

Graviditet medfører øget risiko for venøs tromboemboli

Anita Sylvest Andersen¹, Thomas Bergholt², Jannie Dalby Salvig³ & Anne-Mette Hvas⁴

STATUSARTIKEL

1) Gynækologisk Obstetriske Afdeling, Hvidovre Hospital
 2) Obstetriske Klinik, Rigshospitalet
 3) Afdelingen for Kvindesygdomme og Fødsler, Aarhus Universitetshospital
 4) Klinisk Biokemisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger
 2015;177:V06150557

Venøs tromboemboli (VTE) er en af de hyppigste årsager til maternel morbiditet og mortalitet i den vestlige verden på trods af muligheden for at forebygge og behandle lidelsen [1]. Hos kvinder i den fertile alder er mere end halvdelen af VTE'er relateret til graviditet [2]. Om end den absolutte risiko er lav med en hyppighed på 1-2 pr. 1.000 graviditeter, er risikoen ca. fem gange større hos gravide end hos ikkegravide [3]. Forekomsten af VTE er fordelt med ca. halvdelen af tilfældene under graviditet og halvdelen post partum [4]. Ante partum opstår mere end halvdelen af alle VTE-tilfælde i løbet af første og andet trimester, hvorfor evt. profylakse bør påbegyndes ved erkendt graviditet [4]. Identifikation af risikogravide og påbegyndelse af profylakse er essentiel, ligesom tidlig diagnosticering af VTE er afgørende for at nedsætte risikoen for progression og alvorlige senfølger. Således angives risikoen for udvikling af posttrombotisk syndrom efter DVT til at være 42%, og risikoen for udvikling af pulmonal hypertension efter lungemboli angives til at være ca. 4% [5].

Den graviditetsinducerede hyperkoagulabilitet er den væsentligste årsag til den øgede risiko for VTE under graviditet og er formentlig udviklet for at beskytte mod blødning i forbindelse med fødsel og abort. Biokemisk ses en øget koncentration af prokoagulerende faktorer som koagulationsfaktor VII, VIII og X, von Willebrand-faktor, fibrinogen samt nedsat fibrinolyse. Disse ændringer accentueres op til terminen og normaliseres først seks uger post partum [6]. De øvrige aspekter af Virchows triade er ligeledes accentuerede med venøs stase udløst af mekanisk obstruktion fra den voksende livmoder og en formodet østrogen-/progesteronmedieret vasodilaterende effekt [7]. Ydermere øger traumer i forbindelse med fødslen ri-

sikoen for VTE post partum. Diagnosticering af VTE under en graviditet vanskeliggøres af de fysiologiske forandringer, der påvirker den kliniske præsentation af symptomer, og de ændringer, der ses i niveauet af fibrin-D-dimer under en graviditet [8]. Samtidig medfører de billeddiagnostiske procedurer en risiko for teratogenicitet og onkogenicitet for både den gravide og det ufødte barn, ligesom farmakoterapi kan vanskeliggøres af en graviditet.

I **Tabel 1** gives et overblik over nedenstående gennemgang.

RISIKOFAKTORER

De risikofaktorer, der er for VTE hos ikkegravide, gør sig også gældende hos gravide. Risikoen for VTE stiger således med stigende alder, hvor maternel alder over 35 år medfører en ca. 30% øget risiko for VTE [9]. *Body mass index* > 30 kg/m² øger risikoen med en justeret oddsratio op til 5,3, ligesom rygning er en risikofaktor med stigende risiko ved stigende tobaksforbrug [10]. Tilsvarende giver medicinsk komorbiditet [11] og alvorlig trombofili [12] en øget trombose- og tromboemboliserisiko.

