

## Titel

**Tromboserisiko under og efter fertilitetsbehandling; vurdering, forebyggelse og håndtering af profylakse.**

**Forfattere:** (alfabetisk) Mubeena Aziz, Anne-Mette Hvas, Kirstine Kirkegaard, Ulla Breth Knudsen (Tovholder)

Korrespondance: Ulla Breth Knudsen [ubk@dadlnet.dk](mailto:ubk@dadlnet.dk)

## Status

Første udkast:	Dec 2017
Diskuteret på DFS dato:	9. marts 2018
Endelig guideline dato:	18. marts 2018
Guideline skal revideres seneste dato:	April 2021

## Indholdsfortegnelse

Indledning	side 1
Litteratursøgningsmetode	side 2
Definitioner	side 2
Resumé af kliniske rekommandationer	side 3
Vurdering af tromboserisiko	side 4
<b>Spørgsmål 1:</b> Hos hvilke kvinder er der indikation for trombofiliudredning forud for fertilitetsbehandling?	side 6
<b>Spørgsmål 2:</b> Hvornår er der indikation for tromboseprofylakse i forbindelse med fertilitetsbehandling?	side 8
<b>Spørgsmål 3:</b> Hvornår skal man pausere med tromboseprofylakse/behandling i relation til aspiration og hvornår skal behandlingen genoptages?	Side 11
<b>Spørgsmål 4:</b> Hvordan håndteres blødning i relation til oocytaspiration hos kvinder i tromboseprofylakse eller antitrombotisk behandling?	Side 13
<b>Spørgsmål 5:</b> Hvornår skal man starte den tromboseprofylakse/behandling og hvor længe skal man fortsætte med tromboseprofylakse/behandling i relation til fertilitetsbehandling?	side 14
<b>Spørgsmål 6:</b> Teratogenicitet ved forskellige antitrombotiske medikamina	side 16
Referencer	side 17
Appendix (GRADE)	side 22

## Indledning

### Hvorfor er denne guideline vigtig?

Fertilitetsbehandling inkluderende østrogenbehandling medfører, at kvinden kommer i yderligere øget risiko for tromboseudvikling dels under fertilitetsbehandlingen og dels i den efterfølgende graviditet. Det er derfor vigtigt, at fertilitetslæger forholder sig til risikovurdering af kvinder, før fertilitetsbehandlingen påbegyndes.

### *Tromboserisiko ved fertilitetsbehandling*

De fleste studier omhandlende tromboserisikoen ved fertilitetsbehandling tager udgangspunkt i behandlinger med hormonstimulation som ved *in vitro* fertilisation (IVF) og intracytoplasmatisk sædcelleinjektion (ICSI), hvor risikoen for tromboemboliske komplikationer er størst, hvis kvinden får ovariel hyperstimulationssyndrom (OHSS) (Rova K 2012; Nelson 2013). Et dansk registerstudie viste dog, at IVF/ICSI behandling ikke i sig selv medfører øget risiko for trombose (Hansen A. T. 2012).

### *Tromboserisiko ved graviditet opnået efter fertilitetsbehandling*

Et stort epidemiologisk studie har vist, at risikoen for venøs trombose er øget i graviditeten efter IVF-behandling (AT Hansen 2014). I en metaanalyse er risikoen fundet at være øget med faktor 2 (OR 2,18 (95% konfidensinterval 1,63-2,92)) i graviditet efter IVF-behandling sammenlignet med gravide, der ikke har modtaget fertilitetsbehandling (Sennström et al, 2017). Dette skyldes overvejende den ca. 5-10 x øgede risiko for dyb venøs trombose (DVT) i 1. trimester, som øges op til 100 x ved OHSS (absolut risiko på 1,7%) (Sennström et al, 2017). Dette svarer til 0,29% tromboemboliske events per cyklus/per graviditet (Hansen et al, 2014). Tidsintervallet fra ægtransferering til venøs tromboembolisme (VTE) var 3 - 112 dage og ved arteriel trombose 3 - 28 dage ved opnået graviditet (Sennström et al, 2017).

### **Denne guideline omhandler**

Denne guideline omhandler generelle risikofaktorer for VTE, hvornår der er indikation for trombofiliudredning samt risikoestimer i forhold til østrogensubstitution. Dernæst gives retningslinjer for vurdering af indikation for tromboseprofylakse under fertilitetsbehandlingen og håndteringen af tromboseprofylakse eller antitrombotisk behandling.

### **Denne guideline omhandler ikke**

Grundet de valgte problemstillinger har det ikke været muligt at udarbejde egentlige PICO-spørgsmål.

Når kvinden er blevet gravid, henvises der med hensyn til trombose-risikovurdering og profylakse under graviditet og post partum til rapporten ”Tromboembolisk sygdom under graviditet og post partum – risikovurdering, profylakse og behandling” v/Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase, [www.dsth.dk](http://www.dsth.dk).

Nærværende guideline omhandler ej heller retningslinjer for omstilling fra per os antikoagulerende behandling til lavmolekylært heparin (LMH) eller omvendt, da dette gerne skal være på baggrund af udredning og behandlingsforslag fra koagulationseksperterne, som man samarbejder med i relation til fertilitetsbehandlingen.

### **Definition af forkortelser**

ASA: Acetylsalicylsyre

ART: Assisted reproductive therapy

DVT: Dyb venøs trombose

EVF: Erytrocytvolumenfraktion (hæmatokrit)

FER: Frozen embryo replacement (frysecyklus)

FSH: Folliklestimulerende hormon

GnRH-agonist: Gonadotropine - Releasing Hormone

ICSI: Intracytoplasmic sperm injection/intracytoplasmatisk sædcelleinjektion

IUI: Intrauterin insemination

IVF: In vitro fertilisation

Kort behandling: IVF-antagonist-behandling

Lang behandling: GnRH-agonist-behandling.

LMH: Lavmolekylært heparin

NOAK: Non-vitamin K orale antikoagulantia

OR: Odds ratio

Substitueret/stimuleret FER: Frysebehandling, hvor kvinden tilføres østradiol.

VTE: Venøs tromboembolisme

VKA: Vitamin K antagonist

### Litteratursøgningsmetode

Litteratursøgning afsluttet dato:

Vi har søgt i PubMed fra 1980 og frem til december 2017.

Pubmed søgeord/Mesh terms: Thrombosis AND frozen embryo transfer/replacement, Thrombosis AND IUI, Thrombosis AND clomiphene. Serum estradiol levels/concentrations AND IVF/clomiphene/frozen embryo/gonadotropins.

"Anticoagulants" "Oocyte Retrieval" "Hemorrhage" "Oocytes/diagnostic imaging" "Postoperative Complications" (MESH) and 'follicular aspiration', 'bleeding' and 'anticoagulant agent'. "IVF and thrombosis". "Reproductive Techniques assisted AND Thrombophilia". "Reproductive Techniques assisted AND Thrombophilia AND thrombosis". Teratogenicity and antitrombotic. Teratogenicity and tromphilia.

Der er ligeledes søgt i referencer til de artikler, som er fundet ved den systematiske søgning.

