

Antifosfolipid syndrom og kongenitte trombofilier

Sandbjerg 2003

Arbejdsgruppens medlemmer: Jørgen G. Berthelsen, Jette Seidelin, Ulla Christiansen, Jens Fuglsang, Liselotte Torvin Andersen, Maja Jørgensen, Niels Jørgen Secher, Jannie Dalby Salvig

GUIDELINES

ANTIFOSFOLIPID SYNDROM

Diagnostiske kriterier:

Tilstedeværelse af et eller flere antifosfolipid antistoffer;

anticardiolipin antistoffer

lupus antikoagulans

beta 2-glycoprotein-1 antistoffer

i kombination med en eller flere kliniske manifestationer;

trombose

3 eller flere konsekutive aborter før uge 10

intrauterin fosterdød efter uge 10

præterm fødsel før uge 34 pga. præeklampsi/eklampsi eller intrauterin vækstretardering (IUGR)

Risici ved antifosfolipid syndrom og graviditet:

Tromboemboliske komplikationer

Forværring af tilstedeværende trombocytopeni

Abort

Intrauterin fosterdød

Præeklampsi

IUGR

Abruptio placentae

Indikation for udredning for antifosfolipid antistoffer:

3 eller flere konsekutive aborter i 1. trimester

Uforklaret fosterdød efter 16. uge

Svær IUGR

Betydende abruptio placentae

Svær præeklampsi/eklampsi før uge 34

Arterielle eller venøse tromber herunder større placentainfarkter

Forlænget APTT uden anden forklaring

Trombocytopeni af ukendt årsag

Håndtering af antifosfolipid syndrom ved planlagt eller konfirmeret graviditet:

Klinisk anamnese	Behandling
Tidligere arteriel eller venøs trombose	<i>Ved etableret livslang AK-behandling skiftes til lavmolekylært heparin (LMWH) i terapeutiske doser og lavdosis acetylsalicylsyre (75-100 mg)</i> <i>Ved ingen AK-behandling opstartes lavdosis acetylsalicylsyre prækonceptionelt og LMWH i profylaktiske doser ved konfirmeret graviditet</i>
3 eller flere konsekutive 1. trimester aborter	Lavdosis acetylsalicylsyre opstartes prækonceptionelt <i>Ved tidligere abort trods lavdosis acetylsalicylsyre eller høj antistofiter overvejes LMWH i profylaktiske doser</i>
Tidligere obstetriske komplikationer	Lavdosis acetylsalicylsyre opstartes prækonceptionelt og LMWH i profylaktiske doser ved konfirmeret graviditet

Postpartum håndtering af antifosfolipid syndrom:

Tidligere trombose: AK-behandling i 6 uger

Alle andre: Den etablerede behandling kan overvejes seponeret efter 5 dage

KONGENITTE TROMBOFILIER

I takt med muligheden for at identificere arvelige biokemiske markører, der medfører risiko for trombose og muligvis graviditetskomplikationer nødvendiggøres stillingtagen i forbindelse med graviditet ved tilstedeværelse af en given faktor. Det er vigtigt at holde sig for øje at mange bærere af disse defekter forbliver asymptomatiske ligesom det i en uselekteret population af gravide med konstateret venøs tromboembolisk sygdom kun er muligt at identificere kongenit trombofili hos 30-50 %.

	GENETIK (AD: autosomal dominant, AR: autosomal recessiv)	PRÆVALENS (i normalbefolkningen)	VENØS TROMBO- EMBOLISK RISI- KO (i forhold til gravide uden kendt trombofili)
Faktor V-Leiden	AD	6-8 %	x 6
Protrombin G20210A	AD	2-3 %	x 3
Antitrombin	AD	<0,5 %	x 25-50
Protein C	AD	<0,5 %	x 10-15
Protein S	AD	<0,5 %	x 8-10
Hyperhomocysteinæmi	AR	10 %	afh af niveau

Graviditet øger i sig selv risikoen for venøs trombose x 6 svarende til 1/1000 gravide

Risikovurdering:

Let øget risiko:

Heterozygote Faktor V-Leiden eller Protrombin G20210A-mutation uden tidligere trombose
Hyperhomocysteinæmi trods folinsyre/B6/B12 -tilskud