Tidligere VTE er i sig selv en risikofaktor for VTE under en graviditet [13]. Gravide kvinder, der tidligere har haft VTE, kan inddeles i grupper med forskellig risikoprofil, kvinder der har haft: 1) flere tilfælde af VTE og 2) et tidligere tilfælde af VTE, der var: a) uprovokeret, b) provokeret af kendte udløsende årsager såsom kirurgi, flyveture over fire timer, traume og immobilisering eller c) østrogenprovokeret (p-piller og graviditet). Uprovokeret VTE er formentlig forbundet med højere recidivrisiko end VTE med kendt årsag [13]. Kvinder med tidligere VTE og førstegradsslægtning, der har haft trombose, betragtes som højrisikogravide, idet den familiære ophobning anses for at afspejle en endnu ukendt arvelig trombofili- og tromboemboliserisiko [14]. Kvinder, der har haft flere tilfælde af VTE, vil ofte være i vedvarende antikoagulerende behandling. Risikoen for recidiv i forbindelse med en graviditet er markant, og tromboseprofylakse under graviditeten og post partum anbefales hos gravide, som har haft recidiverende VTE [15].

Derudover er der flere graviditetsspecifikke risikofaktorer for VTE såsom flerfoldsgraviditet, hyperemese, præeklamsi, post partum-blødning, udtalt dehydrering og infektion [14]. Forløsnings ved elektivt sectio er associeret med en fordobling af risikoen for VTE i forhold til risikoen ved vaginal fødsel [16], mens forløsnings-

FAKTABOKS

- ▶ Risikoen for venøs tromboembolisk sygdom er markant øget under hele graviditeten og seks uger post partum.
- ▶ Risikovurdering for venøs tromboembolisk sygdom bør foretages hos alle kvinder tidligt i graviditeten, løbende under graviditeten og umiddelbart efter fødslen.
- ▶ Ved indikation for medikamentel tromboseprofylakse anbefales lavmolekylært heparin fra erkendt graviditet til seks uger post partum.
- ▶ Ved klinisk mistanke om venøs tromboembolisk sygdom iværksættes behandling med lavmolekylært heparin straks, da forsinket behandling eller manglende diagnosticering og behandling øger risikoen for progression af tromboemboliserisiko og alvorlige senfølger.

TABEL 1

Samlede anbefalinger.

Risikovurdering

Alle kvinder bør tidligt i graviditeten risikovurderes for VTE
Risikovurderingen foretages løbende under graviditeten og umiddelbart efter fødslen

Tromboseprofylakse

Nonmedikamentel VTE-profylakse består af kompressionsstrømper, fysisk aktivitet og optimal hydrering

For kvinder i antikoagulerende ante partum-behandling anbefales en individuel plan for pausering, genoptagelse og varighed af behandlingen
Ved indikation for medikamentel tromboseprofylakse anbefales LMH fra erkendt graviditet til 6 uger post partum

Kvinder med tidligere VTE og trombose hos førstegradsslægtning betragtes som højrisikogravide

Tromboseprofylakse anbefales ikke til raske gravide, hvis eneste risikofaktor er heterozygoti for faktor V_{Leiden} eller for faktor II (protrombin 20210A)-varianten

Udredning

Anvendelse af fibrin-D-dimer under graviditet er uafklaret

Ved klinisk mistanke om DVT og negativ Doppler-UL-undersøgelse anbefales UL-undersøgelse gentaget efter 1 uge

Behandling

Ved stærk klinisk mistanke om VTE bør LMH-behandling startes inden yderligere diagnostik foretages

LMH er førstevalgspræparat til gravide

Anti-faktor Xa anvendes ikke rutinemæssigt til monitorering af LMH-behandling under graviditet

K-vitaminantagonister anvendes kun på særlig indikation hos gravide, men passerer kun i beskednen grad over i modermælk og kan udmærket anvendes post partum

Patienter med nydiagnosticeret DVT anbefales brug af kompressionsstrømper i op til 2 år

Specielle obstetriske problemstillinger

Igangsætning af fødslen alene på baggrund af den antikoagulerende behandling anbefales ikke

LMH kontraindicerer ikke neuroaksial blokade, når anbefalet tidsinterval overholdes