### Resumé af kliniske rekommandationer

#### Rekommandation vedrørende tromboseprofylakse under fertilitetsbehandling og efterfølgende graviditet

	Styrke
Kvinden spørges om dispositioner og risikofaktorer for trombose inden opstart af fertilitetsbehandling (se tabel 2)	√
Trombofiliudredning foretages kun hos kvinder med særlig risiko for tromboembolisk sygdom	↑↑
Fertilitetsbehandling (inklusive ovulations eller inseminationsbehandling) påbegyndes ikke, før en disponeret kvinde er afklaret mht tromboiserisiko.	√
Ved risikofaktorer men ingen tidligere trombose må indikation for tromboseprofylakse under IVF behandling afhænge af risikofaktorer (Se tabel 2)	↑↑
Ved tidligere trombose anbefales tromboseprofylakse under IVF behandling som fortsættes under graviditeten og 6 uger post partum.	↑↑
Tromboseprofylakse med LMH og støttestrømper anbefales til uge 12+0 ved svær OHSS med hæmatokrit (EVF) > 0.45 og/eller et eller flere af følgende symptomer på OHSS: ascites, pleuraeksudat, hypovolæmi.	↑↑
Præimplantations genetisk diagnostik (PGD = ægsortering) vurderes at udgøre samme tromboiserisiko som anden fertilitetsbehandling.	√
Ved fertilitetsbehandling, hvor der er fundet indikation for tromboseprofylakse med LMH, startes denne fra første dag, kvinden får FSH/clomifen.	↑↑

Ved IUI/substitueret FER cyklus hos kvinder, der opfylder kriterier for tromboseprofylakse, bør denne initieres samtidig med fertilitetsbehandlingen.	√
Fertilitetsbehandling skal vente til mindst 3 måneder efter VTE, apopleksi eller transitorisk cerebralt attack	↑
Der foretages en afvejning af kvindens tromboserisiko mod blødningsrisikoen ved aspirationen.	↑↑
Evt pausering og genoptagelse af tromboseprofylakse eller antitrombotisk behandling i forbindelse med oocytaspiration foretages i overensstemmelse med gældende anbefalinger fra DSTH. Vejledning til pausering og bridging kan findes på DSTH.dk (app)	↑↑
For LMH gælder følgende: <b>Profylaksedosis</b> (4.500 IE Innohep; 5.000 IE Fragmin): Oocytaspiration kan udføres 12 timer efter dosering. Såfremt LMH gives om aftenen (kl. 20) i profylaktiske doser, er der ikke behov for pausering i relation til aspiration. Hvis dosis vanligtvis tages om morgenen, udskydes injektionen til min 6 timer efter aspirationen. <b>Terapeutisk dosis</b> (Innohep: 175 IE/kg x1 dgl ; Fragmin: 200IE/kg x1 dgl). Oocytaspiration kan udføres 18-24 timer efter dosering, dvs LMH tages senest om morgenen dagen før. LMH genoptages 12 timer efter indgrebet i profylaksedosis (se ovenfor). På andendagen efter indgrebet genoptages fuld terapeutisk dosis, forudsat at der vurderes at være normal hæmostase	↑
Ved behov for pausering/bridging af vitamin K antagonist (VKA) henvises til DSTHs bridging app eller konference med koagulationscenter	↑↑
Acetylsalisylsyre (ASA) pauseres ikke i forbindelse med oocytaspiration	↑↑
Ved positiv graviditetstest vil de fleste kvinder skulle fortsætte profylaksen/behandlingen til 6 uger efter fødslen. Kun kvinder, som er sat i profylaktisk behandling grundet OHSS, kan stoppe efter gestationsuge 12+0. Kvinden opfordres desuden til anvendelse af støttestrømper.	↑↑
Ved <b>akut, ukontrollabel</b> blødning pauseres antitrombotisk behandling, blødningskilden identificeres og standses, der behandles symptomatisk med substitutionsbehandling efter gældende retningslinier, og kvinden indlægges om nødvendigt.. Der kan gives tranexamsyre med mindre kvinden har haft VTE indenfor de foregående 3 måneder. Ved <b>kontrollabel blødning</b> pauseres den antitrombotiske behandling under hensyntagen til den oprindelige indikation for behandlingen og blødningen standses. Der kan gives tranexamsyre med mindre kvinden har haft VTE indenfor de foregående 3 måneder.	√
Ved negativ graviditetstest og kvinden skal i ny stimuleret cyklus, starter hun tromboseprofylakse når FSH/clomid startes.	↑
Ved negativ graviditetstest efter substitueret FER behandling fortsættes tromboseprofylaksen kontinuert, såfremt der er behov for flere substituerede FER-behandlinger.	↑
Ved missed/spontan abort kan tromboseprofylaksen seponeres straks.	↑
Ved behov for tromboseprofylakse eller antitrombotisk behandling under fertilitetsbehandling anvendes LMH (Fragmin® eller Innohep®)	↑↑
VKA (fx Warfarin®) anvendes yderst sjældent under fertilitetsbehandling	↑↑

grundet teratogen risiko. Ved kvinder, der får taget æg ud med henblik på nedfrysning og oplægning i senere cyklus, eks PGD behandling, kan man vælge at fortsætte VKA behandling indtil ægoplægning eller positiv graviditetstest.	
ASA kan anvendes under fertilitetsbehandling.	↑↑
Non-vitamin K orale antikoagulantia (NOAK) anvendes ikke under fertilitetsbehandling og graviditet grundet manglende data.	↑↑

## Vurdering af tromboserisiko

### Generelle risikofaktorer for venøs tromboembolisk sygdom

Der er en række konstitutionelle risikofaktorer for VTE, som skal tages i betragtning, når den samlede VTE-risiko vurderes for den enkelte kvinde.

#### Alder

Det er velkendt fra studier af ikke-gravide populationer, at VTE-risikoen stiger med stigende alder. Ved studier af gravide populationer er der divergerende resultater i forhold til betydningen af alder som risikofaktor. Flere undersøgelser finder 30-40% øget risiko for VTE ved maternel alder over 35 år (Simpson et al, 2001; Linqvist et al, 1999), hvorimod et stort norsk studie ikke kunne identificere alder som en risikofaktor hverken for ante natal eller post natal VTE (Jacobsen et al, 2008).

#### Body mass index

Højt body mass index (BMI) er et stigende problem også hos kvinder i den fertile alder. I CEMACH 2006-2008 "Saving mothers Lives" rapporteres fra United Kingdom 155 dødsfald ud af 3.139.315 graviditeter, og heraf var 10,3% forårsaget af lungeemboli (Cantwell et al, 2011). Blandt de, som døde af lungeemboli, var 75% svært overvægtige (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>). Ifølge Statens Institut for Folkesundhed er 13% af kvinderne i fertil alder i Danmark svært overvægtige, og halvdelen har BMI > 25 kg/m<sup>2</sup>. Betydningen af BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> i forhold til risiko for VTE er belyst i flere studier, og den justerede odds ratio (OR) varierer fra 1,7 til 5,3. BMI på 25- 30 kg/m<sup>2</sup> er ligeledes forbundet med en let øget risiko for VTE svarende til en justeret OR på ca. 2 (Jacobsen et al, 2008).

#### Rygning

Rygning udgør også en risikofaktor for VTE med stigende risiko ved stigende forbrug (Holst et al, 2010). Selvom andelen af gravide, der ryger, har været støt faldende de seneste årtier, reterer der fortsat en gruppe af gravide med et stort tobaksforbrug (>10 stk./dag). Disse gravide har i størrelsesordenen en fordoblet risiko for VTE i graviditeten (Jacobsen et al, 2008).

