

DIAGNOSTIEK, BEHANDELING EN PREVENTIE VAN VENEUZE TROMBO-EMBOLIE IN ZWAN

Versie 1.0

Discipline
Verantwoording

Monodisciplinair
NVOG

Omschrijving van het probleem

Longembolieën zijn een belangrijke oorzaak van maternale sterfte in de westerse wereld.¹ Dit percentage kan gereduceerd worden door bij zwangere vrouwen met een klinische verdenking op longembolie (PE) of diepe veneuze trombose (DVT) de diagnose op tijd aan te tonen en adequaat te behandelen. Daarnaast kan gerichte profylaxe van VTE (veneuze trombo-embolie) bij vrouwen met een verhoogd risico de maternale mortaliteit en morbiditeit doen verminderen.

Analyse van de beschikbare kennis

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

Definities

Diepe veneuze trombose: partiële of complete afsluiting van de diepe veneuze vaten van het been en/of bekken door een trombus.

Longembolie: partiële of complete afsluiting van een longarterie door een embolus.

Veneuze trombo-embolie (VTE): diepe veneuze trombose of longembolie, dan wel een combinatie.

Trombofilie: een verhoogde neiging tot het ontwikkelen van VTE (erfelijk en/of verworven) (tabel 1 en 2).

Tabel 1. Geschat relatief risico op een eerste episode van VTE bij personen met een trombofiliefactor vergeleken met personen zonder deze defecten [1] ⁽²⁸⁾

trombofiliefactor	geschat relatief risico	referenties
antitrombinedeficiëntie	8-10	(36;37)
proteïne C-deficiëntie	7-10	(36;37)
proteïne S-deficiëntie	8-10	(36;37)
factor V Leiden/APC resistentie, heterozygoot	3-7	(38;39)
factor V Leiden, homozygoot	14*-80	(40, 41)
protrombine 20210A mutatie, heterozygoot	3	(42)
protrombine 20210A mutatie, homozygoot	onbekend	
gecombineerd factor V Leiden en protrombine 20210A mutatie	ca. 7*	(41)
verhoogd FVIII:c (dosis-afhankelijk)	2-11	(43, 44)
milde hyperhomocysteinemie (nuchter - na methioninebelasting)	2,5-2,6	(45)
anticardiolipine-antistoffen (totaal - hoge titers)	1,6-3,2	(46,47)
lupus-anticoagulans	11	(46,47)
verhoogd FIX:c	2-3	(48)
verhoogd FXI:c (>90 th percentile)	2	(49)

[1] verkregen uit familie en patiënt-controleonderzoeken

* OR t.o.v. dragers van alleen factor V Leiden, 3,9 (1,7-8,8) (homozygoot FVL) en 1,5 (0,5-4,3) (protrombinemutatie) ⁽³⁷⁾

Tabel 2. Geschat relatief risico op een recidief-episode van VTE bij personen met een trombofiliefactor vergeleken met personen met een eerdere VTE zonder deze defecten# ⁽⁶⁾

trombofiliefactor	geschatte odd's ratio	referenties
antitrombine, proteïne C-, of proteïne S-deficiëntie	2,5	(50-53)
factor V Leiden-mutatie	1,4*	(54-60)

protrombine 20210A-mutatie	1,4*	(54;55;61-63)
verhoogde spiegels FVIII:c	6-11	(44;64;65)
milde hyperhomocysteinemie	2,6-3,1	(66;67)
anticardiolipine-antistoffen	2-9	(68-70)

verkregen uit familie en patiënt-controleonderzoeken

* gepooled met Mantel-Haenszel-methode

De incidentie van VTE in de zwangerschap wordt geschat op 0,5 tot 3 per 1000 zwangeren en kraamvrouwen.^{2,3,4,5} Het VTE-risico is in elk trimester even hoog; ongeveer 90% van de zwangerschapsgerelateerde veneuze tromboses komt in het linker been voor.^{6,7} Vrouwen met een voorgeschiedenis van VTE en/of pre-existente trombofilieafwijkingen hebben een verhoogd risico tijdens zwangerschap en kraambed.

De mogelijkheden van medicamenteuze behandeling en preventie van veneuze trombo-embolie worden in de zwangerschap en in het kraambed beïnvloed door de kans op teratogeniciteit en foetotoxiciteit en het risico op bloedingen.

Bij de afweging van therapie moet behalve met de bovengenoemde risicogroepen ook rekening worden gehouden met de familieanamnese van patiënte en bijkomende bekende risicofactoren (immobilisatie, chirurgie, groot trauma, adipositas).

Diagnostiek

Het is belangrijk om goede diagnostiek te doen; bij twijfel is behandeling geïndiceerd. Voor de onderdelen klinische beslisregels, D-dimeerbepaling, echo/doppler, ioniserende straling, flebografie en pulmonalisangiografie, perfusie/ventilatiescan en ct-scan wordt hier per onderdeel ingegaan op de implicaties van zwangerschap.

D-dimeer

Bij gezonde zwangeren zijn D-dimeer-plasmaspiegels hoger dan de plasmaspiegels bij gezonde controles buiten de zwangerschap.^{8,9,10} Er is dan ook geen plaats voor D-dimeerbepalingen in de diagnostiek van diepe veneuze trombose en longembolie tijdens de zwangerschap en in de kraamperiode.

Echografie

Compressie-ultrasonografie (CUS) kan in de zwangerschap gebruikt worden. Bij klinische verdenking op diepe veneuze trombose kan een abnormale CUS op dezelfde wijze worden geïnterpreteerd als buiten de zwangerschap. Een normale CUS sluit met name in de zwangerschap een VTE niet uit, omdat een geïsoleerde trombose in de vena iliaca bij zwangeren vaker voorkomt dan bij niet-zwangeren en trombi in dat gebied moeilijker zijn vast te stellen met CUS⁷ (figuur 1). Technisch kan het door de grote uterus, met name in het derde trimester van de zwangerschap, lastiger zijn het onderzoek uit te voeren en te interpreteren.

Ioniserende straling en contrastmiddelen

Doses van 10 mSv of meer worden met de gebruikelijke en in de CBO-consensus¹ beschreven VTE-diagnostiek niet gehaald. De aandoening waarvoor onderzoek nodig is, is vrijwel altijd een veel groter risico dan het onderzoek zelf. Er is een verwaarloosbaar klein risico bij procedures van <1 mSv. De geschatte maximale geabsorbeerde doses voor de foetus (met afdekken van het abdomen door loodschort) zijn samengevat in tabel 3.

Tabel 3. Geschatte maximale geabsorbeerde doses voor de foetus (met afdekken abdomen door loodschort) (Nijkeuter et al./ICRP)

onderzoek	maximale dosis (mSv)
X-thorax (voor-/achterwaarts + dwars)	< 0,01

perfusiescintigrafie (99 mTc MAA, 40 MBq)	0,2
ventilatiescintigrafie (99 mTc aerosol)	0,3
single-detector spiraal-CT	0,06
multi-detector spiraal-CT	0,013
flebografie (unilateraal)	< 0,5
pulmonale angiografie (via a. brachialis)	<0,5
pulmonale angiografie (via a. femoralis)	3,74

Het gebruik van wateroplosbare jodiumhoudende contrastmiddelen, waarbij het vrije jodium de placenta kan passeren, is acceptabel bij een harde indicatie voor het onderzoek. De neonatale schildklierfunctie dient wel te worden gecontroleerd; dit gebeurt bij pasgeborenen via de hielprik.

