

# Trombose, antikoagulasjon og svangerskap

Anne Flem Jacobsen [uxafia@ous-hf.no](mailto:uxafia@ous-hf.no)

Per Morten Sandset [p.m.sandset@admin.uio.no](mailto:p.m.sandset@admin.uio.no)

Anders Dahm [aeadahm@gmail.com](mailto:aeadahm@gmail.com)

Sun Chen [chen.sun@helse-bergen.no](mailto:chen.sun@helse-bergen.no)

Karianne Sagberg [Karianne.Sagberg@ahus.no](mailto:Karianne.Sagberg@ahus.no)

## Anbefalinger

Vi *anbefaler* behandling med vektjustert terapeutisk dose lavmolekylært heparin (LMVH) for akutt trombose i svangerskapet (I-II)

Vi *foreslår ikke* rutinemessig monitorering av heparineffekt med anti faktor Xa ved akutt behandling eller profylakse (III)

Vi *foreslår* at antenatal profylakse startes i første trimester (IV)

Vi *foreslår* profylakse hele svangerskapet for de fleste med tidligere VT (III)

Vi *foreslår* profylakse 6 uker postpartum for alle med tidligere venøs trombose (III)

Vi *foreslår ikke* profylakse for gravide med heterozygot faktor V Leiden (FVL) eller protrombin genmutasjon eller Protein C eller S mangel uten familieanamnese (IV)

Vi *foreslår* profylakse 6 uker postpartum for gravide med heterozygot FVL eller protrombin genmutasjon eller Protein C eller S mangel og familieanamnese (III-IV)

## Søkestrategi

Pyramidesøk Mc Master plus, Up to date, PubMed, Cochrane Database, American Society of Hematology (ASH), Royal College of Obstetricians & Gynecologists (RCOG). Vitenskapelig dokumentasjon er mangelfull og det er ingen store randomiserte kontrollerte studier. Anbefalingene bygger i stor grad på observasjonsstudier og kase-kontrollstudier i tillegg til internasjonale retningslinjer (ASH, RCOG) indirekte dokumentasjon fra annen kirurgisk virksomhet og klinisk erfaring.

**Søkeord for app versjonen:** trombose, venøs trombose, dyp vene trombose, DVT, bekkenvenetrombose, lungeemboli, LE, sinusvenetrombose, ovarialvenetrombose, LMVH, arteriell trombose, TIA

## Definisjon

**Venøs trombose (VT)** - samlebegrep for blodpropp som oppstår i venøse kar (DVT, LE osv) DVT (dyp venetrombose) blodpropp i dype vener, hyppigst i underekstremitet LE (lungeembolisme) blodpropp i lungearterie som "emboliserer" fra perifer vene

## Epidemiologi

VT forekommer i 1/1000 svangerskap(1). Fatal LE er fortsatt en av de viktigste årsakene til maternell død 1,3/100.000 i Norge 2005-2010(2). 80-90 % av DVT i svangerskapet er venstresidig. Ca. 70 % av DVT i svangerskapet er proksimale (over kneet og opp i bekkenet).

VT forekommer i alle tre trimester, men er absolutt hyppigst første 6 uker postpartum(1). Det er en lett økt risiko også fra uke 6-12(3).

Residiv i svangerskapet ved tidligere VT: 2-11 % (avhengig av utløsende årsak, risikofaktorer og trombofilstatus)(4, 5). 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(6).

## Akutt VT

### Diagnostikk

Klinisk mistanke om DVT/LE skal verifiseres med objektive metoder (IV).

### Dyp venetrombose (DVT)

Kan være uspesifikk og utypisk, mistolkes ofte som bekkenløsningsmerter.

1. Ultralyd-doppler av underekstremitetene er gullstandard. Hvis undersøkelsen ikke er konklusiv, men klinisk mistanke er sterk, kan man behandle pasienten en uke og gjenta undersøkelsen
2. Alternativt MR eller CT bekken

### Lungeembolisme (LE)(7, 8)

Klinikken kan være uspesifikk og utypisk. Mange gravide har lett dyspné og takykardi som følge av svangerskapet. Man bør være obs på akutt endring av symptomer.

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 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 perfusjonsscintigrafi eller CT LE protokoll

**Ekko :** Transtorakal ekkokardiografi kan påvise dilatert høyre ventrikel (uttrykk for pulmonal hypertensjon) som er en viktig prognostisk markør.