#### Medicinsk co-morbiditet

Visse medicinske lidelser bidrager til øget tromboserisiko i graviditeten (RCOG 2009) herunder:

- Systemisk lupus erythematosus
- Cancer
- Behandlingskrævende inflammatorisk tarmsygdom
- Nefrotisk syndrom
- Seglcelleanæmi

#### Tidligere VTE

Gravide kvinder med tidligere VTE i anamnesen kan inddeles efter forskellig risikoprofil:

» Flere tilfælde af VTE

» Ét tidligere tilfælde af VTE:

Uprovokeret

Provokeret af kendte udløsende årsager (kirurgi, flyture > 4 timer, traume, immobilisering, Østrogen provokeret (p-piller, graviditet)

» Kendt trombofili (se Tabel 1) eller trombose hos førstegradsslægtning (forældre og søskende).

Kvinder med flere tilfælde af VTE vil ofte være i vedvarende antikoagulerende behandling. Fertile kvinder bør være orienteret om den føtale risiko ved behandling med VKA og relevansen af at omstille til LMH i tilfælde af graviditet. Risikoen for recidiv af VTE i forbindelse med graviditet er betydelig, og indikationen for tromboseprofylakse i graviditet og post partum er indiskutabel for gravide, som har haft recidiverende VTE.

Uprovokeret VTE er forbundet med højere VTE-recidivrisiko end VTE efter fremprovokering af en forbigående risikofaktor, der ikke længere er til stede (Brill-Edwards et al, 2000). Nogle studier har dog fundet øget recidivrisiko ved tidligere VTE i relation til østrogenpåvirkning (Pabinger et al, 2002; Pabinger et al, 2005; De Stefano et al, 2006). Kvinder med tidligere VTE og trombose hos førstegradsslægtning betragtes som højrisiko gravide, idet den familiære ophobning anses for at afspejle en endnu ukendt arvelig trombofili (Bates et al, 20012).

### **Ovariel hyperstimulationssyndrom (OHSS)**

OHSS kan være en iatrogen komplikation til ovariel stimulation ved fertilitetsbehandling. Det er en potentielt livstruende tilstand, som er betinget af tilstedeværelse af hCG enten eksogent tilført som led i IVF/ICSI behandlingen (tidlig OHSS) eller endogent produceret fra et implanteret embryon (sen OHSS) (Humaidan et al 2010). Granulosaceller fra de overstimulerede ovarier frigør vasoaktive stoffer, som øger karpermeabiliteten med det resultat, at plasmaproteiner og væske skifter fra det intravaskulære rum til det ekstravaskulære rum førende til nedenstående symptomer (Humaidan et al 2010). Tilstanden inddeles i 4 sværhedsgrader; mild, moderat, svær og kritisk afhængig af symptomatologien: EVF > 0,45 (hæmokoncentration > 45%,) abdominalt ubehag og forstørrede ovarier, ascites, kvalme, abdominale smerter, dyspnø, vægtøgning, hypovolæmi, pleuraexudat og pericardieexudat, leukocytose, oligo/anuri og i sværeste tilfælde multiorgansvigt, tromboemboli og dissemineret intravaskulær koagulation (Navot et al, 1992). Behandling af OHSS er symptomatisk og involverer tromboseprofylakse (se klinisk guideline om OHSS på Dansk fertilitetsselskabs hjemmeside [www.fertilitetsselskab.dk](http://www.fertilitetsselskab.dk)).

### **Spørgsmål 1**

**Hos hvilke kvinder er der indikation for trombofiliudredning forud for fertilitetsbehandling?**

#### **Problemstilling**

Trombofili er arvelige eller erhvervede ændringer i koagulationen, som medfører en øget tromboserisiko, primært for venøs tromboembolisk sygdom.

**Tabel 1** viser en oversigt over trombofiler. Relativ risiko for første venøse event er angivet samt prævalens i baggrundsbefolkningen.

<b>Trombofili</b>	<b>Relativ risiko for VTE</b>	<b>Prævalens i baggrundsbefolkningen</b>
<i>Arvelige</i>		

Antitrombinmangel	5-10	<1% (Tait et al, 1994)
Protein C mangel	4-6	<1% (Tait et al, 1995)
Protein S mangel	1-10	<1% (Dykes et al, 2001)
Faktor V Leiden	2-5	7% (Sode et al, 2013)
Faktor II (protrombin) variant	1,5-2	2% (Sode et al, 2013)
<i>Erhvervede</i>		
Antifosfolipidantistoffer - Lupus antikoagulans - Kardiolipin antistoffer - Anti-beta2-glykoprotein 1 antistoffer	1,6-11 (Risikoen er højest for lupus antikoagulans)	<10% (W Lim et al 2006)

Det har været undersøgt og diskuteret, hvorvidt trombofili øger risikoen for manglende implantation (IVF-Implantation failure) og om LMH kunne forbedre outcome, men resultaterne er meget divergerende (Azem et al, 2004; Qublan et al, 2008; Steinvil et al, 2012; Di Nisio et al, 2011; Bohlmann et al, 2011). Samlet set finder vi ikke indikation for trombofiliudredning grundet manglende implantation (Ata et al, 2016).

Der er internationalt enighed om, at der ikke skal foretages trombofiliscreening uselekteret hos alle kvinder forud for fertilitetsbehandling. Det kan dog i nogle situationer være relevant at udrede for trombofili forud for fertilitetsbehandling for at vurdere, om der er indikation for profylakse med LMH i den periode, hvor kvinden er påvirket af østrogenstimulation og får et suprafysiologisk østrogenniveau.

Der er ikke internationale retningslinjer specifikt vedrørende indikation for trombofiliudredning forud for fertilitetsbehandling. Med udgangspunkt i en britisk guideline om indikation for trombofiliudredning (Baglin et al, 2010) og en britisk medicinsk teknologivurdering vedrørende trombofiliudredning i høj-risiko situationer som forud for brug af p-piller, hormonsubstitution og graviditet (Wu et al, 2005), vil vi anbefale trombofiliudredning jævnfør tabel 2 hos følgende kvinder forud for fertilitetsudredning

**Tabel 2.** Tabellen angiver hos hvilke kvinder, der er indikation for trombofiliudredning forud for fertilitetsbehandling. Det anbefales at henvise kvinden til udredning ved koagulationscenter.

Indikation	Uddybende kommentar
Kvinder med tidligere arteriel eller venøs tromboembolisk sygdom	Udredes både for arvelig og erhvervet trombofili
Hvis første-gradsslægtninge før 50-års alderen har haft arteriel eller venøs tromboembolisk sygdom.	Udredes både for arvelig og erhvervet trombofili
Påvist arvelig trombofili hos første-gradsslægtninge	Arvelig trombofili: Antitrombinmangel Protein C- eller S-mangel Faktor V Leiden Faktor II (G20210A) variant
Abortus habituais	Mindst 3 spontane aborter i første trimester Udredes kun for erhvervet trombofili

	(antifosfolipidantistoffer)
Tidligere placentamedierede graviditetskomplikationer	Intrauterin fosterdød i andet eller tredje trimester, Svær intrauterin væksthæmning Svær præeklamsi med svær intrauterin væksthæmning. Udredes kun for erhvervet trombofili (antifosfolipidantistoffer)

### Resumé af evidens

	Evidensgrad
Der er ikke evidens for at trombofiliudrede alle kvinder forud for fertilitetsbehandling	⊕⊕⊕⊕
Der er ikke evidens for at trombofiliudrede kvinder på grund af manglende implantation	⊕⊕□□

### Rekommandation

	Styrke
Trombofiliudredning foretages kun hos kvinder med særlig risiko for tromboembolisk sygdom	↑↑
Fertilitetsbehandling (inklusive ovulations eller inseminationsbehandling) påbegyndes ikke, før en disponeret kvinde er udredt.	√

### Spørgsmål 2

#### Hvornår er der indikation for tromboseprofylakse i forbindelse med fertilitetsbehandling?

Ved fertilitetsbehandling kan de suprafysiologiske østrogen-niveauer medføre en øget risiko for både arterielle og venøse tromboser (Chen et al 2007). Tabel 3 illustrerer relative østrogenkoncentrationer i forskellige situationer. Tabellen giver udelukkende en idé om de relative forhold. De eksakte østrogenkoncentrationer kan være anderledes hos den enkelte kvinde afhængigt af den givne behandling og er i høj grad afhængig af den anvendte analysemetode, hvormed hormonniveauet måles.