I forbindelse med kirurgiske indgreb under graviditet anbefales postoperativ LMH og brug af kompressionsstrømper til fuld mobilisering
ASA og/eller LMH til forebyggelse af placentamedierede komplikationer anbefales generelt ikke

ASA = acetylsalicylsyre; DVT = dyb venøs trombose; LMH = lavmolekylært heparin; UL = ultralyd; VTE = venøs tromboemboli.

ning ved akut sectio yderligere øger risikoen til ca. det firedobbelte i forhold til ved vaginal fødsel [10]. Der er en markant øget risiko for VTE med en justeret oddsratio på 7,1 ved immobilisering under graviditeten [10]. Ved immobilisering og/eller hospitalsindlæggelse under en graviditet gives der lavmolekylært heparin (LMH) profylaktisk efter sædvanlige retningslinjer. Behandlingen seponeres ved fuld mobilisering. Ligeledes opfattes flyrejser af mere end fire timers varighed som en risikofaktor [17].

Kvinder med mekanisk hjerteklap har betydeligt øget risiko for at få trombose ved den mekaniske klap

TABEL 2

Anbefalet tromboseprofylakse til gravide afhængig af risiko for tromboembolisk sygdom under graviditet og post partum.

Risikogrupper	Profylakse	
	ante partum	post partum
<i>Høj risiko</i>		
1 tilfælde med tidligere VTE og familær tromboseanamnese (førstegradsslægtning) Eller ingen kendt udløsende årsag til trombosen ^a Eller østrogenrelateret trombose (p-piller eller graviditet) Recidiverende VTE Alvorlig trombofili: Antitrombinmangel Homozygot for faktor V _{Leiden} Homozygot for faktor II (G20210A) Dobbelt heterozygoti Antifosfolipidsyndrom	LMH fra erkendt graviditet	LMH + kompressionsstrømper 6 uger post partum
<i>Intermediær risiko</i>		
1 tilfælde med tidligere VTE med kendt udløsende årsag ^a Protein S- eller C-mangel Persisterende antifosfolipidantistoffer <i>uden</i> nuværende eller tidligere klinisk manifestation ^b Medicinsk grundsygdom f.eks. systemisk lupus erythematosus, cancer, behandlingskrævende inflammatorisk tarmsygdom, nefrotisk syndrom eller seglcelleanæmi Prægravid-BMI > 40 kg/m ²	LMH kan overvejes Profylaktisk LMH ved: Flyveture > 4 t. Kirurgi Traumer	< 3 risikofaktorer anført under »let øget risiko«: LMH + kompressionsstrømper til mobilisering ≥ 3 risikofaktorer anført under »let øget risiko«: LMH + kompressionsstrømper 6 uger post partum
<i>Let øget risiko</i>		
Familær tromboseanamnese (førstegradsslægtning) Heterozygoti for faktor V _{Leiden} eller faktor II (protrombin)-variant Alder > 35 år Prægravid-BMI > 30 kg/m ² Paritet ≥ 3 Systemisk infektion Dehydrering, hyperemese In vitro-fertiliseringsbehandling Flerfoldsgraviditet Svær præeklampsi Akut sectio Fødsel varende over 24 t. Post partum-blødning > 1 l eller blodtransfusion	LMH anbefales ikke ≥ 4 risikofaktorer: LMH kan overvejes	3 risikofaktorer: LMH + kompressionsstrømper 1 uge post partum ≥ 4 risikofaktorer: LMH 6 uger post partum overvejes

BMI = *body mass index*; LMH = lavmolekylært heparin.

a) Kirurgi, flyveture > 4 t., traume, immobilisering.

b) Trombose, habituel abort, anden- eller tredjetrimesters fosterdød, præmatur fødsel og/eller medicinsk grundsygdom.

og for systemisk tromboembolisk sygdom, og denne patientgruppe er derfor i vedvarende antikoagulationsbehandling. Både den øgede tromboerisiko og antikoagulationsbehandlingen er en særlig udfordring under en graviditet, og behandlingen foregår på højtspecialiserede centre i et tværfagligt samarbejde mellem obstetrikere og kardiolog. Med hensyn til heparin-bridging ved operative indgreb hos denne patientgruppe henvises til Dansk Selskab for Trombose og Hæmostases bridging-app: <http://dsth.dk/bridging/>.