Moderat øget risiko:

Et tidligere trombose tilfælde og henholdsvis kongenit trombofili eller familiær disposition
Heterozygote protein S-, protein C-mangel
Homozygote for faktor V-Leiden eller Protrombin G20210A
Kombinerede heterozygote

Høj-risiko:

Gravide i livslang AK-behandling forud for graviditeten
Antitrombin mangel

Additive risikofaktorer:

Akut sectio
Alder > 35 år
Adipositas (BMI>30 baseret på prægravid vægt)
Immobilitet
Para 4 eller mere
Præeklamsi
Langvarigt fødselsforløb
Flerfoldsgraviditeter

Indikation for udredning for kongenit trombofili:

Venøs tromboembolisk sygdom
3 eller flere konsekutive aborter i 1. trimester
Uforklaret fosterdød efter 16. uge
Tidlig indsættende, svær IUGR
Betydende abruptio placentae
Svær præeklamsi før uge 34

Indikationer og behandlingsregime for antikoagulationsbehandling:

Profylaktisk AK-behandling i graviditeten som følge af konstateret kongenit trombofili vil bero på en individuel samlet vurdering af patientens risiko for trombose og udvikling af graviditetskomplikationer, hvor såvel anamnese med afklaring af evt. sammenfald mellem tidligere trombose og en transient risikofaktor (p-piller, immobilisation etc), familiær disposition, alder, vægt og de øvrige nævnte additive risikofaktorer tages i betragtning. Nedennævnte behandlingsforslag er anbefalinger med evidensgrad IV.

Alle gravide med risikofaktorer for trombose bør tilrådes støtte/kompressionsstrømper i graviditeten og 6 uger postpartum

Let øget risiko:

Ved additive risikofaktorer kan gives LMWH i graviditeten i profylaktiske doser. Intrapartum og 6 uger postpartum LMWH i profylaktiske doser kan overvejes

Moderat øget risiko:

Antenatal, intrapartum og 6 uger postpartum LMWH i profylaktiske doser

Høj-risiko:

Antenatal og 6 uger postpartum LMWH i terapeutiske doser Monitorering af plasma anti Xa aktiviteten (tilsigtet niveau 0,4 -1,0 U/ml 3 timer efter injektion) kan overvejes. Intrapartum reduceres til profylaksedosis

Ved tidligere svær præeklamsi, intrauterin fosterdød, IUGR eller abruptio placentae:

LMWH i profylaktiske doser ved bekræftet graviditet kan overvejes.

LMWH DOSERING	
Profylakse dosis	Klexane 40mg s.c. x 1; Innohep 4500 anti Xa IE s.c. x 1; Fragmin 5000 anti Xa IE s.c. x 1
Terapeutisk dosis	Klexane 1mg/kg s.c. x 2; Innohep 90-100 anti Xa IE/kg s.c. x 2; Fragmin 200 anti Xa IE/kg s.c. fordelt på 1-2 doser (højst 18000 anti Xa IE dgl.)

Ved manifest trombose i graviditeten er behandlingen uafhængig af tilstedeværende kongenit trombofilifaktor og den samme som hos gravide uden kendte risikofaktorer (se guideline ”tromboemboliske lidelser og graviditet”)

BAGGRUND OG VURDERINGER

ANTIFOSFOLIPID SYNDROM

Definition:

Antifosfolipid syndrom dækker en tilstand med tilstedeværelse af antifosfolipid antistoffer og en eller flere af de kliniske manifestationer: Trombose, gentagne spontane aborter, intrauterin fosterdød, svær præeklamsi/eklamsi eller IUGR (Wilson, 1999; Greaves, 1999).

Man skelner mellem primært antifosfolipid syndrom og antifosfolipid syndrom sekundært til Lupus Erythematosus Disseminatus, andre rheumatiske lidelser, autoimmune lidelser, infektioner og medikamenter.

Fosfolipider:

Fosfolipider er væsentlige bestanddele af cellemembraner. Hvis cellemembranens overflade beskadiges, blottes fosfolipiderne, og hos nogle individer vil der herefter

dannes antifosfolipid antistoffer. Beskadigelsen kan have mange forskellige årsager som for eksempel iskæmi, traumer, toxiner, inflammation, infektion og medikamenter.