Risiko for 1. trimester VTE efter IVF behandling er 10 gange øget sammenlignet med baggrundsbefolkningen (Sennström et al 2017). Kvinder, der udvikler OHSS og bliver gravide har 1,7% risiko for VTE i 1. trimester sammenlignet med en risiko på 0,017 % i baggrundsbefolkningen sv.t. 100 x øget risiko for at udvikle tromboemboli under graviditeten. Det er derfor særligt vigtigt at være opmærksom på dette, da disse kvinder har behov for støttestrømper og LMH i hele første trimester (og evt. længere på indikation, se øvrige risikofaktorer).

Tabel 3. Relative østrogenniveauer

	[Østrogen koncentration nmol/L]
Præmenopausalt/ikke gravid	0,11 – 1,47 <sup>1</sup>
P-piller	Over eller under 0,1 afhængig af typen af p-piller f.eks. 20-50



	µg østrogenholdige p-piller: mean koncentration 0.01 nmol/L <sup>2,3</sup>
ART (IVF/ICSI)	2,5 – 3,0 <sup>1</sup>
Stimuleret IUI (clomifen)	18 (på hCG/ovitrelle dagen)
Graviditet	22,53 – 127 <sup>1</sup>
Første trimester	< 121 <sup>1</sup>
Tredje trimester	96 – 1463 <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Chan et al 2007:

<sup>2</sup>Berg et al Hum Repro 2010;

<sup>3</sup>Stella d'Arpe et al Reproductive Biomedicine 2016

Der er kun begrænset viden, i form af få case reports om tromboserisiko og tromboseprofylakse i forbindelse med IUI og FER cykli (Schockman et al 2015; Oktem et al 2013). Tromboserisikoen ved stimulation med clomifen er beskeden (angivet som 0.01 – 0.1%, medicin.dk). Men ved andre risikofaktorer hos den eksponerede kvinde er risikoen muligvis højere (Schockman et al 2015). Der er ikke fundet øget risiko for VTE ved ustimulerede FER cykli (Rova K et al. 2012).

Ved vurdering af behov for tromboseprofylakse i forbindelse med fertilitetsbehandling er det vigtigt at foretage en samlet risikovurdering, hvori der både indgår tidligere tromboembolisk sygdom, trombofili og generelle risikofaktorer. Der henvises til retningslinien ”Udredning for trombofili” ved Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase, [www.dsth.dk](http://www.dsth.dk).

Såfremt kvinden er i antitrombolisk **behandling** fortsættes denne under hele fertilitetsbehandlingsforløbet.

Præimplantations genetisk diagnostik (PGD = ægsortering) vurderes at udgøre samme risiko som anden fertilitetsbehandling.

Er der indikation for trombose**profylakse** (se Tabel 4) anvendes dette i følgende situationer på baggrund af risikovurdering:

**Tabel 4.** Tabellen angiver hos hvilke kvinder, der er indikation for tromboseprofylakse, hvis de skal modtage hormonel stimulation.

<b>Indikation</b>
Ét tilfælde med tidligere VTE <b>og</b> - Trombofili <i>eller</i> - Familiærdisposition (første-gradsslægtninge) <i>eller</i> - Idiopatisk <i>eller</i> - Østrogen-relateret (p-piller eller graviditet)
Recidiverende VTE
Alvorlig trombofili: - Antitrombinmangel - Homozygot for faktor V Leiden - Homozygot for faktor II (G20210A) - Dobbelt heterozygoti (heterozygot for faktor V Leiden og heterozygot for faktor II (protrombin) varianten)
Antiphospholipid syndrom

<p>En af nedenstående situationer kombineret med mindst 3 generelle risikofaktorer:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Et tilfælde med tidligere VTE med kendt forbigående udløsende faktor (f.eks. kirurgi, traume, immobilisering)</li> <li>- Trombofili (heterozygot for faktor V Leiden eller heterozygot for faktor II varianten, protein S eller protein C mangel)</li> <li>- Persisterende antifosfolipidantistoffer uden tidligere klinisk manifestation (ingen trombose, habituel abort, ingen 2. eller 3. trimesters fosterdød, ingen præmatur fødsel)</li> </ul> <p><i>Generelle risikofaktorer:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alder &gt; 35 år</li> <li>- BMI &gt; 30 (ved behandlingsstart)</li> <li>- Paritet <math>\geq 3</math></li> <li>- Ryger</li> <li>- Inflammatorisk grundsygdom f.eks. SLE, behandlingskrævende colitis ulcerosa, Morbus Crohn</li> <li>- Familiær disposition til tromboembolisk sygdom (førstegradsslægtninge med tromboembolisk sygdom før 50-års alderen)</li> </ul>
--

**Tabel 5:** Indikation for tromboseprofylakse, hvis kvinden har risikofaktorer som anført i tabel 4

Hormonbehandling	Behandlingstype	Tromboseprofylakse
<i>Ingen hormonel behandling</i>	IUI naturlig cyklus	Ingen
	Frysecyklus naturlig	Ingen
<i>Hormonel stimulation</i>	IUI stimuleret/ovulationsinduktion	+, se tabel 4
	IVF	+, se tabel 4
	Frysecyklus substitueret/stimuleret	+, se tabel 4
	OHSS	+ (se særligt afsnit)

### Resumé af evidens

	Evidensgrad
Kvinder i ustimuleret IUI og FER (naturlig) behandling har ikke øget risiko for trombose.	⊕⊕□□
Kvinder i IUI/substitueret FER cyklus har beskeden tromboserisiko	⊕⊕□□
Den absolutte risiko for trombose i forbindelse med fertilitetsbehandling er lav, men sammenlignet med gravide kvinder i baggrundsbefolkningen er risikoen for VTE fordoblet hos kvinder, som er gravide efter IVF/ICSI behandling	⊕⊕⊕□

Risikoen for tromboemboliske komplikationer er størst ved OHSS og positiv graviditetstest	⊕⊕⊕⊕
Risikoen for tromboemboliske komplikationer efter IVF/ICSI er størst ante partum i 1. trimester og 6 uger post partum	⊕⊕⊕□

### Rekommandationer

	Styrke
Ved IUI/substitueret FER cyklus hos kvinder, der opfylder kriterier for tromboseprofylakse eller behandling, bør dette initieres samtidig med fertilitetsbehandlingen.	√
Ved generelle risikofaktorer men ingen tidligere trombose må indikation for tromboseprofylakse under IVF behandling afhænge af risikofaktorer (Se tabel 4)	√
Ved generelle risikofaktorer for trombose og tidligere trombose anbefales tromboseprofylakse under IVF behandling som fortsættes under graviditeten	↑↑
Ved tidligere trombose anbefales tromboseprofylakse under IVF behandling, som fortsættes under graviditeten og 6 uger post partum	↑↑
Ved svær/indlæggelseskrævende OHSS med acites, pleuraeksudat, hypovolæmi og/eller hæmatokrit (EVF) > 0,45 anbefales tromboseprofylakse med LMH og støttestrømper til og med 1. trimester	↑↑
Præimplantations genetisk diagnostik (PGD = ægsortering) vurderes at udgøre samme risiko som anden fertilitetsbehandling.	√

### Spørgsmål 3

#### Hvornår skal man pausere med tromboseprofylakse/-behandling i relation til aspiration og hvornår skal behandlingen genoptages?

