

Zwangerschap & antistolling

Marieke Kruip, internist-hematoloog Erasmus MC
Marije ten Wolde, internist-vasculair geneeskundige
Flevoziekenhuis



Patiënte mevr X



- Gynaecoloog belt
- Patiënte G2, P1, AD 20 weken, dyspnoisch
- A/ Pijn ademhaling en hoesten
- VG/ Opname ivm hyperemesis gravidarum
- LO/ RR 120/75, pols 100, sat 97%, AF 20/min T 38.5

Aanvullend onderzoek

Hemoglobine 7.8 mmol/L

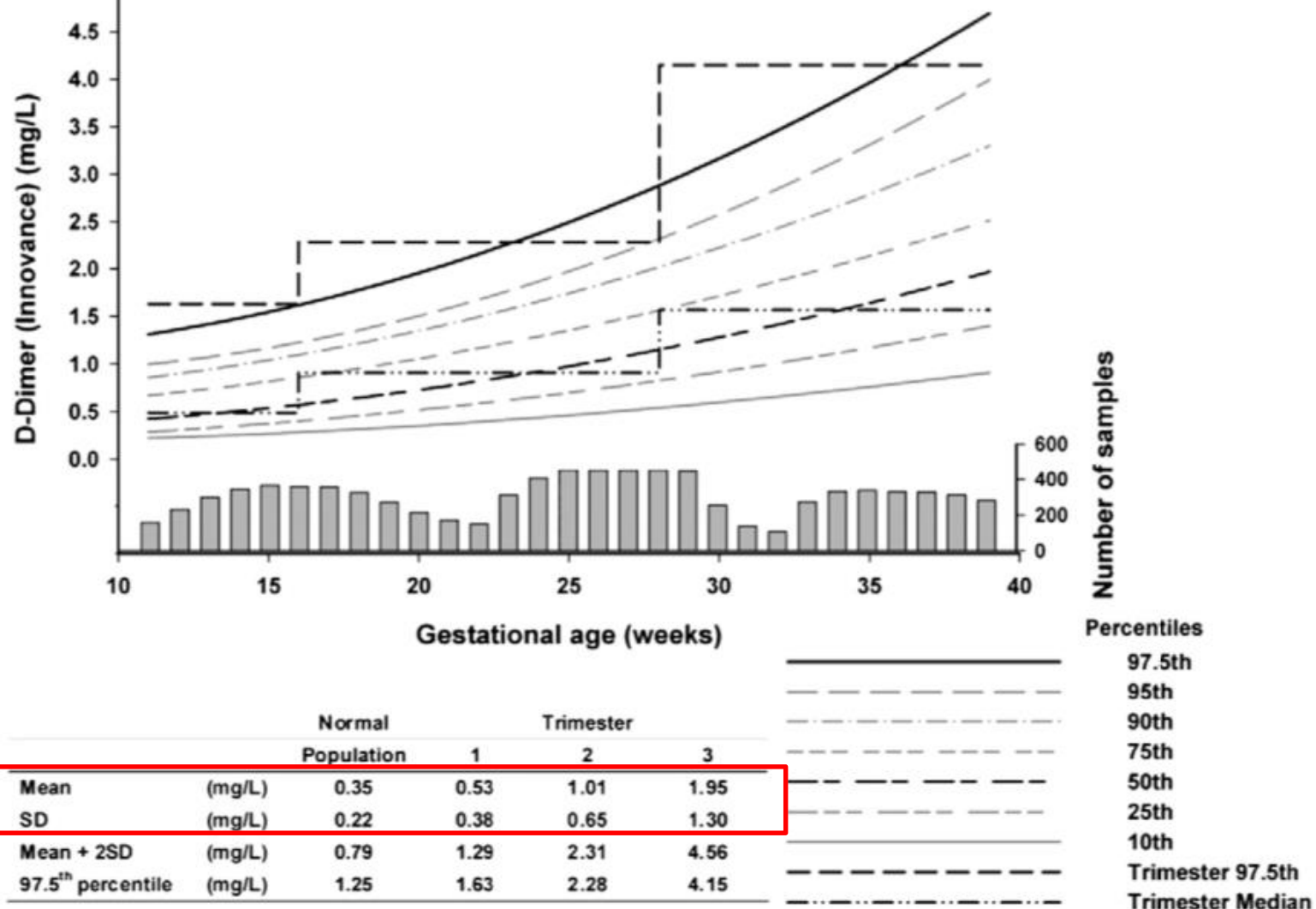
Leukocyten $11.4 \times 10^9/L$

CRP 44 mg/L

D-dimeer 10.08 mg/L (<0.50)



D-dimeer verhoogd tijdens verschillende stadia van zwangerschap¹



¹Khalafallah AA, Morse M
Thromb Res 2012

VQ en CTPA stralenbelasting in de zwangerschap²

Table 4. Overview of studies on radiation exposure from CTPA or V-Q lung scanning in real-life patients.