Flebografie/angiografie

Er zijn geen onderzoeken beschikbaar over flebografie en angiografie specifiek in de zwangerschap. De indicatie ervoor is dezelfde als buiten de zwangerschap; er is geen reden om er vanwege de ioniserende straling en contrastmiddelen geen gebruik van te maken ([zie aldaar](#)). In het tweede en derde trimester van de zwangerschap zou vaatcompressie door een grote uterus interpretatieproblemen kunnen veroorzaken bij flebografie, maar als daar door houdingsverandering rekening mee wordt gehouden hoeft dat geen probleem te zijn. Voor pulmonalisangiografie geldt dat de a. brachialis als toegangsroute de voorkeur verdient. Ook voor angiografie geldt dat het risico van inaccurate diagnostiek door het achterwege laten ervan, terwijl er wel een indicatie voor is, groter is dan het risico van expositie aan ioniserende straling.

Perfusiescintigrafie

Er zijn geen prospectieve onderzoeken die het gebruik van perfusiescintigrafie bij verdenking op longembolie in de zwangerschap beschrijven. Uit een retrospectief onderzoek bleek dat het percentage high probability-scans bij zwangeren met de klinische verdenking longembolie met 1,8% zeer laag is (buiten de zwangerschap 10%); een niet-conclusieve scan had een percentage van 24,7% en een normale scan 73,5% (buiten de zwangerschap ongeveer 33%).¹¹ Net als bij flebografie en pulmonalisangiografie zijn er geen redenen om aan te nemen dat perfusie-/ventilatiescans in de zwangerschap anders beoordeeld zouden moeten worden dan erbuiten. Ook hier geldt dat er wellicht interpretatieproblemen zouden kunnen zijn door een grote uterus, bijvoorbeeld door diafragmahoogstand. Er is geen reden om in de zwangerschap een andere afweging te maken voor een diagnostische strategie dan daarbuiten. Er wordt wel geadviseerd om bij zwangeren een lagere dosering van het radiofarmacon te gebruiken en langer te scannen. Het is de vraag of het nadeel van de langere scantijd juist in de zwangerschap wel opweegt tegen het voordeel van een lager gedoseerd radiofarmacon, dat toch al een uiterst geringe stralenbelasting geeft.

Spiraal-CT/multi-detector-CT

Er zijn vrijwel geen gegevens over het gebruik van spiraal-CT/MDCT in de zwangerschap. Het gebruik bij zwangeren wordt in sommige reviews zelfs afgeraden, overigens zonder een ander argument dan gebrek aan gegevens over veiligheid.¹² Net als bij flebografie, pulmonalis-angiografie en perfusie-/ventilatiescan zijn er ook hier weer geen redenen om aan te nemen dat een CT-scan in de zwangerschap anders beoordeeld zouden moeten worden dan erbuiten. De berekende stralingsdosis voor CT is geen reden om in de zwangerschap een andere diagnostische strategie te kiezen dan daarbuiten. Een CT-scan kan gecombineerd worden met een angiografie (CT-angio) van de longarteriën (figuur 1).

Magnetische resonantie

Angiografie, perfusie en ventilatie met MRI zijn technieken die nog in ontwikkeling zijn voor de diagnostiek van longembolie.¹³ Juist in de zwangerschap zouden ze een goed alternatief kunnen vormen voor technieken waarbij ioniserende straling nodig is. MRI is reeds op grote schaal gebruikt tijdens zwangerschap en kan, voor zover nu bekend, veilig worden gebruikt. Dat het eerste trimester wel eens als contra-indicatie wordt beschouwd berust niet op aangetoonde schadelijke effecten, maar op de algemene terughoudendheid bij diagnostiek en/of medicatie juist in de fase van organogenese. In een tijd waarin patiënten na counseling steeds vaker expliciet aangeven bepaald onderzoek al dan niet te willen, zou MRI juist bij zwangeren een waardevol alternatief kunnen gaan vormen.

Klik [hier](#) voor figuur 1; stroomdiagram met betrekking tot de diagnostiek van DVT (A) en longembolie (B).

Behandeling van VTE tijdens zwangerschap en kraambed

De literatuur over de behandeling in de zwangerschap is zeer beperkt en vaak geëxtrapoleerd van niet-zwangeren. Voor behandeling van veneuze trombo-embolie gaat de voorkeur uit naar laagmoleculairgewicht-heparine (LMWH) ([tabel 1](#)).^{14,15,16} Bij de behandeling met vitamine K-antagonisten (VKA), zoals Sintrommitis en Marcoumar dient men rekening te houden met teratogeniciteit en foetotoxiciteit en het risico op maternale en foetale bloedingen tijdens de zwangerschap.¹⁷ De (antistollings-)behandeling van vrouwen met mechanische hartklep(pen) valt niet onder deze richtlijn.

Laagmoleculair-gewichtheparine (LMWH)

Verschillende reviews en caseseries tonen aan dat LMWH veilig toegediend kunnen worden tijdens de zwangerschap.^{18,19,20,21} Ongefractioneerde heparine en LMWH kunnen de placenta niet passeren. Gezien het gebruikersgemak gaat voor de behandeling van VTE de voorkeur, net als buiten de zwangerschap, uit naar subcutaan toegediende LMWH. Omdat formeel bewijs ontbreekt voor een betere therapeutische instelling van de antistolling, wordt de dosering van LMWH in de zwangerschap een- tot tweemaal daags (afhankelijk van het soort LMWH) geadviseerd, gebaseerd op het actuele gewicht zoals weergegeven in tabel 4.^{14,21} Vrouwen die bij aanvang een gewicht van minder dan 75 kg hebben wordt geadviseerd bij een gewichtstoename tot boven de 75 kg de dosering nadroparine eenmalig aan te passen of voor Clexane en Fragmin te baseren op het actuele lichaamsgewicht. Er ontbreekt bewijs dat de meting van de anti-Xa/spiegel leidt tot een betere instelling. In verband met de (lage) kans op HIT wordt geadviseerd om het trombocytenaantal eenmalig te controleren zeven tot negen dagen na aanvang van de LMWH.

Tabel 4. Dosering LMWH

bij lichaamsgewicht > 75 kg: dosering zo nodig 1 keer aanpassen op actuele gewicht (> 75 kg), daarna niet meer □		
	profylactisch	therapeutisch
<i>nadroparine (Fraxiparine)</i>		
< 75 kg	2850 IE anti-Xa (= 0,3 ml) (1 dd) 's avonds	5700 IE anti-Xa (= 0,6 ml) (2 dd)
> 75 kg	3800 IE anti-Xa (= 0,4 ml) (1 dd) 's avonds	7600 IE anti-Xa (= 0,8 ml) (2 dd)
<i>nadroparine (Fraxodi)</i>		
< 75 kg	-	11.400 IE anti-Xa (= 0,6 ml) (1 dd)
> 75 kg	-	15.200 IE anti-Xa (= 0,8 ml) (1 dd)
<i>tinzaparine (Innohep)</i>		
≤ 60 kg	-	10.000 IE anti-Xa (= 0,5 ml) (1 dd)
61-80 kg	-	14.000 IE anti-Xa (= 0,7 ml) (1 dd)
>80 kg	-	18.000 IE anti-Xa (= 0,9 ml) (1 dd)
<i>Clexane (enoxaparine)</i>	20 mg (= 0,2 ml) 1 dd	1,5 mg/kg
<i>Fragmin (dalteparine)</i>	2500 IE (= 0,2 ml) (1 dd)	200 IE/kg max. 18.000 IE (1 dd) of

In het algemeen wordt geadviseerd de behandeling van VTE die is ontstaan tijdens de zwangerschap, gedurende zes maanden te continueren. Indien de trombose vroeg in de zwangerschap optreedt wordt de LMWH/behandeling gecontinueerd gedurende de gehele zwangerschap tot en met zes weken postpartum. Voor vrouwen met een verhoogd risico op bloedingen of osteoporose kan na een periode van drie maanden therapeutische dosering met een profylactische dosering LMWH gecontinueerd worden voor de resterende duur van de zwangerschap.¹⁴ Er zijn onvoldoende argumenten om de behandelduur aan te passen in geval van aanwezigheid van andere vormen van trombofilie; dit geldt ook voor homozygote of dubbel heterozygote protrombotische genmutaties. Bij een recidief-VTE tijdens de zwangerschap zal de antistollingsbehandeling veelal langdurig worden voortgezet.