**Problemstilling:** Oocytaskpiration kan i sjældne tilfælde give blødning forårsaget af aspirationsnålen. Mindre, vaginal blødning er rapporteret at optræde i 2-18% af alle aspirationer, afhængig af definition, hvorimod større intra-peritoneal blødning er sjælden (0,02-0,4%) (Bennett et al, 1993; Dicker et al, 1993; Ludwig et al, 2006; Aragona et al, 2011; Siristatidis et al, 2013; Nouri et al, 2014). Den forudgående hormonstimulation vil medføre øget risiko for blødning pga. øget vaskularisering af det ovarielle væv. Enkelte kvinder (f.eks. kvinder med antifosfolipidsyndrom) i fertilitetsbehandling vil være i samtidig behandling med antitrombotika på tidspunktet for oocytaskpiration. Dette vil hyppigst dreje sig om LMH, VKA og/eller ASA. Der er ikke fundet studier, der direkte omhandler blødning efter aspiration hos kvinder i antitrombotisk profylakse/behandling, men man må antage, at denne risiko teoretisk set vil være øget, og at risikoen vil afhænge af typen og intensiteten af den antitrombotiske behandling.

Kvinder i behandling med antitrombotisk medicin er i øget risiko for at udvikle trombose, hvis man vælger at pausere den antitrombotiske behandling i forbindelse med oocytaskpiration. Risikoen for trombose afhænger af den underliggende tilstand og forstærkes af den forudgående hormonstimulation, der inducerer et suprafysiologisk østrogenniveau og dermed en prokoagulant tilstand.

Således opstår et dilemma mellem risiko for trombose ved pausering og risiko for blødning ved aspirationen, hvilket rejser spørgsmålet om, hvornår man evt. skal pausere og genoptage antitrombotisk behandling ved oocytaspiration, samt hvordan man skal forholde sig til antitrombotisk behandling i tilfælde af blødning opstået ved aspiration.

*Pausering og genoptagelse af antitrombotisk behandling ved aspiration*

Der foreligger ikke studier, der regelret omhandler spørgsmålet om pausering og genoptagelse af antitrombotisk behandling i forbindelse med oocytaspiration. Der er derfor taget udgangspunkt i rapporten ”Perioperativ regulering af antitrombotisk behandling” fra Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase ([www.dsth.dk](http://www.dsth.dk)). Generelt gælder, at der altid foretages en afvejning af kvindens tromboserisiko overfor den procedurerelaterede blødningsrisiko. Større blødning kan kræve operation, men fører sjældnere til død og varig invaliditet end tromboemboliske komplikationer, der derfor vurderes at være en mere alvorlig komplikation. Ved afvejning af den procedurerelaterede risiko er der kun taget hensyn til alvorlig intraperitoneal blødning. På trods af at blødning er sjælden, vurderes oocytaspiration at være et indgreb med intermediær risiko for blødningskomplikationer, idet indgrebet foretages i rigt, vaskulariseret væv.

VKA: Det vil være yderst sjældent, at kvinder i fertilitetsbehandling og som skal have foretaget oocytaspiration vil være i behandling med VKA, idet kvinden som regel vil være overgået til behandling med LMH under fertilitetsbehandlingen pga teratogen risiko ved VKA. Ved kvinder, der får taget æg ud med henblik på nedfrysning og oplægning i senere cyklus, f.eks. PGD behandlede, kan man vælge først at overgå til behandling med LMH ved ægoplægning eller ved positiv graviditetstest.

Målværdi for INR: <1,5. Warfarinpause: 3-5 dage. Bridging med LMH anvendes hos kvinden afhængigt af individuel tromboserisiko. Det anbefales at anvende DSTH’s bridging applikation ([www.dsth.dk](http://www.dsth.dk)) og/eller at konferere med koagulationscenter.

**LMH**

**Profylaksedosis** (4.500 IE Innohep; 5.000 IE Fragmin): Oocytaspiration kan udføres 12 timer efter dosering. Såfremt LMH gives om aftenen (kl. 20) i profylaktiske doser er der ikke behov for pausering i relation til aspiration. Hvis dosis vanligtvis tages om morgenen, udskydes injektionen til min 6 timer efter aspirationen.

**Terapeutisk dosis** (Innohep: 175 IE/kg x1 dgl ; Fragmin: 200IE/kg x1 dgl). Oocytaspiration kan udføres 18-24 timer efter dosering, dvs LMH tages senest om morgenen dagen før. LMH genoptages 12 timer efter indgrebet i profylakse dosis (se ovenfor). På andendagen efter indgrebet genoptages fuld terapeutisk dosis, forudsat at der vurderes at være normal hæmostase

ASA: Aspiration udsættes ved høj risiko for tromboemboli (f.eks. mindre end 3 måneder efter VTE, apopleksi eller transitorisk cerebralt attack m.fl.; se Tabel 10 i Perioperativ regulering af antitrombotisk behandling (PRAB rapporten), 2016), ASA pauseres ikke ved lav risiko for tromboemboli. Bridging med LMH anvendes ikke.

**Resumé af evidens**

	<b>Evidensgrad</b>
Kvinder i antitrombotisk behandling vil være i risiko for at udvikle trombose, hvis man pauserer den antitrombotiske behandling	⊕⊕⊕□

Risikoen for blødning ved oocytaspiration vil teoretisk set være øget ved samtidig antitrombotisk behandling.	⊕⊕□□
Alvorlig blødning ved oocytaspiration er sjælden hos kvinder, der ikke er i antitrombotisk behandling	⊕⊕⊕□
Der er høj risiko for retrombose indenfor 3 måneder efter VTE, apopleksi eller transitorisk cerebralt attack.	⊕⊕⊕□

### Rekommandation

	Styrke
Der foretages en afvejning af kvindens tromboserisiko mod risikoen for blødning ved aspiration	↑↑
Evt pausering og genoptagelse af tromboseprofylakse eller antitrombotisk behandling i forbindelse med oocytaspiration foretages i overensstemmelse med gældende anbefalinger fra DSTH. Vejledning til pausering og bridging kan findes på DSTH.dk (app)	↑↑
For LMH gælder følgende: <b>Profylaksedosis</b> (4.500 IE Innohep; 5.000 IE Fragmin): Oocytaspiration kan udføres 12 timer efter dosering. Såfremt LMH gives om aftenen (kl. 20) i profylaktiske doser, er der ikke behov for pausering i relation til aspiration. Hvis dosis vanligtvis tages om morgenen, udskydes injektionen til min 6 timer efter aspirationen. <b>Terapeutisk dosis</b> (Innohep: 175 IE/kg x1 dgl ; Fragmin: 200IE/kg x1 dgl). Oocytaspiration kan udføres 18-24 timer efter dosering, dvs LMH tages senest om morgenen dagen før. LMH genoptages 12 timer efter indgrebet i profylaksedosis (se ovenfor). På andendagen efter indgrebet genoptages fuld terapeutisk dosis, forudsat at der vurderes at være normal hæmostase	↑
Ved behov for pausering/bridging af VKA henvises til DSTHs bridging app eller konference med koagulationscenter	↑
ASA pauseres ikke i forbindelse med oocytaspiration	↑
Fertilitetsbehandling skal vente til mindst 3 måneder efter VTE, apopleksi eller TCI	↑

### Spørgsmål 4

#### Hvordan håndteres blødning i relation til oocytaspiration hos kvinder i tromboseprofylakse eller -behandling?

#### Problemstilling

Som anført i forudgående afsnit (spørgsmål 3) skal der foretages en vurdering af, hvordan man skal forholde sig til tromboseprofylakse/behandling i tilfælde af blødning opstået ved oocytaspiration, idet omfanget og risikoen ved blødningen skal afvejes i forhold til risiko for trombose ved pausering.

