
Behandling av venøs tromboembolisme i svangerskapet med lavmolekylært heparin

KOMMENTAR

ANNE FLEM JACOBSEN

ERIK QVIGSTAD

Kvinnesenteret

PER MORTEN SANDSET

Email: p.m.sandset@ioks.uio.no

Hematologisk avdeling

Ullevål sykehus

0407 Oslo

Venøs tromboembolisme er en viktig maternell komplikasjon som forekommer i ca. 1/1 000 – 1/2 000 svangerskap. Hos ikke-gravide har subkutan behandling med lavmolekylært heparin i stor grad erstattet intravenøs behandling med ufraksjonert heparin. Lavmolekylært heparin i terapeutiske doser er fortsatt ikke godt dokumentert hos gravide. Spesielt er det usikkerhet med hensyn til optimal dosering og behovet for monitorering. Vi har laget en protokoll for behandling av gravide med lavmolekylært heparin med retningslinjer for monitorering og dosejustering. Vi håper at protokollen kan bidra til standardisering av behandlingen og en trygg overgang til bruk av lavmolekylært heparin. Protokollen er tilgjengelig på Legeforeningens hjemmeside www.legeforeningen.no under knappen Medisin.

Venøs tromboembolisme er en viktig maternell komplikasjon i svangerskapet. Tilstanden forekommer dels som trombose i dype underekstremitetsvener (dyp venetrombose), dels som embolisering til lungene (lungeemboli) og i sjeldne tilfeller som affeksjon av andre vener (mesenterialvenekretsløpet, cerebrale

sinus vener). Tilstanden har varierende alvorlighetsgrad, men kan på kort sikt være livstruende og på lang sikt gi alvorlige senkomplikasjoner (posttrombotisk syndrom, pulmonal hypertensjon).

Venøs tromboembolisme forekommer i om lag 1/1 000 – 1/2 000 svangerskap (1). Dette betyr at ca. 60 gravide kvinner i Norge hvert år utvikler venøs trombose. Behandlingen medfører spesielle problemer på grunn av en rekke patofysiologiske forandringer i svangerskapet. Det skjer en gradvis og økende koagulasjonsaktivering (2 – 4), og mengden fritt protein S reduseres (5). Denne aktiveringen medfører økt risiko for trombose. I tillegg blir det dannet akutfasereaktanter som kan påvirke behandlingen (5).

Den etablerte behandlingen av venøs tromboembolisme i svangerskapet er ufraksjonert eller standard heparin, først gitt intravenøst og senere subkutan gjennom hele resten av svangerskapet. Mange gravide trenger høye doser heparin som trolig skyldes nøytralisering av heparin på grunn av akutfasereaktanter. Behandlingen må derfor monitoreres nøye, og det må ofte foretas dosejustering. Behandlingen medfører risiko for utvikling av osteoporose (6) og heparinindusert trombocytopeni (7). Stort injeksjonsvolum 2 – 3 ganger daglig er ofte besværlig for den gravide kvinne.

Det er derfor et stort behov for enklere behandling av venøs tromboembolisme i svangerskapet. Hos ikke-gravide er det nå dokumentert at fraksjonerte hepariner med lav molekylvekt har minst like god effekt som ufraksjonert heparin. I Norge brukes nå slike lavmolekylære hepariner rutinemessig som behandling både ved dyp venetrombose og lungeemboli. Lavmolekylære hepariner har tilnærmet full absorpsjon eller biotilgjengelighet etter subkutan administrasjon (8) og nøytraliseres i liten grad av akutfasereaktanter. Dette medfører forutsigbar plasmakonsentrasjon i forhold til dose og vekt etter subkutane injeksjoner, og det er som hovedregel ikke nødvendig med blodprøvemonitorering. Videre er halveringstiden for lavmolekylære hepariner doseuavhengig og lengre enn for ufraksjonert heparin. Dette medfører at lavmolekylære hepariner kan administreres kun én eller to ganger daglig. Behandling med lavmolekylært heparin medfører også redusert risiko for utvikling av osteoporose og heparinindusert trombocytopeni.

Klinisk effekt og sikkerhet ved bruk av terapeutiske doser lavmolekylært heparin ved behandling av venøs tromboembolisme i svangerskapet er foreløpig ikke vitenskapelig dokumentert, selv om høye doser er brukt til behandling av et mindre antall gravide (8 – 10). Vi er kjent med at også enkelte sykehusavdelinger i Norge har benyttet lavmolekylært heparin til behandling av venøs trombose i svangerskapet. Lavmolekylært heparin brukes imidlertid rutinemessig i lave doser i svangerskapet som profylakse mot venøs tromboembolisme hos kvinner med høy risiko (8, 9). Lavmolekylært heparin er derfor i realiteten i ferd med å erstatte ufraksjonert heparin som behandling av venøs trombose i svangerskapet.