Gebruik van anticoagulantia peripartum

Tijdens gebruik van hogere doses LMWH is er een verhoogd risico op peripartaal bloedverlies. Er bestaat geen evidence over de optimale peripartum-strategie, zodat aanbevelingen hierover gebaseerd zijn op ervaringen van deskundigen. Hierbij dient uiteraard het bloedingsrisico te worden ingeschat van eventuele ingrepen en het verloop van de partus, en afgewogen te worden tegen de risico's van onderbreking. Deze laatste zijn mede afhankelijk van de indicatie voor de tromboseprofylaxe. Volgens de richtlijn Anesthesie moet bij epidurale anesthesie het interval tussen de laatste toediening van therapeutische Fraxiparine of Fraxodi en het aanbrengen van een epidurale lijn meer dan 24 uur bedragen. Bij profylactische dosering is epidurale/spinale anesthesie 10-12 uur na de laatste gift mogelijk. Bij hoogrisicopatiënten (bijvoorbeeld een VTE < 2 weken) moet de LMWH in therapeutische dosering worden omgezet op therapeutische ongefractioneerde heparine, wat vervolgens vier tot zes uur voor de bevalling kan worden gestaakt. Onmiddellijk voor de ingreep wordt de APTT bepaald, die maximaal 1,5x de normale waarde mag bedragen, evenals het trombocytenaantal ($> 80 \cdot 10^9/l$). Voor het verwijderen van een epidurale kathether moet ten minste 10 uur tevoren geen LMWH in profylactische dosering gegeven zijn; de therapie kan ten minste twee uur na verwijdering van de katheter worden hervat.

Effecten van heparines op de moeder. Het risico op ernstig bloedverlies tijdens het gebruik van heparine is 2%, even hoog als bij niet-zwangeren die met anticoagulantia worden behandeld. Huidreacties (jeuk, pijn, infiltraatvorming) tijdens het gebruik van LMWH (dat subcutaan wordt gegeven) komen bij zwangeren frequent voor. Een Nederlandse cohortstudie rapporteerde een incidentie van 29% bij vrouwen die voornamelijk met therapeutische doseringen LMWH werden behandeld.²² In andere studies bij zwangere vrouwen wordt de incidentie van huidreacties veel lager geschat.²³

Heparine-geïnduceerde-trombocytopenie (HIT) is een zeldzame bijwerking door antistofvorming tegen een complex van heparine of LMWH met PF4 (plaatjesfactor 4) die gepaard kan gaan met zowel arteriële als veneuze trombose, en kan optreden bij langdurig gebruik van heparines.

De incidentie bij zwangere vrouwen die worden behandeld met LMWH wordt geschat op minder dan 0,1%. LMWH heeft een aanzienlijk lager risico op osteoporose dan heparine (ongefractioneerde heparine wordt niet meer gebruikt).

Ongefractioneerde heparine is een alternatief voor LMWH en passeert de placenta eveneens niet. Het is even effectief als LMWH maar heeft als nadelen een slecht voorspelbare dosisrespons waardoor er een noodzaak is tot frequente monitoring van APTT.¹⁸ Tevens is er ten opzichte van LMWH een verhoogde kans op osteoporose en HIT.²⁴

Vitamine K-antagonisten

Vitamine K-antagonisten (VKA, Marcoumar en Sintrommitis) worden bij voorkeur niet gebruikt bij de behandeling van VTE en zijn gecontra-indiceerd tussen de 6e en 16e zwangerschapsweek wegens mogelijke teratogene effecten. Bij vrouwen die reeds voor de zwangerschap VKA gebruiken en een zwangerschapswens hebben, dient fenprocoumon (Marcoumar) vanwege de halfwaardetijd te worden gewijzigd in acenocoumarol (Sintrommitis). Bij een positieve zwangerschapstest worden de VKA vervangen door therapeutisch LMWH tot de 16e week. Men gaat er dan van uit dat vitamine K-antagonisten geen teratogene effecten hebben in de eerste weken en dat de patiënte bij het uitblijven van de verwachte menstruatie direct een zwangerschapstest verricht.¹⁴ Na de 16e week kan de LMWH gedurende de gehele zwangerschap worden voortgezet of kunnen eventueel VKA worden toegediend tot de 36e week. Vanaf de

36e week moet weer therapeutisch LMWH gegeven worden vanwege het risico van bloedingen bij het kind tijdens de partus.

Effecten van anticoagulantia op het (ongeboren) kind. De twee potentiële foetale complicaties van anticoagulantia therapie door de zwangere zijn teratogeniciteit en bloedingen. UFH (ongefractioneerde heparine en LMWH) passeren de placenta niet, dus zijn teratogene of foetale complicaties uitgesloten. Een uteroplacentaire bloeding kan theoretisch wel optreden. Coumarinederivaten passeren de placenta en kunnen een karakteristieke embryopathie veroorzaken (coumarine-embryopathie). Deze treedt vrijwel zeker uitsluitend op bij blootstelling tussen de 6e en 9e week van de zwangerschap en bestaat uit neushypoplasie en botafwijkingen.¹⁴ Gedurende de gehele zwangerschap is het gebruik van VKA geassocieerd met zelden optredende afwijkingen van het centraal zenuwstelsel en foetale bloedingen.²⁵

Over de veiligheid van coumarine in de rest van de zwangerschap bestaat dus enige onzekerheid. Recent werd in het Nederlandse LEPEC-onderzoek gevonden dat blootstelling aan coumarine tijdens de zwangerschap niet leidt tot grote afwijkingen.

Het geeft echter wel een groter risico op een lagere intelligentie en op lichte neurologische stoornissen of onhandige motoriek bij kinderen in de basisschoolleeftijd, ook na blootstelling buiten het eerste trimester van de zwangerschap.²⁶ CZS-afwijkingen zijn zelden beschreven. Coumarinederivaten kunnen ook bij de foetus bloedingen veroorzaken.

Anticoagulantia bij vrouwen die borstvoeding geven

Heparine, coumarinederivaten en LMWH worden niet uitgescheiden in de borstvoeding. Borstvoeding kan derhalve tijdens gebruik van deze middelen veilig gegeven worden.¹⁴ Voor het kind is de bij borstvoeding gebruikelijke profylactische dosering vitamine K voldoende.

Overwegingen. Bedacht dient te worden dat formele registratie voor het gebruik van laagmoleculairgewicht-heparine in de zwangerschap ontbreekt. Desondanks wordt de voorkeur gegeven voor LMWH boven ongefractioneerde heparine wegens effectiviteit en gebruiksvriendelijkheid. Bij een aantal vrouwen treden lokale subcutane infiltraten op de toedieningsplaatsen van LMWH op. Omzetting naar andere LMWH kan dan aangewezen zijn.

Preventie van VTE tijdens zwangerschap en kraambed

Welke zwangere vrouwen hebben een verhoogd risico op VTE tijdens de zwan

1. Draagsters van een trombofilie defect zonder VTE in de voorgeschiedenis hebben een verhoogd risico op VTE tijdens de zwangerschap en het kraambed. De absolute risico's van VTE gerelateerd aan anamnese, zwangerschap en kraambed worden samengevat in tabel 5. Het is belangrijk om de reden van testen te kennen,²⁷ alsmede de familiegeschiedenis voor VTE (tabel 5).