**Stråle eksponering:** Både CT LE og perfusjonsscintigrafi gir lave og omtrent like stråledoser til fosteret (0,1-0,6 mSv). Man antar at dette ikke er skadelig for fosteret. Største forskjellen er stråledose til mamma: (CT 10-70 mSv vs 0,3-1,2 mSv). Teoretiske beregninger gir en 14 % økt livstidsrisiko for brystkreft for kvinner < 40 år eksponert for CT LE. Derfor anbefaler de fleste internasjonale retningslinjer røntgen thorax og perfusjonsscintigrafi før CT.

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

**Ovarialvenetrombose:** MR i svangerskapet, CT med kontrast postpartum (behandlingstid 6-12 uker (IV))

**D-dimer.** Kan brukes som et supplement ved diagnostikk, men kan være forhøyet allerede fra 1. trimester. Normal D-dimer har høy negativ prediktiv verdi.

**Blodprøver for øvrig:** arteriell blodgass, Hb, trombocytter, CRP, hvite, fibrinogen, INR, APTT, kreatinin.

## Risikofaktorer (9-11)

Tabell 1

Ervervede	Arvelige
Tidligere trombose (OR 24) Antifosfolipid antistoffsyndrom (OR 16) Ovarielt hyperstimuleringsyndrom (OHSS, 2,2-6,3 %) Immobilisering (> 7 dager sengeleie) (OR 7) Hjertesykdom (OR 7) Hjertesykdom (OR 7) Blodtransfusjon (OR 7) Postpartuminfeksjon (OR 6) Familieanamnese (OR 5) (1.gr.slektning) se trombofili Dehydrering (OR 5) Blødning > 1000 ml (OR 4) Alvorlig preeklampsi (OR 3) Malign sykdom Adipositas (BMI >30 kg/m <sup>2</sup> ) pregravid (OR 3-5) Store varicer Nefrotisk syndrom Myeloproliferativ sykdom (trombocytemi/polycytemia vera) Inflammatorisk tarmsykdom Alder > 35 år (OR 1,3) Røyking (OR 2) Keisersnitt planlagt (OR 2) Keisersnitt akutt (OR 4)	Antitrombinmangel Protein C-mangel Protein S-mangel Faktor V <sub>Leiden</sub> mutasjon Prothrombingen <sub>G20210A</sub> mutasjon

<b>Husk:</b> kombinasjon av risikofaktorer kan gi ekstra risiko	
---	--

## Behandling (8)

### Antepartum

- Vi *anbefaler* behandling med vektjustert terapeutisk dose subkutan LMVH (I-II) (tabell 2)
- Vi *anbefaler* full terapeutisk dose hele svangerskapet og minimum seks uker postpartum (II)
- Hvis VT tett opp mot termin eller postpartum foreslår vi total behandlingstid på 3-6 måneder (avhengig av lokalisasjon og utbredelse) (II-IV)
- Vi *foreslår* dosering med fulldose LMVH x 1 eller 2 daglig (valgfritt) (IV)
- Vi foreslår behandling av overfladisk tromboflebitt med profylakse eller intermediær dose LMVH hele svangerskapet og 6 uker postpartum (III-IV) (12)

**Monitorering (8)** av heparineffekt med anti-faktor Xa-måling er generelt ikke indisert ved vanlig akutt behandling eller ved profylakse (III). Aktuelt kun hos selekterte pasienter (f.eks. svært over- eller undervektige, kvinner med nyresvikt, mekanisk hjerteventil eller andre alvorlige indremedisinske sykdommer). Man skal da tilstrebe et terapeutisk nivå 0,5-1,2 IU/ml (i prøve tatt 3-4 timer etter subkutan injeksjon).

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

**Trombolysebehandling er ikke anbefalt i graviditet**, men kan være aktuelt på vital indikasjon ved alvorlig LE(13) (III) og ved ventiltrombose hos pasient med mekanisk hjerteklaff. I tillegg kan kateterbasert trombolyse 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) (14).

### Fødsel

Seponer LMVH ved aktiv fødsel. Epidural/spinal *anbefales* 10 timer etter siste profylaksedose og 24 timer etter siste behandlingsdose. Tilpasses evt. lokale anestesi-retningslinjer. Hvis Remifentanyl er tilgjengelig som smertelindring kan dette brukes. Hvis behandlingsdoser; vurder induksjon ved termin. Siste dose settes da 24 timer før induksjon, EDA kan settes tidlig og hvis det trekker ut i tid kan man gi en eller to profylaksedoser under induksjon. Første dose ca seks timer postpartum, avhengig av blødning, epidural og tromboserisiko (IV).