Study	Number of imaging tests	Radiation exposure: real-life studies											DLP mGy/cm	
		CTPA radiation exposure				V-Q lung scanning radiation exposure								
		1 st	2 nd	3 rd	Average	Q lung scanning		V-Q lung scanning						
					1 st	2 nd	3 rd	Average	1 st	2 nd	3 rd	Average		
Browne <i>et al.</i> 2014	70 CTPA				7.15 mSv*					NP				397.54±100.4
Jordan <i>et al.</i> 2015 [†]	34 CTPA	9.0	9.5	9.7	9.4					NP				NP

Gemiddelde maternale effectieve dosis:

0.9-5.85 mSv met V/Q en 0.23-9.7 mSv met CTPA

Foetale/uterus geabsorbeerde dosis:

0.2-0.7 mGy met V/Q en 0.002-0.51mGy met CTPA

Year	Study	Number of tests	Modality	Maternal effective dose (mSv)	Fetal/uterus absorbed dose (mGy)	DLP (mGy/cm)
2009	Armstrong <i>et al.</i> 2017	769 V-Q lung scans 269 CTPA	BAD mGy	2-14	0.28	NP
	Mitchell <i>et al.</i> 2017	84 CTPA	UFAD mGy	0.002-0.02	0.2	NP
		120 kV	MED mSv	0.23	NP	NP
		15 CTPA	BAD mGy	2.24	NP	NP
		80 kV	MMED mSv	0.04	NP	NP
			BAD mGy	0.25	NP	NP
	Halpenny <i>et al.</i> 2017	69 ^a	Mean effective mSv	1.66	NP	118.48±20.05
		135 ^a	Mean effective dose mSv	0.97	NP	69.34±10.95

CTPA: computed tomography pulmonary angiography; V-Q lung scanning: ventilation-perfusion lung scanning; Q: perfusion; MMED: mean maternal effective dose; BA: breast absorbed dose; FAD: fetal absorbed dose; UFAD: uterus/fetal absorbed dose. NP: not provided. *DLP: dose length product (image noise); mSv=DLP mGy/cm *0.018(standard conversion). ** The mean effective dose per patient.