<Tabel 5 en 6>

Tabel 5. Geschatte absolute incidentie van VTE tijdens zwangerschap en kraambed zonder tromboseprofylaxe bij asymptomatische vrouwen zonder voorgeschiedenis van VTE (incidentie per zwangerschap)

trombofiliedefect	incidentie tijdens de zwangerschap (%)	postpartum (%)	zwangerschap + postpartum* (%)	referenties
onbekend				
gezonde populatie	0,01-0,1	0,06-0,16 0,11-1,8 postpartum na sectio caesaria		(71-73)
met belaste familieanamnese voor VTE	geen gegevens	geen gegevens	0,79	(32)
factor V Leiden heterozygoot				

	gezonde populatie	geen gegevens	geen gegevens	1,1	(32)
	met belaste familieanamnese voor VTE	0,4-0,8	1,7		(39;74;75)
factor V Leiden homozygoot					
	gezonde populatie	geen gegevens	geen gegevens	0,0	(32)
	met belaste familieanamnese voor VTE	4,3-8,3	0,0-11,8		(75-78)
protrombine 20210A-mutatie					
	met belaste familieanamnese voor VTE	0,5	1,9		(74;79)
antitrombinedeficiëntie					
	met belaste familieanamnese voor VTE	3,0-14,0	0,0-28,2		(80;81)
proteïne C-deficiëntie					
	met belaste familieanamnese voor VTE	1,7-4,1	0,0-17,7		(80;81)
proteïne S-deficiëntie					
	met belaste familieanamnese voor VTE	0,0	6,6-17,2		(80;81)
combinatie heterozygote factor V Leiden- en protrombinemutatie					
	met belaste familieanamnese voor VTE	0,0	4,0-7,1		(75;78)
verhoogd FVIII:c (>150%)					
	met belaste familieanamnese voor VTE	0,3	1,0		(82)
milde hyperhomocysteinemie					
	met belaste familieanamnese voor VTE	0,0	0,5		(83)
antifosfolipidensyndroom		geen gegevens	geen gegevens	geen gegevens	
verhoogd FIX:c, FXI:c,		geen gegevens	geen gegevens	geen gegevens	

* wordt alleen vermeld indien gegevens per zwangerschap en postpartum apart niet voorhanden zijn.

Tabel 6. Geschatte absolute incidentie van VTE tijdens zwangerschap en kraambed bij vrouwen met VTE in VG al dan niet met trombofilie

referentie	trombofiliedefect	studieopzet en cohortgrootte	incidentie per zwangerschap (%) [95%-BI]	onderzochte uitkomst	setting	opmerking
Brill-Edwards 2000 ⁽²⁹⁾	geen trombofilie n=100; diverse trombofilie n=25	prospectief cohort n=125; wel profylaxe postpartum	2,40 tijdens de zwangerschap [0,82-6,82] 2,46 postpartum [0,84-6,98]	objectief bevestigde recidief VTE	vrouwen met 1 VTE in de VG en < 20 weken zwanger; internationaal multi-center onderzoek 1994-1998	*bekende trombofilie geëxcludeerd 96 vrouwen waarvan 2 trombofilie
Brill-Edwards 2000 ²⁹	diverse w.o. combinaties*	subgroep analyse van prospectief cohort n=25; wel profylaxe postpartum	8,00 tijdens de zwangerschap [2,22-24,97] 8,70 postpartum [2,42-26,80]	objectief bevestigde recidief-VTE	vrouwen met 1 VTE in de VG en < 20 weken zwanger; internationaal multicenter-onderzoek 1994-1998	*bekende trombofilie geëxcludeerd 95 vrouwen waarvan 2 trombofilie
Simioni 2001 ⁽⁸⁴⁾	diverse w.o. homozygoot factor V Leiden	retrospectief cohort n=23; n zwangerschappen= 28;	21,43 tijdens de zwangerschap [10,21-39,54]	objectief bevestigde recidief-VTE	vrouwelijke patiënten en familieleden met erfelijke trombofilie en	

		geen data over profylaxe postpartum	4,55 postpartum [0,81-21,80]		tenminste 1 episode van VTE en daaropvolgende zwangerschap in Italië 1990-2000	
Pabinger 2005 ⁽³⁰⁾	diverse (62%/101 geteste vrouwen tenminste 1 defect)	retrospectief cohort n=109; n zwangerschappen=197	4,06 tijdens de zwangerschap [2,07-7,81]	objectief bevestigde recidief VTE	vrouwen met VG van VTE bekend in trombose verwijskliniek voor analyse trombofilie in Oostenrijk 1985-1998	inclusief afgebroke zwangers miskrame IUVD *n= zwangers eindigend levendgeb zonder pp profylaxe
			6,67 postpartum [2,88-14,68]			

2. Vrouwen met een voorgeschiedenis van VTE, al dan niet met een trombofiliedefect. Sommige trombofiliedefecten zijn geassocieerd met een significant verhoogd risico op recidief-VTE (tabel 2).²⁸ Een voorgeschiedenis van VTE is een belangrijke risicofactor voor het krijgen van een recidief.

Het risico op recidief VTE tijdens de zwangerschap zonder tromboseprofylaxe bedroeg 2,4 (95%-BI 0,2-6,9) bij 125 vrouwen met een voorgeschiedenis van een eenmalige episode van VTE zonder bekende trombofilie bij inclusie in de studie.²⁹ In eerdere studies varieerde deze incidentie van 0 tot 13%.¹⁴ In een grote retrospectieve studie was het cumulatieve risico op recidief tijdens de zwangerschap hoger dan 6,2 (95%-BI 1,6-10,6).³⁰

3. Vrouwen met een belaste familiegeschiedenis voor VTE. Een sterk belaste familiegeschiedenis met ten minste 1 symptomatisch eerstegraads familielid is een risicofactor voor VTE,³¹ ook indien geen trombofiliedefect bij het familielid met VTE kan worden aangetoond. Het relatieve risico op VTE tijdens de zwangerschap bedroeg in een groot patiënt-controleonderzoek 8,5 (95%-BI 3,2-21,9). In een grote populatiestudie onder zwangeren bleek een positieve familiegeschiedenis (eerstegraads) voor VTE het risico 3,7 (0,4-32,1)-voudig te verhogen, en bleek het absolute risico op een zwangerschapsgelateerde VTE 0,8% te bedragen (1/126).³² De absolute risico's van VTE gerelateerd aan zwangerschap en kraambed bij een positieve familieanamnese worden samengevat in tabel 5.

4. Overige risicofactoren voor VTE tijdens de zwangerschap. Een voorgeschiedenis van oppervlakkige tromboflebitis is een risicofactor voor het krijgen van VTE tijdens de zwangerschap (odds ratio 3,7 (95%-BI 1,2-11,1)).³¹ Langdurig strikte bedrust is een risicofactor voor VTE tijdens zwangerschap. Aanwezigheid van bij herhaling vastgestelde antifosfolipiden-antistoffen bij patiënten met zwangerschapsgelateerde complicaties (herhaalde miskramen, ernstige foetale groeivertraging, foetale sterfte) (antifosfolipidensyndroom) is een risicofactor voor het krijgen van VTE tijdens of na de zwangerschap, hoewel geen schattingen aanwezig zijn van het risico¹⁴ (zie de richtlijn Antifosfolipidensyndroom en zwangerschap).