## Postpartum

Ved langvarig behandling postpartum (> 6 uker) *anbefales* overgang til warfarin med INR-mål 2,5 (2,0-3,0). Warfarin er trygt ved amming (IV).

De nye perorale antikoagulantia er *ikke anbefalt* hvis kvinnen ammer pga. usikker overgang til morsmelk (IV)(14, 15)

Tabell 2

Medikament	Profylakse dose	Intermediær dose	Behandlingsdose
Dalteparin (Fragmin®) >90 kg	5000 IE x 1 7500 IE x 1	10.000 IE x 1 evt 5000 IE x 2	110 IE/kg x 2 * evt 200 IE/kg x 1*
Enoxaparin (Klexane®) >90 kg	40 mg x 1 60 mg x 1	80 mg x 1 Evt 40 mg x 2	1 mg/kg x 2 * evt 2 mg/kg x 1

\*angitt maksdose bør ikke overskrides (hos adipøse kvinner)

## Tromboseprofylakse i graviditet og postpartum(8, 16)

Profylakse *anbefales* startet i 1. trimester og kontinueres til seks uker postpartum.

Dosering se tabell 2.

## Pasient som står på livslang antikoagulasjon DOAK eller Warfarin

Ved påvist graviditet direkte overgang til LMVH i behandlingsdose (evt intermediærdose avhengig av tidligere anamnese. Konf hematolog evt kardiolog)

## Pasient med tidligere gjennomgått VT(8)

Tabell 3

Årsak til tidligere trombose	Antepartum profylakse hele svangerskapet	Postpartumprofylakse 6 uker	Dokumentasjon
P-piller eller i relasjon til svangerskapet, idiopatisk eller kjent trombofili	+	+	III-IV
Kjent utløsende årsak ( kirurgi eller traume) og ingen trombofili	-	+	III-IV
Antitrombinmangel og livslang antikoagulasjon	+	+	III-IV

Høy profylaksedose, evt. 75% behandlingsdose LMVH

Behandlingsdose LMVH, oftest reinnstilling på warfarin, DOAK er ikke anbefalt

Pasient uten tidligere gjennomgått VT men med trombofili(8, 17)

Tabell 4

Trombofili	Antepartum	Postpartum	Dokumentasjon/ anbefaling
Faktor V Leiden (FVL), homozygot	+	+	III-IV (svak)
FVL, heterozygot, <b>med</b> familieanamnese*	-	+	III (svak) vurderer tilleggs risiko,
FVL, het <b>uten</b> fam anamnese*	-	-	IV (svak) vurderer tilleggs risiko
Protrombin genmutasjon, homozygot	+	+	IV (svak)
Protrombin genmutasjon, heterozygot, <b>med</b> fam anamnese*	-	+	III (svak) vurderer tilleggs risiko
Protrombin genmutasjon, heterozygot, <b>uten</b> fam anamnese*	-	-	IV (svak) vurderer tilleggs risiko
FVL, heterozygot + Protrombin genmutasjon, heterozygot	+	+	III-IV
Antitrombinmangel	+	+	III-IV (svak) (ASH deler inn i m/u familieanamnese)
Protein S og C mangel <b>uten</b> familie anamnese*	-	-	III-IV (svak) vurderer tilleggsrisiko
Protein S og C mangel <b>med</b> familie anamnese*	-	+	III-IV (svak) vurderer tilleggsrisiko

\*Familie anamnese, førstegrads slektning med venøs trombose før fylte 50 år

**Profylakse ved Antifosfolipid syndrom (APS)-** ervervet trombofili (18, 19)

Definisjon: Positiv lupus antikoagulant og/eller anti-beta2 glykoprotein-1 antistoff og/eller antikardiolipin antistoff målt x 2 (minst 12 ukers mellomrom) og uheldige svangerskapsutfall (habituell abort eller IUFD eller uttalt IUGR der placentære trombotiske forandringer er sannsynlig årsak) eller maternell arteriell trombose eller VT. Diagnosen styrkes når flere tester er positiv (f eks trippelpositivitet).

Profylakse: Vi anbefaler acetylsalisylsyre (Albyl E<sup>®</sup>) 75 mg + subkutant LMVH fra påvist svangerskap til forløsning(17) (II). Albyl E kan seponeres 3-4 uker før termin for å redusere blødningsrisiko. Ved tidligere arteriell eller venøs trombose kontinueres LMVH hele svangerskapet og 6-12 uker etter fødsel. Hvis ikke tidligere trombose, anbefales antikoagulasjon 6 uker postpartum (III).