Likevel er det usikkerhet med hensyn til farmakokinetikk og optimal dosering gjennom svangerskapet. Spesielt er det usikkerhet med hensyn til behov for monitorering og dosejustering. Verken ufraksjonert heparin eller lavmolekylært

heparin passerer placentabarrieren (11, 12). Det foreligger derfor ikke kliniske eller teoretiske grunner til at terapeutiske doser med lavmolekylært heparin har teratogen(e) effekter i svangerskapet.

På bakgrunn av usikkerhet om bruk av lavmolekylært heparin i terapeutiske doser i svangerskapet har vi nå utarbeidet en enkel behandlingsprotokoll med retningslinjer for monitorering og dosejustering. Vi håper at protokollen kan bidra til standardisering av behandlingen og til en trygg overgang til bruk av lavmolekylært heparin som behandling av venøs tromboembolisme i svangerskapet. Behandlingen vil bli evaluert hos ca. 20 gravide kvinner på grunnlag av et enkelt registreringsskjema. De første pasienter er allerede behandlet etter protokollen. Vi håper at flest mulig av landets avdelinger/sykehus vil følge protokollen.

Prosjektet utgår fra Kvinneklubben og Hematologisk avdeling, Ullevål sykehus. Kontaktperson ved Ullevål sykehus er overlege Anne Flem Jacobsen, Kvinnesenteret, Ullevål sykehus, 0407 Oslo, telefon 23 01 57 62 eller 928 14 298, telefaks 22 11 97 75, e-post anneflem.jacobsen@ullevaal.no. Protokollen er tilgjengelig på Legeforeningens hjemmeside www.legeforeningen.no under knappen Medisin.

LITTERATUR

1. Greer IA. Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues. *Lancet* 1999; 353: 1258 – 64.
2. Hellgren M, Blombäck M. Studies on blood coagulation and fibrinolysis in pregnancy, during delivery and in the puerperium. *Gynecol Obstet Invest* 1981; 12: 141 – 54.
3. Stirling Y, Woolf L, North WRS, Seghatchian MJ, Meade TW. Haemostasis in normal pregnancy. *Thromb Haemost* 1984; 52: 176 – 82.
4. Eichinger S, Weltermann A, Philipp K, Hafner E, Kaider A, Kittl EM et al. Prospective evaluation of hemostatic system activation and thrombin potential in healthy pregnant women with and without factor V Leiden. *Thromb Haemost* 1999; 82: 1232 – 6.
5. Malm J, Laurell M, Dahlbäck B. Changes in the plasma levels of vitamin K-dependent proteins C and S and of C4b-binding protein during pregnancy and oral contraception. *Br J Haematol* 1988; 68: 437 – 43.
6. Weitz JI. Low molecular weight heparins. *N Engl J Med* 1997; 337: 688 – 98.
7. Greer IA. Epidemiology, risk factors and prophylaxis of venous thromboembolism in obstetrics and gynecology. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1997; 11: 403 – 30.
8. Sanson BJ, Lensing AW, Prins MH, Ginsberg JS, Barkagan ZS, Lavenne-Pardonge E et al. Safety of low molecular weight heparin in pregnancy: a systematic review. *Thromb Haemost* 1999; 81: 668 – 72.

9. Borel-Derlon A, Borg JY, Boudignat O, Cohen C, Conrad J, Francoual C et al. Assessment of a low molecular weight heparin (enxoaparin) safety during pregnancy: a retrospective study of 624 pregnancies. *Thromb Haemost* 1999; (suppl): 491.
 10. Thompson AJ, Walker ID, Greer IA. Low molecular weight heparin for immediate management of thromboembolic disease in pregnancy. *Lancet* 1998; 352: 1904.
 11. Forestier F, Dafas E, Capella-Pavlosky M. Low molecular weight heparin (PK10169) dose not cross the placenta during the second trimester of pregnancy: study by direct fetal blood sampling under ultrasound. *Thromb Res* 1984; 34: 557 – 60.
 12. Harenberg J, Schneider D, Heilmann L, Wolf H. Lack of anti-factor Xa activity in umbilical cord vein samples after subcutaneous administration of heparin or low molecular weight mass heparin in pregnant women. *Haemostasis* 1993; 23: 314 – 20.
-

Publisert: 30. august 2000. Tidsskr Nor Legeforen.

Opphavsrett: © Tidsskriftet 2026 Lastet ned fra tidsskriftet.no 29. mars 2026.