5. Obesitas is een risicofactor voor VTE; een Body Mass Index van > 29,0 kg/m² is geassocieerd met een 2-3-voudig verhoogd risico op longembolie en diepe veneuze trombose.^{33,34} De impact van obesitas was het grootst bij de jongere (jonger dan 40 jaar) patiënten (RR 5,2). Het is onbekend of er een interactie bestaat tussen obesitas en zwangerschap, of dat de risicostijgingen eenvoudig additief zijn.

6. Overige risicofactoren voor VTE tijdens kraambed. Het risico op VTE na sectio caesarea is hoger dan na vaginale partus. Na een spoedsectio is het risico op VTE hoger dan na primaire sectio.¹⁴ Additionele risicofactoren zoals eerdere VTE, bekende trombofilie, leeftijd > 35 jaar en adipositas vergroten dit risico.

Risicostratificatie

Deze gaat uit van de kans op VTE tijdens de zwangerschap. Zie tabel 7.

Tabel 7. Risicostratificatie

laag risico (0,5%-2%)	intermediair risico (2-5%)	hoog risico (> 5%)
asymptotische vrouwen met bekend dragerschap van heterozygote factor V Leiden, factor II (protrombine) mutatie, hoog factor VIII, milde hyperhomocysteinemie	asymptotische vrouwen met deficiënties van proteïne C, proteïne S	vrouwen met 1 eerdere episode van VTE en bekende erfelijke of verworven trombofilie, asymptotische vrouwen met deficiënties van antitrombine, gecombineerde of homozygote defecten
vrouwen met 1 eerdere episode van uitgelokte VTE tijdens immobilisatie, chirurgie, gips	vrouwen met 1 eerdere episode van idiopathische VTE of tijdens OAC, zwangerschap, kraambed	vrouwen met recidiverende episodes van VTE
	vrouwen met antifosfolipidensyndroom (zie <u>richtlijn APS</u>)	

Preventie VTE rondom de zwangerschap naar risicostratificatie

Neem de BMI, de wens van patiënte en de familieanamnese mee in de risicostratificatie. Geef voorlichting over symptomen van TVE en het risico op TVE.

Laag risico:

- antepartum: counselen, in principe 'watchfull waiting'
- postpartum: counselen, in principe geen profylaxe, tenzij persoonlijke voorgeschiedenis van VTE

Intermediair risico:

- antepartum: counselen, overweeg profylaxe
- postpartum: counselen, in principe profylaxe met LMWH

Hoog risico:

- antepartum: LMWH tijdens de gehele zwangerschap
- postpartum: doorgaan met LMWH of switchen naar coumarines

Zie tabel 8.

Tabel 8. Preventie

	zwangerschap	kraambed
proteïne C-, S-deficiëntie, FII-mutatie heterozygoot, FV Leiden-mutatie, heterozygoot		
- asymptomatisch	A	B
- symptomatisch	B	C
antitrombine, FII-mutatie homozygoot, FV Leiden-mutatie, homozygoot		
- asymptomatisch	B	B
- symptomatisch	B	C
FII en FV Leiden-mutatiecombinatie		
- asymptomatisch	B	B
- symptomatisch	B	C
hyperhomocysteinemie		
- asymptomatisch	A	B
- symptomatisch	B	C
VTE in VG zonder trombofilie		

- 1x VTE idiopatisch	B	B
- 1x VTE Immobilisatie/chir/gips	A	B
- 1x VTE tijdens pil	B	B
- 1x VTE in zwangerschap/kraambed	B	B
- ≥ 2 x VTE	C	C

Asymptotisch: geen VTE doorgemaakt

Symptotisch: VTE doorgemaakt

A In principe geen profylaxe; keuze afhankelijk van geschat risico op basis van soort trombofiele afwijkingen of combinatie van trombofiele defecten, familieanamnese, BMI, wens patiënte. Indien wel profylaxe, geen uitspraak over dosering.

B LMWH (overwegen) geen advies over dosering gegeven.

C Therapeutisch ontstollen.

Dosering en aard van anticoagulantia ter preventie van VTE tijdens de Z

Er zijn nauwelijks gecontroleerde interventiestudies voorhanden bij vrouwen met een verhoogd risico op VTE tijdens de zwangerschap.

De onderzoeken die zijn verricht zijn te klein om klinisch relevante uitkomsten te beoordelen.²⁵ Het gebrek aan evidence geldt ook voor de optimale dosering en aard van anticoagulantia in de postpartumperiode. Bij vrouwen met een voorgeschiedenis van VTE werd in een retrospectieve studie een even hoog risico op recidief-VTE postpartum gevonden indien een lage dosis LMWH werd gebruikt, ten opzichte van geen profylaxe.³⁰ Gebruik van vitamine K-antagonisten in het kraambed werd eveneens geregeld gecompliceerd door een recidief-VTE, maar hierbij was altijd sprake van onderbreken van de medicatie in verband met medische redenen.⁸ Voor aspirine als tromboseprofylaxe is in de zwangerschap geen plaats.³⁵

Conclusies

1. Bij zwangeren hebben D-dimeer-plasmaspiegels geen plaats in de diagnostiek/uitsluiting van diepe veneuze trombose en longembolie tijdens de zwangerschap en in de kraamperiode. (bewijskracht niveau 2)
2. Bij klinische verdenking op diepe veneuze trombose kan een abnormale CUS op dezelfde wijze worden geïnterpreteerd als buiten de zwangerschap. Een normale CUS sluit deze diagnose echter niet even betrouwbaar uit als buiten de zwangerschap, omdat een geïsoleerde trombose in de vena iliaca bij zwangeren vaker voorkomt dan bij niet-zwangeren en trombi in dat gebied moeilijker zijn vast te stellen met CUS. (bewijskracht niveau 4)
3. Perfusiescintigrafie, flebografie/angiografie en CT-(angio)scan vormen geen foetaal risico en kunnen bij verdenking op longembolie in de zwangerschap op dezelfde wijze worden ingezet als buiten de zwangerschap. Men moet het ingezette algoritme ook in de zwangerschap afmaken. Het percentage high probability-perfusiescans is bij zwangeren met klinische verdenking op longembolie zeer laag (ongeveer 1,8% versus 10% buiten de zwangerschap) en het percentage normale perfusiescans zeer hoog (ongeveer 73,5% versus 33% buiten de zwangerschap). (bewijskracht niveau 3)
4. Patiënten met objectief aangetoonde veneuze trombo-embolie in de zwangerschap dienen behandeld te worden met heparine, waarbij de voorkeur uitgaat naar LMWH in een een- tot tweemaal-daagse dosering. (bewijskracht niveau 1)
5. Vrouwen die worden behandeld voor VTE met LMWH dienen 24 uur voor de bevalling of (electieve) sectio caesarea de LMWH te staken. (bewijskracht niveau 1)
6. In de zwangerschap worden bij voorkeur geen VKA gegeven voor de behandeling van VTE. Indien toch wordt besloten tot behandeling met VKA wordt geadviseerd deze niet in de 6e tot de 16e week en niet na 36e zwangerschapsweek te geven. (bewijskracht niveau 1)
7. Geadviseerd wordt om bij vrouwen die voor een zwangerschap VKA gebruiken als behandeling van VTE en die een zwangerschap nastreven, fenprocoumon (Marcoumar) om te zetten in acenocoumarol (Sintrommitis). Zodra de vrouw over tijd is dient zij een zwangerschapstest te verrichten. (bewijskracht niveau 1)
8. De antistollingsbehandeling dient bij een VTE opgetreden tijdens de zwangerschap ten minste tot 6 weken post partum te worden gecontinueerd. (bewijskracht niveau 1)
9. Bij asymptomatische draagsters van trombofilie wordt in de zwangerschap géén tromboseprofylaxe

geadviseerd. Dit is afhankelijk van het ingeschatte risico op basis van soort defect of combinatie van defecten en de (familie)geschiedenis voor VTE en de wens van de patiënte (bewijskracht niveau 3). Defecten met een relatief hoog risico zijn deficiënties van antitrombine, proteïne C en proteïne S, gecombineerde heterozygotie voor factor V Leiden en de factor II mutatie-mutatie en homozygotie voor de factor V Leiden- of protrombinemutatie. (bewijskracht niveau 3)