#### *Blødning i relation til oocytaspiration hos kvinder i antitrombotisk behandling*

Man kan skelne mellem mindre vaginal blødning og større intra-peritoneal blødning, der er potentielt livstruende. Der er ikke fundet studier, der direkte omhandler problemstillingen blødning

efter oocytaspiration hos kvinder i antitrombotisk behandling. Hos kvinder, der modtog IVF/ICSI (n=487) randomiseret til 100 mg aspirin eller placebo før aspiration, blev der ikke fundet forskel i vaginal blødning under hele graviditeten (Haapsamo et al, 2010). Mindre vaginal blødning behandles med kompression og evt suturering, hvorimod større blødning kræver kirurgisk intervention. I begge situationer kan man give tranexamsyre med mindre kvinden har haft trombose indenfor de foregående 3 måneder. Der foreligger ikke i litteraturen anbefalinger om håndtering af antitrombotisk behandling i forbindelse med blødning opstået ved fertilitetsbehandling. Der er derfor taget udgangspunkt i rapporten ”Perioperativ regulering af antitrombotisk behandling” ([www.dsth.dk](http://www.dsth.dk)). Ved akut, ukontrollabel blødning pauseres antitrombotisk behandling, der behandles symptomatisk med substitutionsbehandling efter gældende retningslinjer, og blødningskilden identificeres og standses. Der overvejes reversering af den antitrombotiske behandling i samråd med koagulationscenter, men det gøres opmærksom på at der er ingen ”antidot” er til LWH eller ASA. Ved kontrollabel blødning pauseres den antitrombotiske behandling under hensyntagen til den oprindelige indikation for behandlingen, reversering overvejes og blødningen standses.

### Resumé af evidens

	Evidensgrad
Effekten af VKA kan reverseres, men effekten af LMH og ASA kan ikke ophæves.	⊕⊕⊕⊕

### Rekommandation

	Styrke
Der foretages en konkret afvejning af kvindens risiko for blødning i fht tromboseisiko ved pausering/reversering.	↑↑
Ved <b>akut, ukontrollabel</b> blødning pauseres antitrombotisk behandling, blødningskilden identificeres og standses, der behandles symptomatisk med substitutionsbehandling efter gældende retningslinjer, og kvinden indlægges om nødvendigt. Der overvejes reversering af VKA i samråd med koagulationscenter. Ved <b>kontrollabel blødning</b> pauseres den antitrombotiske behandling under hensyntagen til den oprindelige indikation for behandlingen, reversering overvejes og blødningen standses. Der kan gives tranexamsyre.	√

### Spørgsmål 5

**Hvornår skal man starte den antitrombotiske profylakse/behandling og hvor længe skal man fortsætte med tromboseprofylakse/behandling i relation til fertilitetsbehandling?**

#### Problemstilling

Der foreligger ingen litteratur, som kan understøtte, hvornår man skal starte tromboseprofylakse/behandling, samt hvor længe den skal anvendes. Anbefalingerne er derfor på baggrund af *best practice* og anbefalinger fra et systematisk review (Sennström et al, 2017).

Ved tromboseprofylakse med LMH startes fra første dag kvinden får FSH/clomid.

Såfremt kvinden er i kontinuerlig antikoagulerende behandling med VKA eller NOAK skal der planlægges, hvornår kvinden går fra tabletbehandling til LMH. Se medicin.dk

Indikationen for tromboseprofylakse (tabel 4) er alt afgørende for, hvor længe kvinden skal fortsætte. For de fleste kvinder vil profylaksen skulle fortsætte til 6 uger efter fødslen.

### Ved negativ graviditetstest

Såfremt kvinden gennemgår aspiration og får negativ graviditetstest og skal i substitueret FER-behandling, fortsætter kvinden kontinuerligt uden stop i denne behandling uafhængig af indikation for den antitrombotiske behandling (profylakse/behandlingsindikation).

Såfremt kvinden efter negativ graviditetstest skal igennem en ny stimulation kan hun ophøre med tromboseprofylaksen og først genoptage denne når FSH-administrationen starter. Ved indikation for kontinuerlig tromboseprofylakse eller behandling skal kvinden naturligvis anvende LMH i hele behandlingsperioden.

### Ved positiv graviditetstest

Indikationen for den igangsatte antitrombotiske profylakse/behandling er retningsgivende for, hvor længe kvinden skal fortsætte med behandlingen. Ved langt de fleste kvinder vil indikationen være profylakse (se tabel 2), og der vil være indikation for at denne skal fortsætte i hele graviditeten og 6 uger efter fødslen. Videre forløb kan ses i DSTH's retningslinje/rapport om antitrombotisk profylakse/behandling under graviditet.

Ved missed abort/spontan abort kan profylaksen seponeres med det samme.

### Ved OHSS

Såfremt kvinden er startet med tromboseprofylakse grundet OHSS og har positiv graviditetstest fortsættes tromboseprofylaksen til uge 12 + 0 med samme dosis LMH. Desuden opfordres kvinden til at anvende støttestrømper i samme tidsrum.

### Resumé af evidens

	Evidensgrad
Generelt er risiko for tromboemboli i relation til graviditet fordoblet hos kvinder, der har gennemgået IVF behandling sammenlignet med kvinder, som har opnået spontan graviditet.	⊕⊕⊕□
Hvis en kvinde udvikler OHSS og er gravid, er risiko for VTE øget 5-10 gange under graviditeten.	⊕⊕⊕□

### Rekommandation

	Styrke
Ved fertilitetsbehandling hvor der er fundet indikation for tromboseprofylakse med LMH, startes dette fra første dag kvinden får FSH/clomifen.	↑↑
Ved positiv graviditetstest vil de fleste kvinder skulle fortsætte profylaksen til	↑↑

6 uger efter fødslen. Kun kvinder, som er sat i profylaktisk behandling grundet OHSS, kan stoppe efter gestationsuge 12+0, Kvinden opfordres desuden til anvendelse af støttestrømper.	
Ved negativ graviditetstest og kvinden skal i ny stimuleret cyklus, starter hun tromboseprofylakse, når FSH/clomid startes.	↑
Ved negativ graviditetstest efter substitueret FER behandling fortsættes tromboseprofylaksen kontinuerligt, såfremt der er behov for flere substituerede FER-behandlinger.	↑
Ved missed abort/spontan abort kan profylaksen seponeres med det samme.	↑

## Spørgsmål 6

### Teratogenicitet ved forskellige antitrombotiske medikamina

#### Problemstilling:

Da kvinden/parret ønsker graviditet, må teratogenicitet og andre bivirkninger nøje overvejes.