Indikationerne for tromboseprofylakse under en graviditet og post partum fremgår af **Tabel 2**.

Venøs tromboemboli er en af de hyppigste årsager til maternel morbiditet og mortalitet i den vestlige verden.



UDREDNING AF VENØS TROMBOEMBOLISK SYGDOM

Symptomer på dyb venøs trombose (DVT) minder meget om de almindeligt forekommende graviditetsgener, hvilket øger risikoen for mistolkning og dermed forsinket diagnosticering og start på behandling. Op til 90% af DVT'er hos gravide er lokaliseret i venstre underekstremitet på grund af kompression af den venstre vena iliaca [3]. Hos gravide ses tromben hyppigt centralt i de iliofemorale vener [2], hvilket formodes at øge risikoen for komplicerende lungeemboli. Risikoen for lungeemboli angives at være størst post partum [2, 3] formentligt udløst af skader på bækkenets kar og den pludselige stigning i kardialt output og tilbageløb fra vena cava inferior umiddelbart efter fødslen. Andre mere sjældne former for VTE er cerebral venetrombose, som hyppigst ses post partum, og venøs trombose i venstre vena jugularis interna, som kasuistisk er beskrevet i relation til in vitro-fertiliseringsbehandling og ovarielet hyperstimulationssyndrom.

Da symptomerne på VTE er mere uspecifikke hos gravide end hos ikkegravide, bekræftes diagnosen kun hos 10% af de gravide, der bliver henvist pga. klinisk mistanke om DVT, i modsætning til hos 25% af de ikkegravide [18]. Anvendelse af fibrin-D-dimer i diagnostikken af VTE er uafklaret og udfordres af, at gravide generelt har højere fibrin-D-dimerniveau end ikkegravide [8]. Ved klinisk mistanke om VTE skal der straks iværksættes behandling, da forsinket behandling eller manglende diagnostik og behandling øger risikoen for progression af trombosedannelsen og alvorlige senfølger [11, 14]. Kompressionsultralydskanning med Doppler er i dag den foretrukne billeddiagnostiske modalitet [19]. MR-skanning anvendes, men er ikke er valideret hos gravide [20]. Ved klinisk mistanke om DVT og negativt resultat af Doppler-ultralydskanning anbefales undersøgelsen gentaget efter en uge. Ultralydskanning med Doppler af underekstremiteterne bør også foretages med henblik på at afklare asymptomatisk DVT som årsag til lungeemboli. Omvendt kan lungeemboli indirekte bekræftes ved de kliniske sympto-

mer og diagnosticeret DVT, og mere strålebelastende billeddiagnostiske modaliteter kan derved undgås. Diagnosen lungeemboli bekræftes bedst ved spiral-CT eller ved lungeperfusions- og ventilationsskintigrافي.

RISICI VED BILLEDDIAGNOSTISKE UNDERSØGELSER

Ultralydskanning med Doppler og MR-skanning er ikke associeret med strålemæssige eller fysiske risici [11, 21]. Derimod udgør både CT og lungeperfusions- og ventilationsskintigrافي en strålemæssig risiko, om end med forskellig risiko for mor og foster. CT med fremstilling af lungevenerne med kontrast giver en helkropsstråledosis for moderen på 4-18 mSV, og livstidsrisikoen for at få brystkræft øges med 14% [22], mens cancerrisikoen for barnet i de 15 første leveår estimeres til at være mindre end en ud af 1.000.000 [23]. Ved lungeperfusions- og ventilationsskintigrافي ansås den materielle helkropsstråledosis til at være 1-2,5 mSV, hvilket er 15-25% af stråledosisen ved CT [22]. Omvendt estimeres cancerrisikoen for barnet i de første 15 leveår til at være en ud af 280.000, altså en fire gange større risiko end ved CT [23].

