisersnitt, hvoretter man fortsetter med heparininfusjon frem til 4-6 timer før forventet fødsel/forløsning. Ikke bolusdose ved oppstart.
3. Full seponering av LMWH kan gi betydelig tromboserisiko også under pågående blødning. I en slik situasjon kan forsiktig i.v. infusjon av ufraksjonert heparin være et godt alternativ. Individuell dosering. Ikke bolusdose. Cefotest søkes holdt helt i nedre del av eller like under vanlig terapeutisk område.

Pasienter som bør screenes på trombofili

Akutt trombose (Prøvene tas **før** oppstart av behandling)

Tidligere trombose

Tung familieanamnese (mor, far, søster eller bror spontan VTE før fylte 50 år)

Kvinner med alvorlig tidlig vekstrestriksjon og/eller tidlig preeklampsi kan vurderes for screening av ervervet trombofili

Prøvene tas fortrinnsvis **før** graviditet, 2 sett med minst 3 mnd. Mellomrom.

Hvilke prøver skal tas?

Arvelig trombofili: Antitrombin (fall fysiologisk i svangerskap)

Protein C

Protein S (fall fysiologisk i svangerskap)

Faktor V_{Leiden}

Prothrombin_{G20210A} genmutasjon.

Ervervet trombofili: lupus antikoagulant

Anti-kardiolipin antistoff IgG, IgM

anti-beta 2 glykoprotein I IgG, IgM

Appendix I. Risikofaktorer for VT i svangerskap og postpartum

Risikofaktorer	Oddsratio (OR)
Arvelig trombofili	
FVL mutasjon homozygot	80
AT mangel	16
Protein C mangel	7
Protein S mangel	5
FVL mutasjon heterozygot	4 - 5
Protrombin genmutasjon	3 - 4
Tidligere trombose	24
Antifosfolipid antistoffsyndrom	16
SLE	8
Malign sykdom	2 - 9
Immobilisering (> 7 dager sengeleie)	7
Hjertesykdom	7
Blodtransfusjon	7
Postpartum infeksjon	4 - 6
Familieanamnese	5
Dehydrering	5
Blødning > 1000 ml	4
IVF behandling	4
Alvorlig preeklampsi	3
Keisersnitt akutt	3
Adipositas (BMI >30 kg/m ²) pregravid	2 - 5
P-piller	3
Flerling	3
Røyking (>= 10/daglig)	2

Keisersnitt planlagt	2
Inflammatorisk tarmsykdom	2
Hyperemesis	2
Store varicer	2
Alder > 35 år	1,3
Ovarielt hyperstimuleringssyndrom (OHSS)	
Nefrotisk syndrom	
Myeloproliferativ sykdom (trombocyteni/polycytemia vera)	
Husk: kombinasjon av risikofaktorer kan gi ekstra risiko	