10. Gedurende 6 weken post partum kan tromboseprofylaxe worden overwogen. Dit is afhankelijk van het ingeschatte risico (tabel 3) op basis van soort defect of combinatie van defecten en de (familie)geschiedenis m.b.t. VTE, en van de wens van patiënte. (bewijskracht niveau 3)
11. Aan patiënten met een eenmalige episode van VTE in de voorgeschiedenis geassocieerd met een tijdelijke risicofactor (gips/immobilisatie) wordt in de zwangerschap geen tromboseprofylaxe geadviseerd. Gedurende 6 weken post partum wordt wel tromboseprofylaxe geadviseerd. (bewijskracht niveau 1)
12. Indien de eerste VTE tijdens de zwangerschap optrad, of oestrogeen gerelateerd was of indien additionele risicofactoren aanwezig zijn (bijvoorbeeld obesitas) kan profylaxe in de zwangerschap worden overwogen. (bewijskracht niveau 3)
13. Bij patiënten met een eenmalige idiopathische periode van VTE die niet meer behandeld worden met anticoagulantia kan tromboseprofylaxe worden overwogen tijdens de gehele zwangerschap of een afwachtend beleid met laagdrempelige objectieve diagnostiek bij klachten die passen bij VTE. Dit kan afhangen van de wens van patiënte. Gedurende zes weken postpartum kan tromboseprofylaxe met LMWH of vitamine K-antagonisten worden overwogen met streef-INR 2,5 (2,0-3,0). (bewijskracht niveau 3)
14. Bij patiënten met een eenmalige episode van VTE en trombofilie of met sterk belaste familieanamnese die niet meer behandeld worden met anticoagulantia, kan in de zwangerschap tromboseprofylaxe met LMWH worden overwogen (graad 2C). Gedurende zes weken postpartum kan tromboseprofylaxe met LMWH of vitamine K-antagonisten worden overwogen met streef-INR 2,5 (2,0-3,0). (bewijskracht niveau 3)
15. Bij patiënten met 2 of meer VTE's in de voorgeschiedenis en/of vrouwen die langdurig anticoagulantia gebruiken, kan gedurende de gehele zwangerschap een therapeutische dosering van LMWH worden overwogen (bewijskracht niveau 3). Postpartum kan worden overgegaan op vitamine K-antagonisten; de LMWH kan worden gestaakt indien de INR gedurende twee achtereenvolgende dagen boven de 2,0 is geweest.
16. Geadviseerd wordt LMWH te onderbreken zodra de partus zich aandient, teneinde het risico op bloedingscomplicaties rondom de partus te verminderen. LMWH kan de dag van de bevalling zelf worden herstart, indien het bloedingsrisico acceptabel wordt geacht op basis van het verloop van de bevalling. Gebruik van epidurale of spinale anesthesie: bij een profylactische dosering LMWH en epidurale of spinale anesthesie is een tijdsinterval van minimaal 10-12 uur nodig tussen de laatste toediening van LMWH en de punctie. LMWH in therapeutische dosering vormen een contra-indicatie voor epidurale of spinale anesthesie en vergen een tijdsinterval van minimaal 24 uur tussen de laatste toediening van LMWH en de punctie. Het tijdsinterval tussen de punctie en de volgende toediening van LMWH in therapeutische dosering is 24 uur (zie veneuze tromboseprofylaxe en neuraxisblokkade) (bewijskracht niveau 1)
17. Bij alle patiënten met eerdere DVT, zowel in de zwangerschap als postpartum, kan men overwegen om elastische kousen voor te schrijven. (bewijskracht niveau 3)

Literatuur

1. CBO. Richtlijn diagnostiek, preventie en behandeling van veneuze trombo-embolie en secundaire preventie artieële trombose. (http://www.cbo.nl/product/richtlijnen/folder20021023121843/rl_stol_09.pdf dd 07.02.09.).
2. Boer K de, Buller HR, Cate JW ten, Weenink GH, Treffers PE. Diep veneuze trombose in de zwangerschap: diagnostiek, behandeling en preventie. Ned Tijdschr Geneeskd 1990;134(28):1349-52.
3. Melis F, Vandenbrouke JP, Buller HR, Colly LP, Bloemenkamp KW. Estimates of risk of venous thrombosis during pregnancy and puerperium are not influenced by diagnostic suspicion and referral basis. Am J Obstet Gynecol 2004 Sep;191(3):825-9.
4. McColl MD, Walker ID, Greer IA. The role of inherited thrombophilia in venous thromboembolism associated with pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1999;106:756-66.
5. Lindqvist P, Dahlback B, Marsal K. Thrombotic risk during pregnancy: a population study. Obstet Gynecol ;94:595-9.

6. Ginsberg JS, Brill-Edwards P, Burrows RF, Bona R, Prandoni P, Buller, et al. Venous thrombosis during pregnancy: leg and trimester of presentation. *Thromb Haemost* 1992;67(5):519-20.
7. Greer IA. Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues. *Lancet* 1999 Apr 10;353(9160):1258-65.
8. Bombeli T, Raddatz-Mueller P, Fehr J. Coagulation activation markers do not correlate with the clinical risk of thrombosis in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:382-9.
9. Chabloz P, Reber G, Boehlen F, Hohlfeld P, Moerloze P de. TAFI antigen and D-dimer levels during normal pregnancy and at delivery. *Br J Haematol* 2001;115:150-2.
10. Panizza R, Prisco D, Bandinelli B, et al. Plasma and serum levels of D-dimer and their correlation with other hemostatic parameters in pregnancy. *Throm Res* 2002;105:257-62.
11. Chan WS, Ray JG, Murray S, Coady GE, Goates G, Ginsberg JS. Suspected pulmonary embolism in pregnancy. *Arch Intern Med* 2002;162: 1170-5.
12. Winer-Muram HT, Boone JM, Brown HL, Jennings SG, Mabie WC, Lombardo GT. Pulmonary embolism in pregnant patients: fetal radiation dose with helical CT. *Radiology* 2002;224:487-92.
13. Oudkerk M, Beek EJR van, Wielopolski P, et al. Comparison of contrast-enhanced magnetic resonance angiography and conventional pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism: a prospective study. *Lancet* 2002;359:1643-7.
14. Bates SM, Greer IA, Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004 Sep;126(3Suppl):627S-644S.
15. Gould MK, Dembitzer AD, Doyle RL, Hasrie TJ, Garber AM. Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*. 1999 May18;130(10):800-9.
16. Dolovich LR, Ginsberg JS, Douketis JD, Holbrook AM, Cheah G. A meta-analysis comparing low-molecular-weight heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism: examining some unanswered questions regarding location of treatment, product type, and dosing frequency. *Arch Intern Med*. 2000 Jan 24;160(2):181-8.
17. Ginsberg JS, Kowalchuk G, Hirsh J, Brill-Edwards P, Burrows R. Heparin therapy during pregnancy. Risks to the fetus and mother. *Arch Intern Med*. 1989 Oct;149(10): 2233-6.
18. Simioni P, Sanson BJ, Prandoni P, Tormene D, Friederich PW, Girolami B, et al. The incidence of venous thromboembolism in families with inherited thrombophilia. *Thromb Haemost* 1999 Feb;81(2):198-202.
19. 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 Jul 15; 106(2):401-7
20. Ensom MH, Stephenson MD. Low-molecular-weight heparins in pregnancy. *Pharmacotherapy*. 1999 Sep;19(9): 1013-25.
21. Stone SE, Morris TA. Pulmonary embolism during and after pregnancy. *Crit Care Med*.2005 Oct;33(10 Suppl):S294-300.
22. Bank I, Libourel EJ, Middeldorp S, Meer J van der, Buller HR. High rate of skin complications due to low-molecular-weight heparins in pregnant women. *J Thromb Haemost* 2003 Apr;1(4):859-61.
23. Sanson BJ, Lensing AWA, Prins MH, Ginsberg JS, Barkagan ZS, Lavenne E, et al. Safety of low-molecular-weight heparin in pregnancy: a systematic review. *Thromb Haemost* 1999;81:668-72.
24. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Roberts RS, Gent M, Kelton JG. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995 May 18;332(20):1330-5.
25. Gates S, Brocklehurst P, Davis LJ. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(2):CD001689.
26. Wesseling J, Driel D van, Heymans HSA, Rosendaal FR, Geven-Boere LM, Smrkovsky M, Touwen BCL, Sauer PJJ, Veer E van der. Coumarins during pregnancy: long-term effects on growth and development of school-age children. *Thromb Haemost* 2001; 85(4): 609-13.
27. Lensen RPM, Rosendaal FR, Koster T, Allaart CF, Deronde H, Vandenbroucke JP, et al. Apparent different thrombotic tendency in patients with factor V Leiden and protein C deficiency due to selection of patients. *Blood* 1996;88(11):4205-8.
28. Weitz JI, Middeldorp S, Geerts W, Heit JA. Thrombophilia and new anticoagulant drugs. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2004;2004:424-38.
29. 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. *N Eng J Med* 2000 Nov;343(20):1439-44.
30. Pabinger I, Grafenhofer H, Kaider A, Kyrle PA, Quehenberger P, Mannhalter C, et al. Risk of pregnancy-associated recurrent venous thromboembolism in women with a history of venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2005 May;3(5):949-54.