PROFYLAKSE OG BEHANDLING

Kompressionsstrømper, fysisk aktivitet og optimal hydrering er centrale elementer i nonmedikamentel VTE-profylakse. Knælange graderede kompressionsstrømper anbefales, da komplians forventes at være større end ved hofte lange kompressionsstrømper, og der ikke er evidens for en forskel [24]. Antitrombotisk behandling under graviditet eller post partum er primært farmakologisk med LMH og/eller kompressionsstrømper. Den forebyggende behandling bør iværksættes ud fra en individuel risikovurdering tidligt i graviditeten og i relation til fødslen. LMH er førstevalgsspræparat til gravide. Risikoen for blødningskomplikationer er dosisafhængig, men sjælden. Yderst sjældne bivirkninger er heparininduceret trombocytopeni og osteoporose, der desuden er afhængig af dosis og behandlingsvarighed. LMH passerer ikke placenta og udskilles ikke i modermælk, og er derfor sikker i forhold til fosteret/barnet [25].

Fertile kvinder, der er i antikoagulansbehandling, bør være orienteret om den føtale risiko ved behandling med K-vitaminantagonister og omstilling til LMH ved erkendt graviditet. For kvinder, der er i antikoagulansbehandling med LMH under graviditeten, skal der foreligge en individuel plan for pausering og genoptagelse af behandlingen i forbindelse med fødslen samt varighed af behandling post partum. Ved diagnosticeret VTE fortsættes behandling med LMH 3-6 mdr., afhængigt af risikovurdering og behandlingsrespons, dog som minimum resten af graviditeten og seks uger post partum. Behandlingen kan med fordel gives som to daglige doser i ugerne op til fødselstidspunktet. Ved

planlagt fødsel bør behandlingen pauseres 12-24 timer før forventet fødsel afhængig af dosis, ligesom behandlingen pauseres ved spontan vandafgang eller veer. Behandlingen genoptages 2-4 timer efter fødslen, forudsat at der er god hæmostase, og fortsættes til og med seks uger post partum. Kvinden kan efter fødslen overgå til K-vitaminantagonister ved behov for længe-revarende behandling. Hvis behandlingen planlægges seponeret seks uger post partum, vil det dog oftest være mere fordelagtigt for kvinden at fortsætte behandlingen med LMH. Efter DVT anbefales brug af kompressionsstrømper i op til to år for at reducere risikoen for posttrombotisk syndrom.

Risikoen for epiduralt eller spinalt hæmatom er øget hos patienter, der er i antikoagulationsbehandling, men ses meget sjældent hos obstetriske patienter [26]. Behandling med LMH kontraindicerer ikke neuroaksial blokade, når de anbefalede tidsgrænser overholdes. Ved dosering med profylaktiske doser kan spinalanalgesi/epiduralkateter anlægges minimum ti timer efter den sidste LMH-dosis. Ved terapeutisk dosering af LMH kan spinalanalgesi/epiduralkateter anlægges minimum 20 timer efter sidste LMH-dosis. LMH-behandling kan genoptages 2-4 timer efter fjernelse af epiduralkateteret [27].

Akut trombolysesebehandling

Effekten og sikkerheden ved trombolysesebehandling under en graviditet f.eks. pga. stor lungeemboli eller akut stroke er uafklaret, og pga. stor bekymring for den materielle og føtale blødningsrisiko må denne behandling kun gives efter meget nøje overvejelse og med største forsigtighed.

KIRURGI UNDER EN GRAVIDITET

I forbindelse med kirurgiske indgreb under en graviditet anbefales postoperativ tromboseprofylakse med LMH og kompressionsstrømper. LMH-behandling påbegyndes 2-4 timer efter afslutning af kirurgi/fjernelse af epiduralkateter og doseres herefter \times 1 dagligt. Afhængigt af indgrebets karakter kan behandlingen seponeres ved fuld mobilisering eller udskrivelse af patienten.