Antifosfolipid antistoffer, der har betydning for syndromet er cardiolipin antistoffer, lupus antikoagulans og beta 2-glycoprotein-1 antistoffer.

Analysemetoder:

Cardiolipin antistoffer måles med ELISA teknik (Khamashta, 1993). Ved fund af cardiolipin antistoffer af IgG klassen kan udføres analyse for de mere specifikke beta 2-glycoprotein-1 antistoffer af IgG klassen. Antistofferne skal kunne påvises mindst 2 gange med 6 ugers mellemrum. Kun middelhøj-høj antistoftiter tillægges klinisk betydning

Lupus antikoagulans har fået navnet, fordi stoffet har antikoagulant virkning i laboratorieanalyser. Denne virkning findes ikke in-vivo. Der er betydelig inter-laboratorie variation i cardiolipin antistof og lupus antikoagulans analysen (Rai, 1995). Det tilstræbes at standardisere metoderne.

Kliniske manifestationer:

Ca. 2-5 % af gravide har cardiolipin antistoffer og eller lupus antikoagulans ved graviditetens start (Pattison, 1993; Rai, 1995; Kutteh 1997). Men kun en lille del af disse har antifosfolipid syndromet.

Blandt kvinder med habituel abort findes ca. 15 % med vedvarende positive tests for antifosfolipid antistoffer (Rai, 1995).

Ubehandlet er der en meget høj risiko for abort eller fosterdød hos kvinder med antifosfolipid syndrom, måske op til 70-90 %. Hovedparten af aborterne sker i det første trimester, men efter påvist hjerteaktion (Rai, 1995). Andre alvorlige graviditetskomplikationer som svær præeklampsi, IUGR, præterm fødsel og abruptio placentae ses ligeledes hyppigere i denne gruppe (Pattison, 1993; Backos, 1999).

Ubehandlet er der en øget risiko for dyb vene trombose og for arterielle tromboser hos disse kvinder (Silver, 1994). En væsentlig del af tromboserne sker i øjets eller hjernens kar (Durrani, 2002; Soriano 2001).

Patofysiologi:

Det formodes at den høje risiko for abort, fosterdød og andre obstetriske komplikationer er en følge af abnormiteter i den tidlige trofoblast invasion (Sebire, 2002). Der er desuden øget risiko for tromboser i placenta senere i forløbet (Regan, 2002). Laboratoriemæssigt har man fundet en sammenhæng mellem antifosfolipid antistoffer og en aktivering af koagulationssystemet under graviditet (Vincent, 1998). Der findes talrige teorier om antistoffernes virkning på molekylært plan.

Hvornår skal der undersøges for antifosfolipid antistoffer hos gyn-obst patienter?

3 eller flere aborter

Uforklaret fosterdød efter 16 uge

Svær IUGR

Svær præeklampsi/eklampsi før uge 34

Betydende abruptio placentae

Arterielle eller venøse tromboser herunder større placentainfarkter

Forlænget APTT uden anden forklaring

Trombocytopeni af ukendt årsag

Behandling:

Flere typer behandling har været prøvet. Mest effektiv anses i øjeblikket en kombination af heparin og lavdosis acetylsalicylsyre (Kutteh 1996; Rai, 1997), omend der også er studier, der tyder på at acetylsalicylsyre alene er tilstrækkeligt (Farquharson, 2002). Behandlingen skal starte tidligt i graviditeten for at afværge de mange 1. trimester aborter. Behandling med 75-100 mg acetylsalicylsyre dagligt kan starte før konceptionen. Profylaktiske doser LMWH startes, når der er påvist positiv graviditetstest. Det er vigtigt at informere kvinden om nødvendigheden af tidlig opstart af LMWH. Begge behandlinger fortsætter uændret under fødsel og puerperium og ophører efter 6 uger ved tidligere trombose og evt. 5 dage efter fødslen ved øvrige indikationsområder.

Den skitserede profylaktiske behandling reducerer risikoen for dyb vene trombose og arterielle tromber væsentligt. Behandlingen nedsætter abort tendensen betydeligt. Det er usikkert hvor meget/om behandlingen reducerer hyppigheden af de senere obstetriske komplikationer (Regan, 2002).