31. Tositto A, Frezzato M, Rodeghiero F. Prevalence and risk factors of non-fatal venous thromboembolism in the active population of the VITA Project. *J Thromb Haemost* 2003 Aug;1(8):1724-9.
32. Lindqvist PG, Svensson PJ, Marsaal K, Grennert L, Luterkort M, Dahlback B. Activated protein C resistance (FV:Q506) and pregnancy. *Thromb Haemost* 1999 Apr;81(4):532-7.
33. Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, et al. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. *JAMA* 1997 Feb 26;277(8):642-5.
34. Stein PD, Beemath A, Olson RE. Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. *Am J Med* 2005 Sep;118(9):978-80.
35. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004 Sep;126(3 Suppl):338S-400S.
36. Martinelli I, Mannucci PM, De Stefano V, Taioli E, Rossi V, Crosti F, et al. Different risks of thrombosis in four coagulation defects associated with inherited thrombophilia: a study of 150 families. *Blood* 1998 Oct 1;92(7):2353-8.
37. Simioni P, Sanson BJ, Prandoni P, Tormene D, Friederich PW, Girolami B, et al. The incidence of venous thromboembolism in families with inherited thrombophilia. *Thromb Haemost* 1999 Feb;81(2):198-202.
38. Koster T, Rosendaal FR, Ronde H de, Briet E, Vandenbroucke JP, Bertina RM. Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden Thrombophilia Study. *Lancet* 1993;342(8886-8887):1503-6.
39. Middeldorp S, Henkens CMA, Koopman MMW, Pampus ECM van, Meer J van der, Hamulyak K, et al. The incidence of venous thromboembolism in family members of patients with factor V Leiden mutation and venous thrombosis. *Ann Int Med* 1998 Jan;128(1):15-20.
40. Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood* 1995;85(6):1504-8.
41. Meinardi JR, Middeldorp S, Kam PJ de, Koopman MMW, Pampus ECM van, Hamulyak K, et al. Risk of venous thromboembolism in carriers of factor V Leiden with a concomitant inherited thrombophilic defect. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001 Dec;12(8):713-20.
42. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996;88(10):3698-703.
43. Koster T, Blann AD, Briet E, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis (see comments). *Lancet* 1995;345(8943):152-5.
44. Kraaijenhagen RA, Anker PS in 't, Koopman MMW, Reitsma PH, Prins MH, Buller HR. High plasma concentration of factor VIIIc: a major risk factor for venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2000 Jan;83(1):5-9.
45. Heijer M den, Rosendaal FR, Blom HJ, Gerrits WB, Bos GM. Hyperhomocysteinemia and venous thrombosis: a meta-analysis. *Thromb Haemost* 1998 Dec;80:874-7.
46. Wahl DG, Guillemin F, Maistre E de, Perret-Guillaume C, Lecompte T, Thibaut G. Meta-analysis of the risk of venous thrombosis in individuals with antiphospholipid antibodies without underlying autoimmune disease or previous thrombosis. *Lupus* 1998;7:15-22.
47. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood* 2003 Mar 1;101(5):1827-32.
48. Hylckama Vlieg A van, Linden IK van der, Bertina RM, Rosendaal FR. High levels of factor IX increase the risk of venous thrombosis. *Blood* 2000 Jun 15;95(12):3678-82.
49. Meijers JCM, Tekelenburg W, Bouma BN, Bertina RM, Rosendaal FR. High levels of coagulation factor XI as a risk factor for venous thrombosis. *N Eng J Med* 2000 Mar 9;342:696-701.
50. De Stefano V, Leone G, Mastrangelo S, Tripodi A, Rodeghiero F, Castaman G, et al. Clinical manifestations and management of inherited thrombophilia: retrospective analysis and follow-up after diagnosis of 238 patients with congenital deficiency of antithrombin III, protein C, protein S. *Thromb Haemost* 1994;72(3):352-8.
51. Belt AGM van den, Sanson BJ, Simioni P, Prandoni P, Buller HR, Girolami A, et al. Recurrence of venous thromboembolism in patients with familial thrombophilia. *Arch Int Med* 1997;157:2227-32.
52. Margaglione M, D'Andrea G, Colaizzo D, Cappucci G, del Popolo A, Brancaccio V, et al. Coexistence of factor V Leiden and Factor II A20210 mutations and recurrent venous thromboembolism (see comments). *Thromb Haemost* 1999 Dec;82(6):1583-7.
53. Belt AGM van den, Prins MH, Huisman MV, Hirsh J. Familial Thrombophilia: A Review Analysis. *Clin Appl Thromb Hemost* 1996;2(4):227-36.