SÆRLIGE OBSTETRISKE PROBLEMER

Placentamedierede graviditetskomplikationer som gentagne spontane aborter, placentaløsning, intrauterin væksthæmning, fosterdød og præeklamsi tilskrives ofte placentainsufficiens. På trods af, at der findes ekstensiv om end inkonsistent litteratur på området, er der ikke afklaring om brug af acetylsalicylsyre (ASA) og/eller LMH i disse situationer [28], og der er ikke evidens for behandling af kvinder med kendt trombofili og høj risiko for placentamedierede komplikationer [29]. Behandling med LMH hos denne patientgruppe betrag-

tes derfor som eksperimentel. For kvinder, der har antifosfolipidsyndrom og tidligere har haft spontane aborter, er der dog evidens for en risikoreduktion ved behandling med LMH + lavdosis-ASA (75 mg \times 1 dagligt) fra erkendt graviditet [30], ligesom kvinder, der tidligere har haft svær præeklamsi, eller hvis foster har *intrauterine growth restriction*, anbefales lavdosis-ASA fra graviditetsuge 8 + 0. Der er ikke belæg for igangsætning af fødslen alene på grund af antikoagulationsbehandling, og der er kun sjældent indikation alene pga. risikoen for VTE. For at sikre sufficient antikoagulationsbehandling i hele graviditetsforløbet foretrækkes det at afvente spontan fødsel i modsætning til et igangsættelsesforløb, der oftest strækker sig over flere dage med deraf følgende risiko for insufficient antitrombotisk behandling på et tidspunkt, hvor kvinden qua den fremskredne graviditet har øget tromboseisiko. Ved indikation for elektivt sectio fastsættes dette tidsmæssigt i henhold til afdelingens sædvanlige retningslinjer.

Denne artikel er udarbejdet på baggrund af rapporten »Tromboembolisk sygdom under graviditet og post partum – risikovurdering, profylakse og behandling« (2014), som Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase samt Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi har udarbejdet i fællesskab (www.dsth.dk/pdf/Rapporter_retningslinjer/03_GRAVID.pdf?e=2589360/7542775).

SUMMARY

Anita Sylvest Andersen, Thomas Bergholt,

Jannie Dalby Salvig & Anne-Mette Hvas:

Pregnancy predispose to higher incidence of venous thromboembolism

Ugeskr Læger 2015;177:V06150557

Venous thromboembolism (VTE) is a major cause of maternal morbidity and mortality despite the possibility to prevent and treat the disorder. The hypercoagulability of normal pregnancy predispose to an approximately six-fold higher incidence of VTE in pregnancy. Identification of risk pregnancies and start of prophylaxis is essential, as is early diagnosis of VTE to prevent progression and pulmonary embolism. For anticoagulant treatment and prophylaxis in pregnancy, low molecular weight heparin is the drug of choice and prophylaxis, if indicated, should initiate as soon as pregnancy is confirmed.

KORRESPONDANCE: Anita Sylvest Andersen. E-mail: asan@regionh.dk

ANTAGET: 20. oktober 2015

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 30. november 2015

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper G et al. Saving mothers' lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. *BJOG* 2011;118(suppl 1):1-203.
2. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR et al. Pregnancy, the postpar-