KONGENITTE TROMBOFILIER

Den hæmostatiske balance

Normal hæmostase opretholdes ved et dynamisk samspil mellem koagulations- og antikoagulationsprocesser, trombocytter og karvæggens endotel og udgør organismens forsvar mod blødning og trombose ved at sikre at dannelsen af fibrin holdes på et passende niveau.

Faktorerne i koagulationssystemet bidrager gennem flere kaskadereaktioner til dannelsen af trombin, der katalyserer omdannelsen af fibrinogen til fibrin og dermed dannelsen af en trombe.

Balancen i det hæmostatiske system er sikret ved regulation af koagulationsprocessen lokalt ved vævslæsionen af antikoagulanter/inhibitorer. De vigtigste antitrombotiske koagulationsenzymmer er antitrombin, protein C og -S.

Antitrombin bindes irreversibelt til flere aktiverede koagulationsfaktorer, men hæmningen af trombin er af særlig fysiologisk relevans. Effekten af antitrombin mangedobles ved tilstedeværelsen af heparin.

Protein C og -S systemet virker modulerende på aktiveringen af koagulationen, idet aktiveret protein C inducerer proteolytisk inaktivering af faktor V og VIII. Optimal funktion af aktiveret protein C forudsætter tilstedeværelse af koagulationsfaktor V og protein S, der virker som co-faktorer.

Risikofaktorer for trombose

Graviditet er forbundet med en række fysiologiske ændringer i det hæmostatiske system. Det er ændringer, der er hensigtsmæssige med henblik på at sikre de ekspanderende maternelle og føtale cirkulationer under graviditeten og en effektiv blødningskontrol efter fødslen. Det er samtidig ændringer, der gør at graviditet i sig selv er at betragte som en erhvervet risikofaktor for udvikling af trombose. I forhold til ikke-gravide er risikoen for venøs-tromboembolisk sygdom ca. 6 gange højere, svarende til 1 pr. 1000 graviditeter (Andersen, 1998) og såfremt graviditeten er kompliceret fx. flerfoldsgraviditeter eller obstetriske forhold, der indikerer langvarig

immobilisation eller operativ forløsning er risikoen yderligere forhøjet. Lungeemboli er en sjælden, men særdeles alvorlig komplikation og forekommer med en hyppighed på 1-2 pr. 10.000 graviditeter. Tromboemboliske komplikationer i graviditeten og puerperiet fordeler sig med 50 % i graviditeten, henholdsvis 20 %, 40 % og 40 % i graviditetens trimestre og 50 % i puerperiet (6 uger post-partum). Særlig risiko har gravide, der er bærere af risikofaktorer for trombose, ligesom stigende alder og vægt øger risikoen.

I 1965 blev der for første gang beskrevet tilfælde med kongenit antitrombin mangel (Egeberg, 1965), i 1980'erne fulgte beskrivelserne af protein C og S-mangel (Griffin, 1981), og i 1994 konstateredes punktmutation i genet, der koder for koagulationsfaktor V (Faktor V-Leiden) og som resulterer i en resistens overfor aktiveret protein C (Bertina, 1994). Disse fire forstyrrelser medfører svækkelse af det naturlige antikoagulante beredskab.

En anden risikofaktor for trombose er hyperhomocysteinæmi (Kluijtmans, 1996), der blandt andet optræder hos personer med mutation i genet, der koder for enzymet methylen tetrahydrofolat reduktase (MTHFR), der medvirker ved omdannelsen af homocystein til aminosyren methionin. Denne proces er afhængig af tilstedeværelsen af folinsyre, B6 og B12. Da folinsyremangel ikke er ualmindelig hos gravide kvinder kan det være en forstærkende faktor. Homocysteiniværdien kan stort set altid normaliseres ved tilskud af folinsyre og B6/12-vitamin.

Endvidere er Protrombin G20210A mutationen beskrevet (Poort, 1996), der medfører øget koncentration af protrombin og dermed øgning af koagulationskapaciteten.