For detaljer se venligst

[http://www.dsth.dk/pdf/Rapporter\\_retningslinjer/03\\_GRAVID.pdf?e=2589360/7542775](http://www.dsth.dk/pdf/Rapporter_retningslinjer/03_GRAVID.pdf?e=2589360/7542775)

#### Resumé af evidens

Under fertilitetsbehandling anbefales kvinden behandlet med LMH, idet der er mange års erfaring, det er sikkert, har god effekt og kun få bivirkninger.

Som oftest anvendes et af følgende LMH-pæparater i følgende doser:

Dalteparin, Fragmin® 5000 IE x 1dagl.

Tinzaparin, Innohep® 4.500 IE x 1dagl.

Enoxaparin, Klexane®, 40 mg x1 dagl

Vitamin K antagonist (fx Warfarin®) giver øget risiko (op til 5%) for nasal hypoplasi og chondrodystrofi, og en lille risiko for abnormiteter i centralnervesystemet uafhængigt af behandlingstidspunktet under graviditeten (Hall et al, 1980). Desuden er der øget risiko for spontan abort (Shannon et al, 2002).

Acetylsalisylsyre (ASA) hæmmer enzymet cyclooxygenase-1 i trombocytten, hvorved produktion af tromboxan A2 hæmmes irreversibelt. Normal trombocytfunktion kræver således produktion af nye trombocytter fra knoglemarven. ASA passerer placentabarrieren. Der foreligger ingen klinisk kontrollerede arbejder med ASA behandling under graviditet, men føtal påvirkning kunne ikke påvises i et større klinisk studie (Duley et al, 2007). Selv om der er modstridende fund vedrørende teratogenicitet, tyder det helt overvejende på, at ASA ikke er skadeligt for fostret (Kozer et al, 2003; Askie et al, 2007; Xu et al, 2015), og kvinderne kan derfor fortsætte med ASA under fertilitetsbehandling.

Non-vitamin K orale antikoagulantia (NOAK) frarådes under fertilitetsbehandling grundet manglende data under graviditet.



**Resumé af evidens**

	<b>Evidensgrad</b>
LMH (Fragmin®/Innohep®/Klexane®) er bedst undersøgt i fht antitrombotisk profylakse/behandling under fertilitetsbehandling/graviditet. LMH krydser ikke placentabarrieren og der er derfor ikke risiko for teratogenicitet.	⊕⊕□□
Vitamin K antagonister (fx Warfarin®) giver øget risiko for teratogenicitet.	⊕⊕□□
ASA passerer placentabarrieren. Der foreligger ingen klinisk kontrollerede arbejder med ASA behandling under graviditet, men føtal påvirkning kunne ikke påvises i større studier. Man må derfor formode at ASA er acceptabel at anvende under fertilitetsbehandling.	⊕⊕□□

**Rekommandation**

	<b>Styrke</b>
Som hovedregel ved behov for antitrombotisk profylakse/behandling under fertilitetsbehandling anvendes LMH (Fragmin® eller Innohep®)	↑↑
VKA(fx Warfarin®) anvendes yderst sjældent under fertilitetsbehandling grundet teratogen risiko. Ved kvinder, der får taget æg ud med henblik på nedfrysning og oplægning i senere cyklus, eks PGD behandling, kan man vælge at fortsætte behandlingen indtil ægoplægning eller positiv graviditetstest.	↑↑
ASA kan anvendes under fertilitetsbehandling.	↑↑
NOAK anvendes ikke under fertilitetsbehandling og graviditet grundet manglende data.	↑↑

**Referencer:**

- Aragona C, Mohamed MA, Espinola MS, Linari A, Pecorini F, Micara G, Sbracia M: Clinical complications after transvaginal oocyte retrieval in 7,098 IVF cycles. Fertility and sterility 2011, 95(1):293-294.
- Askie Lm, Duley L, HendersonSmart DJ, Stewart LA, PARIS Collaborative Group. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual kvinden data. Lancet 2007 may 26;369(9575):1791-1798.
- Ata B, Urman B. J Assist Reprod Genet 2016;33:1305-10
- Azem F, Many A, Yovel I et al. Increased rates of thrombophilia in women with repeated IVF failures. Human Reproduction 2004;19:368-370.

- Baglin T, Gray E, Greaves M et al. Clinical guideline for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 2010;149:209-220
- Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO, 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 Feb;141 (2 Suppl):e691S-736S.
- Bennett SJ, Waterstone JJ, Cheng WC, Parsons J: Complications of transvaginal ultrasound-directed follicle aspiration: a review of 2670 consecutive procedures. *Journal of assisted reproduction and genetics* 1993, 10(1):72-77
- Bohlmann MK. Effects and effectiveness of heparin in assisted reproduction. *Journal of Reproductive Immunology* 2011;90:82-90.
- Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper G, Dawson A, Drife J, Garrod D, 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 Mar;118 Suppl 1:1-203.
- Chan WS. The 'ART' of thromboembolism: A review of assisted reproductive technology and thromboembolic complications. *Thrombosis Research* 2008 July;121: 713-726
- De Stefano V, Martinelli I, Rossi E, Battaglioli T, Za T, Mannuccio Mannucci P, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in pregnancy and puerperium without antithrombotic prophylaxis. *Br J Haematol* 2006 Nov;135(3):386-391
- Dicker D, Ashkenazi J, Feldberg D, Levy T, Dekel A, Ben-Rafael Z: Severe abdominal complications after transvaginal ultrasonographically guided retrieval of oocytes for in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertility and sterility* 1993, 59(6):1313-1315.
- Di Nisio M, Ruthes AWS, Ferrante N et al. Thrombophilia and outcomes of assisted reproduction technologies: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2011;118(10):2670-2678
- Duley L, Henderson-Smart DJ, meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing preeclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Apr 18;(2)(2):CD004659.
- Dykes AC, Walker ID, McMahon AD, Islam SI, Tait RC. A study of protein S antigen levels in 3788 healthy volunteers: Influence of age, sex and hormone use, and estimate for prevalence of deficiency state. *Br J Haematol.* 2001;113(3):636-641
- Holst AG, Jensen G, Prescott E. Risk factors for venous thromboembolism: results from the Copenhagen City Heart Study. *Circulation* 2010 May 4;121(17):1896-1903.
- Humaidan P, Quartarolo J, Papanikolaou EG et al 2010 Preventing ovarian hyperstimulation syndrome: guidance for the clinician. *Fertil Steril.* 2010 Jul;94(2):389-400.
- Girolami A, Scandellari R, Tezza F, Paternoster D, Girolami B. Arterial thrombosis in young women after ovarian stimulation: case report and review of the literature. *J Thromb Thrombolysis.* 2007 Oct;24(2):169-74.