- tum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost* 2008;6:632-7.
3. Heit JA, Kobbervig CE, James AH et al. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med* 2005;143:697-706.
 4. Blanco-Molina A, Trujillo-Santos J, Criado J et al. Venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2007;97:186-90.
 5. Skuterud Wik H, Jacobsen AF, Sandset PM. Long-term outcome after pregnancy-related venous thrombosis. *Thromb Res* 2015;135(suppl 1):S1-S4.
 6. Hellgren M. Hemostasis during normal pregnancy and puerperium. *Semin Thromb Hemost* 2003;29:125-30.
 7. Sattar N, Greer IA, Rumley A et al. A longitudinal study of the relationships between haemostatic, lipid, and oestradiol changes during normal human pregnancy. *Thromb Haemost* 1999;81:71-5.
 8. Szecsi PB, Jørgensen M, Klajnbard A et al. Haemostatic reference intervals in pregnancy. *Thromb Haemost* 2010;103:718-27.
 9. Simpson EL, Lawrenson RA, Nightingale AL et al. Venous thromboembolism in pregnancy and the puerperium: incidence and additional risk factors from a London perinatal database. *BJOG* 2001;108:56-60.
 10. Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM. Ante- and postnatal risk factors of venous thrombosis: a hospital-based case-control study. *J Thromb Haemost* 2008;6:905-12.
 11. Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium. Green-top guideline no 37. London: Royal College of Obstetrics and Gynaecologists United Kingdom, 2009.
 12. Robertson L, Wu O, Langhorne P et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol* 2006;132:171-96.
 13. De Stefano V, Martinelli I, Rossi E et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in pregnancy and puerperium without antithrombotic prophylaxis. *Br J Haematol* 2006;135:386-91.
 14. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(suppl 2):e691S-e736S.
 15. Pabinger I, Grafenhofer H, Kaider A et al. Risk of pregnancy-associated recurrent venous thromboembolism in women with a history of venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2005;3:949-54.
 16. Jacobsen AF, Drolsum A, Klow NE et al. Deep vein thrombosis after elective cesarean section. *Thromb Res* 2004;113:283-8.
 17. Cannegieter SC, Rosendaal FR. Pregnancy and travel-related thromboembolism. *Thromb Res* 2013;131:55-8.
 18. Bates SM, Greer IA, Pabinger I et al. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, 8th ed. *Chest* 2008;133(suppl 6):844S-886S.
 19. Kearon C, Julian JA, Newman TE et al. Noninvasive diagnosis of deep venous thrombosis. McMaster Diagnostic Imaging Practice Guidelines Initiative. *Ann Intern Med* 1998;128:663-77.
 20. Fraser DG, Moody AR, Morgan PS et al. Diagnosis of lower-limb deep venous thrombosis: a prospective blinded study of magnetic resonance direct thrombus imaging. *Ann Intern Med* 2002;136:89-98.
 21. Wieseler KM, Bhargava P, Kanal KM et al. Imaging in pregnant patients: examination appropriateness. *Radiographics* 2010;30:1215-29, 1230-3.
 22. Leung AN, Bull TM, Jaeschke R et al. American Thoracic Society documents: an official American Thoracic Society/Society of Thoracic Radiology Clinical Practice Guideline - evaluation of suspected pulmonary embolism in pregnancy. *Radiology* 2012;262:635-46.
 23. Cook JV, Kyriou J. Radiation from CT and perfusion scanning in pregnancy. *BMJ* 2005;331:350.
 24. Loomba RS, Arora RR, Chandrasekar S et al. Thigh-length versus knee-length compression stockings for deep vein thrombosis prophylaxis in the inpatient setting. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2012;23:168-71.
 25. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood* 2005;106:401-7.
 26. Ruppen W, Derry S, McQuay H et al. Incidence of epidural hematoma, infection, and neurologic injury in obstetric patients with epidural analgesia/anesthesia. *Anesthesiology* 2006;105:394-9.
 27. Breivik H, Bang U, Jalonen J et al. Nordic guidelines for neuraxial blocks in disturbed haemostasis from the Scandinavian Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010;54:16-41.
 28. Dodd JM, McLeod A, Windrim RC et al. Antithrombotic therapy for improving maternal or infant health outcomes in women considered at risk of placental dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;7:CD006780.
 29. Rodger MA, Hague WM, Kingdom J et al. Antepartum dalteparin versus no antepartum dalteparin for the prevention of pregnancy complications in pregnant women with thrombophilia (TIPPS): a multinational open-label randomised trial. *Lancet* 2014;384:1673-83.
 30. Empson M, Lassere M, Craig J et al. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2:CD002859.