Risikovurdering i relation til udvikling af trombose i forbindelse med graviditet
Protein C-, S- og antitrombin-mangel er sjældne < 0,5 %, men associeret med høj tromboserisiko, når de optræder; 22-26 % for protein C-mangel, 12-17 % for protein S-mangel og 32-51 % for antitrombin-mangel (Lockwood, 2002; McColl, 1997).
Faktor V-Leiden er hyppigt forekommende, ca. hos 7 %. Hos gravide kan ca. 10-15 % af de tromboemboliske komplikationer tilskrives faktor V-Leiden. Risikoen for trombose i graviditeten hos bærere af faktor V-Leiden er ca. 0,2 % (Gerhardt, 2000; McColl, 1997).

Hyperhomocysteinæmi betinget af mutation i genet, der koder for enzymet MTHFR optræder hos omkring 10 %. Risikoen for tromboemboliske komplikationer er afhængig af niveauet af homocystein; homocystein > 18,5 µmol/l medfører 2,5 gange øget risiko og homocystein > 20 µmol/l medfører 3-4 gange øget risiko (Lockwood, 2002).

Protrombin G20210A mutationen optræder hos ca. 2 % og kan forklare ca. 17 % af de tromboemboliske komplikationer hos gravide. Tromboserisikoen hos asymptotiske bærere er ca. 0,5 % (Gerhardt, 2000; McColl, 2000; Martinelli, 2002).

Risikovurdering i relation til udvikling af graviditetskomplikationer
Sammenhængen mellem kongenitte trombofilier og graviditetskomplikationer i form af præeklamsi, intrauterin fosterdød, IUGR og abruptio placentae, har gennem de seneste år været genstand for talrige både prospektive og retrospektive opgørelser. Resultaterne har været meget svingende, fra ingen sammenhæng (Morrison 2002) - til fund af op mod 70 % bærere af kongenitte eller erhvervede trombofilier i studiegrupperne (Preston, 1996; Kupferminc, 1999 og 2000; Martinelli, 2002).

Generelt kan siges at jo sværere og tidligere graviditetskomplikationen er, des tættere er associationen til kongenitte trombofilier.

Mindre observationelle studier (Brenner, 2000; Grandone, 2002; Ogueh 2001; Riyazi, 1998) har sandsynliggjort et forbedret graviditetsudkomme ved intervention i gruppen med kongenitte trombofilier og nedenstående svære graviditetskomplikationer. Dette begrundes rimeligheden af undersøgelse for kongenitte trombofilier i tilfælde af:

- 3 eller flere konsekutive aborter i 1. trimester
- Intrauterin fosterdød efter 1. trimester
- Svær præeclampsi før uge 34
- Tidlig indsættende, svær IUGR
- Betydende abruptio placentae

Ved positive fund kan man i fremtidige graviditeter overveje behandling med:

LMWH i profylaktiske doser ved bekræftet graviditet.

Behandlingsmuligheder

Der er ikke lavet randomiserede undersøgelser, hvor man har undersøgt effekten af tromboseprofylakse hos gravide, ligesom studier, der fastlægger behandlingsdosis og varighed mangler. Strategien for tromboseprofylakse for gravide er derfor baseret på erfaringer fra ikke-gravide populationer.

Perorale vitamin-K antagonister anvendes kun på speciel indikation hos gravide pga deres teratogene effekt og øgede risiko for intracerebrale blødninger hos fostret igennem graviditeten og under fødslen. Marevan passerer kun i beskeden grad over i ammemælken og kan således udmærket anvendes som tromboseprofylakse i puerperiet (Pattacini, 2002). Marcoumar er kontraindiceret til ammende pga ophobning i ammemælken

Ufraktioneret heparin har været anvendt særdeles udbredt til antikoagulation af gravide, idet heparin ikke placerer placenta. Det er imidlertid forbundet med en øget risiko for trombocytopeni og osteoporose, ligesom det har vist sig særdeles vanskeligt at sikre en stabil antikoagulation og derfor nødvendiggør en vis monitorering.

LMWH har en række fordele i forhold til ufraktioneret heparin og vil derfor med vor viden idag være 1. valgspræparat i graviditeten. Effekten på trombocytfunktionen er mindre, biotilgængeligheden er bedre, halveringstiden længere og der er minimal risiko for osteoporose (Walker, 2001).