### **Profylakse ved langvarig sengeleie(9)**

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

### **Oppfølging av svangerskapet/pasientinformasjon (IV)**

Ved profylakse foreslås en konsultasjon tidlig i svangerskapet med opplæring av injeksjon og grundig informasjon om virkning og bivirkning, samt info om fødsel og dosering av LMVH rundt forløsning(se under). Man kan også tilby en konsultasjon i 3. trimester hvis man har kapasitet for planlegging og informasjon om antikoagulasjon i forbindelse med fødsel og postpartum, bør tilpasses lokale prosedyrer for anestesi. Fragminprofylakse for maternell tromboserisiko alene er ikke indikasjon for oppfølging av svangerskap i spesialist helsetjenester, men APS blir annerledes pga økt risiko for uheldige svangerskapsutfall (se kapittel om reumatiske sykdommer i svangerskapet). **lenke**

Ved behandling foreslås oppfølging av gynekolog 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.

Induksjon ved termin kan vurderes.

### **Profylakse etter keisersnitt(17)**

**Se kapittel om keisersnitt: lenke**

Elektivt keisersnitt hos lavrisiko pasienter < 1 % risiko for VT anbefales ikke medikamentell profylakse, bare tidlig mobilisering (II). (Antatt risiko for VT ved elektivt keisersnitt uten tilleggs risiko 0,5 %, se for øvrig tabell 1).

Keisersnitt med moderat til høy risiko > 1 % (en eller flere risikofaktorer, se tabell 1) foreslås medikamentell profylakse til fullt mobilisert pasient. Hvis stor blødningsrisiko foreslås kompresjonsstrømper vurdert de første dagene i stedet.

Keisersnitt med svært høy risiko (flere tilleggsfaktorer) anbefales forlenget profylakse i inntil seks uker.

Preparat: Fragmin 5000 IE, Klexane 40 mg settes 6 timer etter avsluttet inngrep.  
(Cut-off for profylakse er satt til ca 1 % risiko).

### **Gravide som vurderes screenet for trombofili**

Gravide med familieanamnese (mor, far, søster eller bror med VT før fylte 50 år) og spørsmål om ante- eller postpartum-profylakse. Kvinner med alvorlig tidlig vekstrestriksjon og/eller tidlig preeklampsi kan vurderes for screening av APS.

### **Hvilke prøver anbefales?**

Arvelig trombofili: Antitrombin, Protein C, Protein S (ofte fysiologisk fall i svangerskapet, bør kontrolleres 3 måneder etter fødsel) Faktor V Leiden, ProthrombinG20210A genmutasjon.

Ervervet trombofili: Antifosfolipidantistoffer (APS: lupus antikoagulant, anti-kardiolipin-antistoff, anti-beta 2 glykoprotein I)

### **Bivirkning av LMV**

LMVH 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(20). Residivfrekvens 1,9 % (20)

Let økt risiko for osteoporose < 0,1 % ved profylaksedoser, 1 % ved behandlings doser. Ved ufraksjonert heparin er risikoen noe høyere 2 % (21).

Allergiske hudreaksjoner kan forekomme, prøv da å skifte til annet merke. Hvis ikke dette går kan evt fondaparinax (Arixtra<sup>®</sup>) forsøkes

HIT (heparinindusert trombocytopeni) er svært sjelden, men trombocytter bør sjekkes før oppstart LMVH heparin

### **Posttrombotisk syndrom-PTS etter DVT (22)**

42 % får lett PTS og 7 % får alvorlig PTS etter DVT. Langvarig bruk (2 år) av kompresjonsstrømper har lett men ikke signifikant forebyggende effekt(23).

### **Mekanisk hjerteventil (18)**

Hyperlenke til prosedyren hjertesykdom og graviditet *lenke*

Dette er pasienter som vanligvis står på livslang antikoagulasjonsbehandling. De har relativt stor risiko for ventiltrombose og/eller cerebrale embolier i svangerskapet. Behandlingen krever multidisiplinær tilnærming i et samarbeid mellom fødselslege, kardiolog, koagulasjonseksperter og anestesileger.

Behandling: Vektjustert behandlingsdose med LMVH administrert to ganger daglig fra påvist graviditet og hele svangerskapet ut. Behandlingen anbefales monitorert ved måling av anti-faktor Xa aktivitet (IV).

Ved særlig høy tromboserisiko kan man vurdere oral antikoagulantia i form av Warfarin deler av svangerskapet, se kapittel hjertesykdom og graviditet/fødsel

### **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<sup>®</sup>), foreslås ASA 75 mg hele svangerskapet. ASA postpartum hvis livslang behandling er anbefalt (IV). ASA behøver ikke seponeres før fødsel med mindre det kombineres med LMVH, men må tilpasses lokale anestesiretninglinjer.