54. Vink R, Kraaijenhagen RA, Levi M, Buller HR. Individualised duration of oral anticoagulant therapy for deep vein thrombosis based on a decision model. *J Thromb Haemost* 2003 Dec;1(12):2523-30.
55. Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet* 2003 Aug 16;362:523-6.
56. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, Valdre L, Lunghi B, Bernardi F, et al. Predictive value of D-dimer test for recurrent venous thromboembolism after anticoagulation withdrawal in subjects with a previous idiopathic event and in carriers of congenital thrombophilia. *Circulation* 2003 Jul 22;108:313-8.
57. Simioni P, Prandoni P, Lensing AW, Scudeller A, Sardella C, Prins MH, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with an Arg506/Gln mutation in the gene for factor V (Factor V Leiden). *N Eng J Med* 1997;336(6):399-403.
58. Ridker PM, Miletich JP, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, Lindpaintner K, Hennekens CH. Factor V Leiden and risks of recurrent idiopathic venous thromboembolism. *Circulation* 1995;92(10):2800-2.
59. Eichinger S, Weltermann A, Mannhalter C, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in heterozygous carriers of factor V Leiden and a first spontaneous venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2002 Nov 11;162:2357-60.
60. Rintelen C, Pabinger I, Knobl P, Lechner K, Mannhalter C. Probability of recurrence of thrombosis in patients with and without factor V Leiden. *Thromb Haemost* 1996;75(2):229-32.
61. Eichinger S, Minar E, Hirschl M, Bialonczyk C, Stain M, Mannhalter C, et al. The risk of early recurrent venous thromboembolism after oral anticoagulant therapy in patients with the G20210A transition in the prothrombin gene. *Thromb Haemost* 1999 Jan;81:14-7.
62. De Stefano V, Martinelli I, Mannucci PM, Paciaroni K, Rossi E, Chiusolo P. The risk of recurrent venous thromboembolism among heterozygous carriers of the G20210A prothrombin gene mutation. *Br J Haematol* 2001;113(3):630-5.
63. Miles JS, Miletich JP, Goldhaber SZ, Hennekens CH, Ridker PM. G20210A mutation in the prothrombin gene and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Journal of the American College of Cardiology* 2001 Jan;37(1):215-8.
64. Kyrle PA, Minar E, Hirschl M, Bialonczyk C, Stain M, Schneider B, et al. High plasma levels of factor VIII and the risk of recurrent venous thromboembolism. *N Eng J Med* 2000;343(7):457-62.
65. Legnani C, Cosmi B, Cini M, Frascaro M, Guazzaloca G, Palareti G. High plasma levels of factor VIII and risk of recurrence of venous thromboembolism. *Br J Haematol* 2004 Feb;124:504-10.
66. Heijer M den, Blom HJ, Gerrits WB, Rosendaal FR, Haak HL, Wijermans, et al. Is hyperhomocysteinaemia a risk factor for recurrent venous thrombosis? *Lancet* 1995;345(8954):882-5.
67. Eichinger S, Stumpf A, Hirschl M, Bialonczyk C, Herkner K, Stain M, et al. Hyperhomocysteinemia is a risk factor of recurrent venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1998 Oct;80(4):566-9.
68. Prandoni P, Simioni P, Girolami A. Antiphospholipid antibodies, recurrent thromboembolism, and intensity of warfarin anticoagulation. *Thromb Haemost* 1996 May;75:859.
69. Rance A, Emmerich J, Fiessinger JN. Anticardiolipin antibodies and recurrent thromboembolism. *Thromb Haemost* 1997 Jan;77:221-2.
70. Schulman S, Svenungsson E, Granqvist S. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. *Am J Med* 1998;104(4):332-8.
71. Bergqvist A, Bergqvist D, Hallbook T. Acute deep vein thrombosis (DVT) after cesarean section. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1979;58(5):473-6.
72. Kierkegaard A. Incidence and diagnosis of deep vein thrombosis associated with pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1983;62(3):239-43.
73. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ, III. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med* 2005 Nov 15;143(10):697-706.
74. Martinelli I, Bucciarelli P, Margaglione M, De Stefano V, Castaman G, Mannucci PM. The risk of venous thromboembolism in family members with mutations in the genes of factor V or prothrombin or both. *Br J Haematol* 2000 Dec;111(4):1223-9.
75. Tormene D, Simioni P, Prandoni P, Luni S, Zerbinati P, Sartor D, et al. Factor V Leiden mutation and the risk of venous thromboembolism in pregnant women. *Haematologica* 2001 Dec;86:1305-9.
76. Pabinger I, Nemes L, Rintelen C, Koder S, Lechner E, Loreth RM, et al. Pregnancy-associated risk for venous thromboembolism and pregnancy outcome in women homozygous for factor V Leiden. *The Hematology Journal* 2000 Jan;1(1):37-41.
77. Middeldorp S, Libourel EJ, Hamulyak K, van der MJ, Buller HR. The risk of pregnancy-related venous thromboembolism in women who are homozygous for factor V Leiden. *Br J Haematol* 2001 May;113(2):553-5.
78. Martinelli I, Legnani C, Bucciarelli P, Grandone E, De Stefano V, Mannucci PM. Risk of pregnancy-related venous thrombosis in carriers of severe inherited thrombophilia. *Thromb Haemost*

2001 Sep;86(3):800-3.

79. Bank I, Libourel EJ, Middeldorp S, Pampus ECM van, Koopman MMW, Hamulyak K, et al. Prothrombin 20210A mutation: a mild risk factor for venous thromboembolism but not for arterial thrombotic disease and pregnancy-related complications in a family study. *Arch Int Med* 2004 Sep 27;164(17):1932-7.
80. Conard J, Horellou MH, Dreden P van, Lecompte T, Samama M. Thrombosis and pregnancy in congenital deficiencies in AT III, protein C or protein S: study of 78 women. *Thromb Haemost* 1990;63(2):319-20.
81. Friederich PW, Sanson BJ, Simioni P, Zanardi S, Huisman MV, Kindt I, et al. Frequency of pregnancy-related venous thromboembolism in anticoagulant factor-deficient women: implications for prophylaxis. *Ann Int Med* 1996;125:955-60.
82. Bank I, Libourel EJ, Middeldorp S, Hamulyak K, Pampus ECM van, Koopman MMW, et al. Elevated levels of FVIII:c within families are associated with an increased risk for venous and arterial thrombosis. *J Thromb Haemost* 2005 Jan;3(1):79-84.
83. Poel MH van de, Coppens M, Middeldorp S, Hamulyak K, Veeger NJ, Prins MH, et al. Absolute risk of venous and arterial thromboembolism associated with mild hyperhomocysteinemia. Results from a retrospective family cohort study. *J Thromb Haemost* 2005;3 (Suppl.1):P0481.
84. Simioni P, Tormene D, Prandoni P, Girolami A. Pregnancy-related recurrent events in thrombophilic women with previous venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2001 Sep;86:929.

Colofon

© 2009 Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie Deze richtlijn, ontwikkeld door de Commissie Kwaliteit NVOG onder eindverantwoordelijkheid van het Bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, is vastgesteld in de 599e ledenvergadering d.d. 12 juni 2009 te Utrecht. Deze richtlijn is *samengesteld door M.G. van Pampus en Ch. de Groot*

NVOG-richtlijnen beschrijven een minimum niveau van zorg te verlenen door een gynaecoloog in gemiddelde omstandigheden. Zij hebben een adviserend karakter. Een gynaecoloog kan geargumenteed afwijken van een richtlijn wanneer concrete omstandigheden dat noodzakelijk maken. Dat kan onder meer het geval zijn wanneer een gynaecoloog tegemoet moet komen aan de objectieve noden en/of subjectieve behoeften van een individuele patiënt.

Beleid op instellingsniveau kan er incidenteel toe leiden dat (volledige) lokale toepassing van een richtlijn niet mogelijk is. De geldigheid van deze richtlijn eindigt uiterlijk vijf jaar na dagtekening.

Dagtekening 14 oktober 2009

NVOG

Postbus 20075

3502 LB Utrecht

www.nvog.nl

Disclaimer

De NVOG sluit iedere aansprakelijkheid uit voor de opmaak en de inhoud van de voorlichtingsfolders of richtlijnen, alsmede voor de gevolgen die de toepassing hiervan in de patiëntenzorg mocht hebben. De NVOG stelt zich daarentegen wel open voor attentie op (vermeende) fouten in de opmaak of inhoud van deze voorlichtingsfolders of richtlijnen. Neemt u dan contact op met het Bureau van de NVOG (e-mail:

info@nvog.nl).