FORHOLDSREGLER OG SIKKERHED VED LMWH

For gravide med kongenit trombofili vil stillingtagen til eventuel profylaktisk antikoagulation i forbindelse med fødslen og i puerperiet være aktuel.

Tidspunktet for optimal opstart af behandling er ikke fastlagt. Opstart ved fødselns begyndelse vil sikre tromboseprofylakse ved f.eks. langvarigt fødselsforløb eller akut sectio. Over for dette står risikoen for øget blødning i forbindelse med evt. anlæggelse af epidural/spinal analgesi.

LMWH er et sikkert præparatvalg med kun tvivlsomt påvist teratogenicitet og er ikke i profylaktiske doser forbundet med en øget blødningsrisiko i forbindelse med fødslen (Sanson, 1999; Lepercq, 2001). Præparaterne kan opstartes allerede i 1. trimester. Omkring forløsningstidspunktet kan det være mest hensigtsmæssigt at give LMWH

ved to daglige injektioner frem for kun én, idet peak-koncentrationerne da nedsættes, og der vil derfor bedre kunne tages hensyn til pausering i forbindelse med anlæggelse af spinal/epidural analgesi (Rodie, 2002). Hvilke forholdsregler, der bør tages i forbindelse med lokal analgesi, bør aftales med den lokale anæstesiologiske afdeling, men internationale guidelines anbefaler at spinal/epidural analgesi kan anlægges 12 timer efter en profylaksedosis og 24 timer efter en terapeutisk dosis. AK-behandlingen kan genopstartes 3 – 4 timer efter fjernelse af epidural-kateter (Rodie, 2002).

Det er vigtigt at erindre, at benzylalkohol er brugt i visse LMWH-præparat-formuleringer, men ikke i single-dose-sprøjterne. Benzylalkohol er kontraindiceret under graviditet, idet det pga fostrets umodne leverfunktion medfører metabolisk acidose hos fostret.

REFERENCER

- Andersen BS, Steffensen FH, Sorensen HT, Nielsen GL, Olsen J. The cumulative incidence of venous thromboembolism during pregnancy and puerperium--an 11 year Danish population-based study of 63,300 pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77 (2): 170-3
- Backos M, Rai R, Chilcott I et al: Pregnancy complications in women with recurrent miscarriage associated with antiphospholipid syndrome treated with low dose aspirin and heparin. *Br J Obstet Gynecol* 1999;106: 102-7
- Bertina RM, Koeleman BPC, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994; 369: 64-7
- Brenner B, Hoffman R, Blumenfeld Z, Weiner Z, Younis JS. Gestational outcome in thrombophilic women with recurrent pregnancy loss treated by enoxaparin. *Thromb Haemost* 2000; 83: 693-7
- Durrani OM, Gordon C, Murray P I: Primary anti-phospholipid antibody syndrome. *Current concepts. Surv Ophthalmol* 2002; 47: 215-38
- Egeberg O. Inherited antitrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrh* 1965; 13: 516-20
- Farquharson RG, Quenby S, Greaves M. Antiphospholipid Syndrome in Pregnancy: A Randomised Controlled Trial of Treatment. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 408-13
- Gerhardt A, Scharf RE, Beckmann MW et al. Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *N Engl J Med* 2000; 342: 374-80
- Grandone E. Preventing adverse obstetric outcome in women with genetic thrombophilic. *Fertil Steril* 2002; 78 (2): 371-5
- Greaves M. Antiphospholipid antibodies and thrombosis. *Lancet* 1999; 353: 1348-53
- Griffin JH, Evart B, Zimmerman TS, Kleiss AJ, Wideman C. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest* 1981; 68: 1370-3
- Khamashta M, Hughes GR: Antiphospholipid syndrome. *Br Med J* 1993; 307: 883-4.
- Kluijtmans LAJ, van den Heuvel LPWJ, Boers GHJ et.al. Molecular genetic analysis in mild hyperhomocysteinemia: a common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a genetic factor for cardiovascular disease. *Am J Hum Genet* 1996; 58: 35-41

Kupferminc MJ, Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complicated pregnancy. *N Eng J Med* 1999; 340: 9-13