- Haapsamo M, Martikainen H, Tinkanen H, Heinonen S, Nuojuu-Huttunen S, Rasanen J: Low-dose aspirin therapy and hypertensive pregnancy complications in unselected IVF and ICSI patients: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Human reproduction (Oxford, England)* 2010, 25(12):2972-2977.
- Hansen AT, Kesmodel US, Juul S, Hvas AM. *Hum Reprod* 2012; 27(5):1499-503
- Hansen AT, Kesmodel US, Juul S, Hvas AM. Increased venous thrombosis incidence in pregnancies after in vitro fertilization. *Hum Reprod.* 2014;29:611–7.
- Hall JG, Pauli Rm, Wilson Km. Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. *Am J med* 1980 Jan;68(1):122-140.
- Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM. Ante- and postnatal risk factors of venous thrombosis: a hospital-based casecontrol study. *J Thromb Haemost* 2008 Jun;6(6):905-912.
- Kozer E, Costei Am, Boskovic R, Nulman I, Nikfar S, Koren G. Effects of aspirin consumption during pregnancy on pregnancy outcomes: meta-analysis. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2003 Feb;68(1):70-84.
- Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW. Management of antiphospholipid syndrome. A systematic review. *JAMA* 2006;295:1050-1057
- Lindqvist P, Dahlback B, Marsal K. Thrombotic risk during pregnancy: a population study. *Obstet Gynecol* 1999 Oct;94(4):595-599.
- Ludwig AK, Glawatz M, Griesinger G, Diedrich K, Ludwig M: Perioperative and post-operative complications of transvaginal ultrasound-guided oocyte retrieval: prospective study of >1000 oocyte retrievals. *Human reproduction (Oxford, England)* 2006, 21(12):3235-3240.
- Navot D, Bergh PA, Laufer N. et al 1992 Ovarian hyperstimulation syndrome in novel reproductive technologies: prevention and treatment. *Fertil Steril.* 1992 Aug;58(2):249-61. Review. Erratum in: *Fertil Steril* 1993 Jun;59(6):1334.
- Nouri K, Walch K, Promberger R, Kurz C, Tempfer CB, Ott J: Severe haematoperitoneum caused by ovarian bleeding after transvaginal oocyte retrieval: a retrospective analysis and systematic literature review. *Reproductive biomedicine online* 2014, 29(6):699-707.
- Peng et al. Association between migraine and risk of venous thromboembolism: A nationwide cohort study. *Headache* 2016;56:1290-1299
- 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 Aug 1;100(3):1060-1062.
- 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):949-954.
- Perioperativ regulering af antitrombotisk behandling fra Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase 2016 [www.dsth.dk](http://www.dsth.dk)

- Qublan H, Amarin Z, Dabbas M et al. Low-molecular weight heparin in the treatment of recurrent IVF-FE failure and thrombophilia: A prospective randomized placebo-controlled trial. *Human Fertility* 2008;11(4):246-253.
- Rova K, Passmark H, Lindqvist PG. Venous thromboembolism in relation to in vitro fertilization: an approach to determining the incidence and increase in risk in successful cycles. *Fertil Steril*. 2012;97:95–100
- Sachdeva A, Dalton M, Amaragiri SV, Lees T. Graduated compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Dec 17;(12):
- Graduated compressions stockings for prevention of deep vein trombosis (Review). *Cochrane database for systematic reviews*. (2014).
- Sennström M, Rova K, Hellgren M, Hjertberg R, Nord E, Thurn L, Lindqvist PG *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017 Apr 6. doi: 10.1111/aogs.13147. [Epub ahead of print] Thromboembolism and in vitro fertilization - a systematic review.
- Shannon MS, Edwards MB, Long F, Taylor KM, Bagger JP, De Swiet m. Anticoagulant management of pregnancy following heart valve replacement in the United Kingdom, 1986-2002. *J Heart Valve Dis* 2008 Sep;17(5):526-532.
- Simpson EL, Lawrenson RA, Nightingale AL, Farmer RD. Venous thromboembolism in pregnancy and the puerperium: incidence and additional risk factors from a London perinatal database. *BJOG* 2001 Jan;108(1):56-60.
- Siristatidis C, Chrelias C, Alexiou A, Kassanos D: Clinical complications after transvaginal oocyte retrieval: a retrospective analysis. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology* 2013, 33(1):64-66.
- Sode BF, Allin KH, Dahl M, Gyntelberg F, Nordestgaard BG. Risk of venous thromboembolism and myocardial infarction associated with factor V leiden and prothrombin mutations and blood type. *CMAJ*. 2013;185(5):E229-37.
- Steinvil A, Raz R, Berliner S et al. Association of common thrombophilias an antiphospholipid antibodies with success rate of in vitro fertilisation. *Thromb Haemost* 2012;108:1192-1197.
- Tait RC, Walker ID, Perry DJ, et al. Prevalence of antithrombin deficiency in the healthy population. *Br J Haematol*. 1994;87(1):106-112.
- Tait RC, Walker ID, Reitsma PH, et al. Prevalence of protein C deficiency in the healthy population. *Thromb Haemost*. 1995;73(1):87-93
- Vossen CY, Conrad J, Fontcuberta J et al. Familial trombophilia and life time risk of venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2004;2:1526-21
- Wu O, Robertson L, Twaddle S et al. Screening for thrombophilia in high risk situations; a meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Br J Haematol* 2005;131(1):80-90.

Marts 2018

- Xu TT1, Zhou F1, Deng CY1, Huang GQ1, Li JK1, Wang XD1. Low-Dose Aspirin for Preventing Preeclampsia and Its Complications: A Meta-Analysis. *Clin Hypertens* (Greenwich). 2015 Jul;17(7):567-73. doi: 10.1111/jch.12541. Epub 2015 Apr 2.
- Zöller et al. Family history of venous thromboembolism as a risk factor and genetic research tool. *Thromb Haemost* 2015;114:890-900

## Appendix

Evidensens kvalitet og anbefalingens styrke

### EVIDENSENS KVALITET – DE FIRE NIVEAUER

Den anvendte graduering af evidensens kvalitet og anbefalingsstyrke baserer sig på GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).

Se også: <http://www.gradeworkinggroup.org>, bilag 7 og bilag 9.

#### Høj (⊕⊕⊕⊕)

Vi er meget sikre på, at den sande effekt ligger tæt på den estimerede effekt.

#### Moderat (⊕⊕⊕□)

Vi er moderat sikre på den estimerede effekt. Den sande effekt ligger sandsynligvis tæt på denne, men der er en mulighed for, at den er væsentligt anderledes.

#### Lav (⊕⊕□□)

Vi har begrænset tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt kan være væsentligt anderledes end den estimerede effekt

#### Meget lav (⊕□□□)

Vi har meget ringe tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt vil sandsynligvis være væsentligt anderledes end den estimerede effekt.

### ANBEFALINGENS STYRKE

#### Stærk anbefaling for ↑↑

Der gives en stærk anbefaling for, når de samlede fordele ved interventionen vurderes at være klart større end ulemperne.

#### Svag/betinget anbefaling for ↑

Der gives en svag/betinget anbefaling for interventionen, når vi vurderer, at fordelene ved interventionen er marginalt større end ulemperne, eller den tilgængelige evidens ikke kan udelukke en væsentlig fordel ved en eksisterende praksis, samtidig med at det vurderes, at skadevirkningerne er få eller fraværende.

#### Svag/betinget anbefaling imod ↓

Der gives en svag/betinget anbefaling imod interventionen, når vi vurderer, at ulemperne ved interventionen er større end fordelene, men hvor dette ikke er underbygget af stærk evidens. Vi anvender også denne anbefaling, hvor der er stærk evidens for både gavnlige og skadelige virkninger, men hvor balancen mellem dem er vanskelig at afgøre.

#### Stærk anbefaling imod ↓↓

Der gives en stærk anbefaling imod, når der er evidens af høj kvalitet, der viser, at de samlede ulemper ved interventionen er klart større end fordelene.

Vi vil også anvende en stærk anbefaling imod, når gennemgangen af evidensen viser, at en intervention med stor sikkerhed er nyttesløs.

#### God praksis √

God praksis bygger på faglig konsensus blandt medlemmerne af arbejdsgruppen, der har udarbejdet den kliniske retningslinje, og anvendes, når der ikke foreligger relevant evidens. Anbefalingen kan være enten for eller imod interventionen.