### **Referanser**

1. Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM. Incidence and risk patterns of venous thromboembolism in pregnancy and puerperium--a register-based case-control study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2008;198(2):233.e1-7.
2. Vangen S, Ellingsen L, Andersgaard AB, Jacobsen AF, Lorentzen B, Nyflot LT, et al. Maternal deaths in Norway 2005-2009. *Tidsskrift for den Norske lægeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny række*. 2014;134(8):836-9.
3. Kamel H, Navi BB, Sriram N, Hovsepian DA, Devereux RB, Elkind MS. Risk of a thrombotic event after the 6-week postpartum period. *The New England journal of medicine*. 2014;370(14):1307-15.
4. Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Gent M, Hirsh J, Burrows R, Kearon C, et al. Safety of withholding heparin in pregnant women with a history of venous thromboembolism. Recurrence of Clot in This Pregnancy Study Group. *The New England journal of medicine*. 2000;343(20):1439-44.
5. Pabinger I, Grafenhofer H, Kyrle PA, Quehenberger P, Mannhalter C, Lechner K, et al. Temporary increase in the risk for recurrence during pregnancy in women with a history of venous thromboembolism. *Blood*. 2002;100(3):1060-2.
6. Greer IA. Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues. *Lancet (London, England)*. 1999;353(9160):1258-65.
7. van Mens TE, Scheres LJJ, de Jong PG, Leeftang MMG, Nijkeuter M, Middeldorp S. Imaging for the exclusion of pulmonary embolism in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017(1).
8. Bates SM, Rajasekhar A, Middeldorp S, McLintock C, Rodger MA, James AH, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood advances*. 2018;2(22):3317-59.
9. Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM. Ante- and postnatal risk factors of venous thrombosis: a hospital-based case-control study. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2008;6(6):905-12.
10. James AH, Jamison MG, Brancazio LR, Myers ER. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2006;194(5):1311-5.

11. Sennstrom M, Rova K, Hellgren M, Hjertberg R, Nord E, Thurn L, et al. Thromboembolism and in vitro fertilization - a systematic review. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*. 2017;96(9):1045-52.
12. Di Nisio M, Wichers IM, Middeldorp S. Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2018;2:Cd004982.
13. Martillotti G, Boehlen F, Robert-Ebadi H, Jastrow N, Righini M, Blondon M. Treatment options for severe pulmonary embolism during pregnancy and the postpartum period: a systematic review. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2017;15(10):1942-50.
14. Cohen H, Arachchillage D, Middeldorp S, Beyer-Westendorf J, Abdul-Kadir R. Management of direct oral anticoagulants in women of childbearing potential: guidance from the SSC of the ISTH: reply. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2017;15(1):195-7.
15. Wiesen MH, Blaich C, Muller C, Streichert T, Pfister R, Michels G. The Direct Factor Xa Inhibitor Rivaroxaban Passes Into Human Breast Milk. *Chest*. 2016;150(1):e1-4.
16. Bain E, Wilson A, Tooher R, Gates S, Davis LJ, Middleton P. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014(2):Cd001689.
17. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e691S-e736S.
18. Nelson-Piercy C, MacCallum P, Mackillop L. Thrombosis and Embolism during pregnancy and puerperium, Reducing the Risk, Green Top Guideline 37a RCOG web page2015 [updated 05/2018. 3:[Available from: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg37a/>].
19. Uthman I, Noureldine MHA, Ruiz-Irastorza G, Khamashta M. Management of antiphospholipid syndrome. *Annals of the rheumatic diseases*. 2019;78(2):155-61.
20. Romualdi E, Dentali F, Rancan E, Squizzato A, Steidl L, Middeldorp S, et al. Anticoagulant therapy for venous thromboembolism during pregnancy: a systematic review and a meta-analysis of the literature. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2013;11(2):270-81.
21. Tooher R, Gates S, Dowswell T, Davis LJ. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010(5):Cd001689.
22. Wik HS, Jacobsen AF, Sandvik L, Sandset PM. Prevalence and predictors for post-thrombotic syndrome 3 to 16 years after pregnancy-related venous thrombosis: a population-based, cross-sectional, case-control study. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2012;10(5):840-7.
23. Appelen D, van Loo E, Prins MH, Neumann MH, Kolbach DN. Compression therapy for prevention of post-thrombotic syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017;9:Cd004174.