Kupferminc MJ, Severe preeclampsia and high frequency of genetic thrombophilic mutation. *Obstet Gynecol* 2000; 96 (1): 45-9

Kutteh WH: Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174: 1584-1589

Kutteh WH. Antiphospholipid antibodies and reproduction. *J Reprod Immunol* 1997 Nov 15: 35 (2): 151-71

Lepercq J, Conard J, Borel-Derlon A, Darmon JY, Boudignat O, Francoual C et al. Venous thromboembolism during pregnancy: a retrospective study of enoxaparin safety in 624 pregnancies. *BJOG* 2001; 108 (11): 1134-40

Lockwood CJ. Inherited thrombophilias in pregnant patients: Detection and treatment paradigm. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 333-41

Martinelli I, De S, V, Taioli E, Paciaroni K, Rossi E, Mannucci PM. Inherited thrombophilia and first venous thromboembolism during pregnancy and puerperium. *Thromb Haemost* 2002;87(5):791-5

McColl MD, Ramsay JE, Tait RC, Walker, McCall F, Conkie JA et al. Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1997; 78 (4): 1183-8

McColl MD, Ellison J, Reid F, Tait RC, Walker ID, Greer IA. Prothrombin 20210 G-->A, MTHFR C677T mutations in women with venous thromboembolism associated with pregnancy. *BJOG* 2000; 107 (4): 565-9

Morrison ER, Miedzybrodzka ZH, Campbell DM, Haites NE, Wilson BJ, Watson MS, Greaves M, Vickers MA. Prothrombotic Genotypes Are not Associated with Pre-eclampsia and Gestational Hypertension: Results from a Large Population-based Study and Systematic Review. *Thromb Haemost* 2002; 87: 779-85.

Ogueh O. Outcome of pregnancy in women with hereditary thrombophilia. *Obstet Gynecol* 2001; 74: 247-53

Pattacini C, Tagliaferri A, Manotti C. Awareness of Teratogenic Effect of Oral Anticoagulants in Fertile Women. *Thromb Haemost* 2002; 88: 172.

Pattison NS, Chamley LW, McKay EJ, Liggins GC, Butler WS: Antiphospholipid antibodies in pregnancy: prevalence and clinical associations. *Br J Obstet Gynecol* 1993; 100: 909-13

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: 3698-703

Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID, Briët E et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet* 1996; 348: 913-6

Rai RS, Regan L, Clifford K, et al: Antiphospholipid antibodies and Beta2-glycoprotein-I in 500 women with recurrent miscarriage: results of a comprehensive screening approach. *Hum Reprod* 1995; 10: 2001-5

Rai RS, Cohen H, Dave M, Regan L: Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies. *Br Med J* 1997; 314: 253-7

Regan L og Rai R: Thrombophilia and pregnancy loss. *J Reprod Immunol* 2002; 55: 163-180

- Riyazi N. Low-molecular-weight heparin combined with aspirin in pregnant women with thrombophilia and a history of preeclampsia or fetal growth restriction: a preliminary study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 80: 49-54
- Rodie VA, Thomson AJ, Stewart FM, Quinn AJ, Walker ID, Greer IA. Low molecular weight heparin for the treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a case series. *BJOG* 2002;109 (9): 1020-4
- 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 (5): 668-72
- Sebire N, Fox H, Backos M, Rai R, Paterson C, Regan L: Defective endovascular trophoblast invasion in primary antiphospholipid antibody syndrome-associated early pregnancy failure. *Hum Reprod* 2002; 17: 1067-71
- Silver RM, Draper ML, Scott JR et al: Clinical consequences of antiphospholipid antibodies: An historic cohort study. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 372
- Soriano D, Carp H, Seidman DS et al: Management and outcome of pregnancy in women with thrombophilic disorders and past cerebrovascular events. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81:204-7
- Vincent T, Rai R, Regan L, Cohen H: Increased thrombin generation in women with recurrent miscarriage. *Lancet* 1998; 353: 116
- Walker IS, Greaves M, Preston FE. Guideline. Investigation and Management of Heritable Thrombophilia. *Br J Haematol* 2001; 114: 512-28
- Wilson WA, Gharavi AE, Koike T et al: International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthr Rheum* 1999; 42; 1309-11