D-dimeer/beslisregel en CTPA

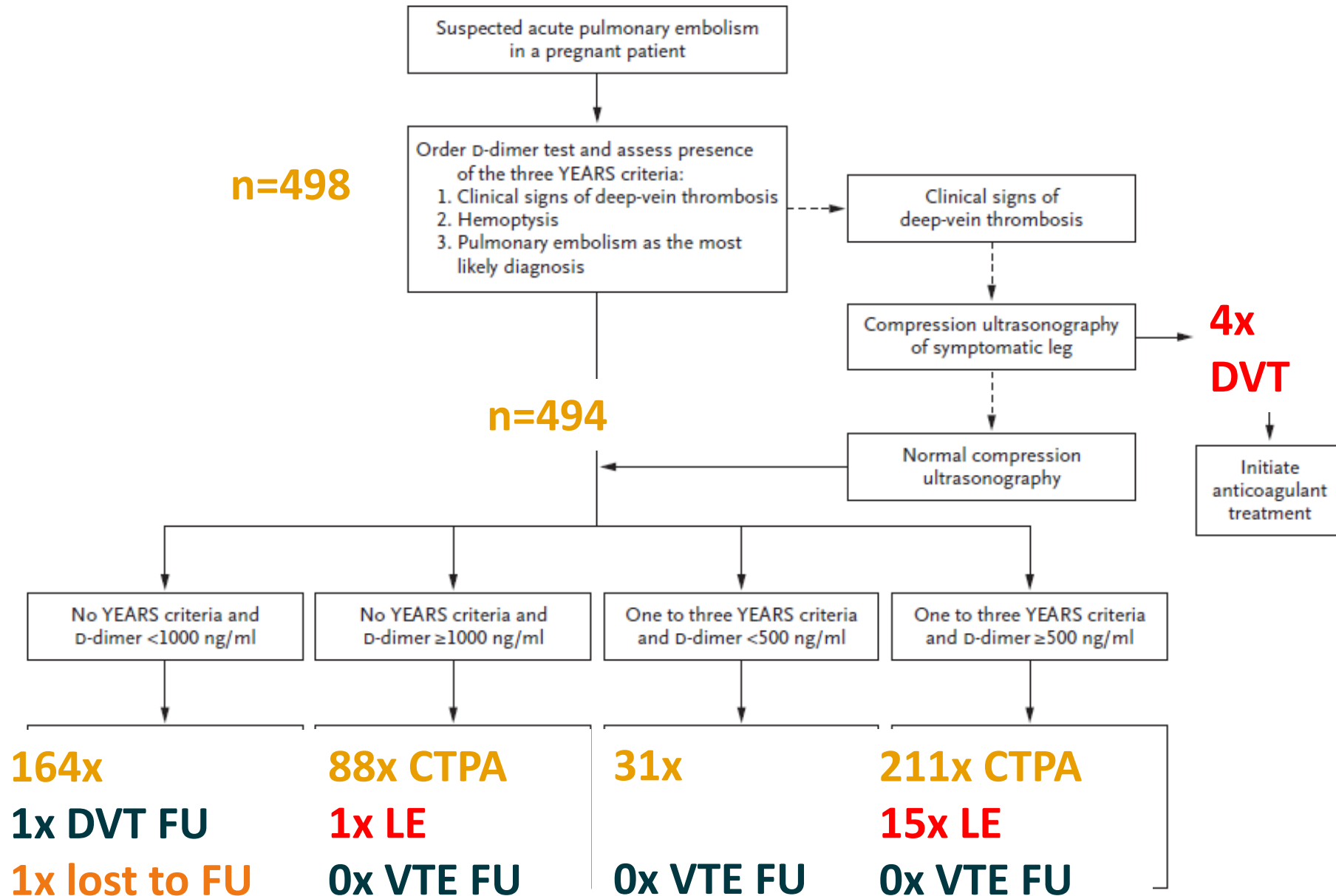
The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Pregnancy-Adapted YEARS Algorithm for Diagnosis of Suspected Pulmonary Embolism

L.M. van der Pol, C. Tromeur, I.M. Bistervels, F. Ni Ainle, T. van Bommel,
L. Bertoletti, F. Couturaud, Y.P.A. van Dooren, A. Elias, L.M. Faber,
H.M.A. Hofstee, T. van der Hulle, M.J.H.A. Kruip, M. Maignan, A.T.A. Mairuhu,
S. Middeldorp, M. Nijkeuter, P.-M. Roy, O. Sanchez, J. Schmidt, M. ten Wolde,
F.A. Klok, and M.V. Huisman, for the Artemis Study Investigators*

Iedere zwangere D-dimeer + YEARS-items



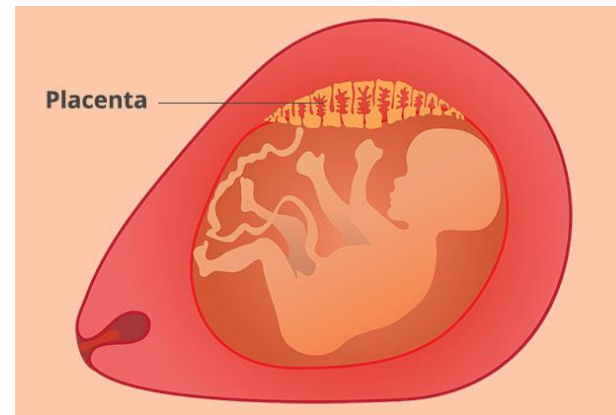
Resultaten

- 20/498 = 4% prevalentie VTE op baseline
- Incidentie VTE: $1/477^* = 0.21\%$ (95% CI 0.04-1.2)
Afkapwaarde veiligheid: 2.7%
- **39%** longembolie uitgesloten zonder CTPA
- Verdeling trimesters: 65% - 46% - 32%





LMWH



- Veilig tijdens de zwangerschap en kraambed, passeert niet de placenta en is niet teratogeen

- Dosering en monitoring

- 1 dd versus 2 dd

- voorkeur 1x per dag
- 2x per dag bij:

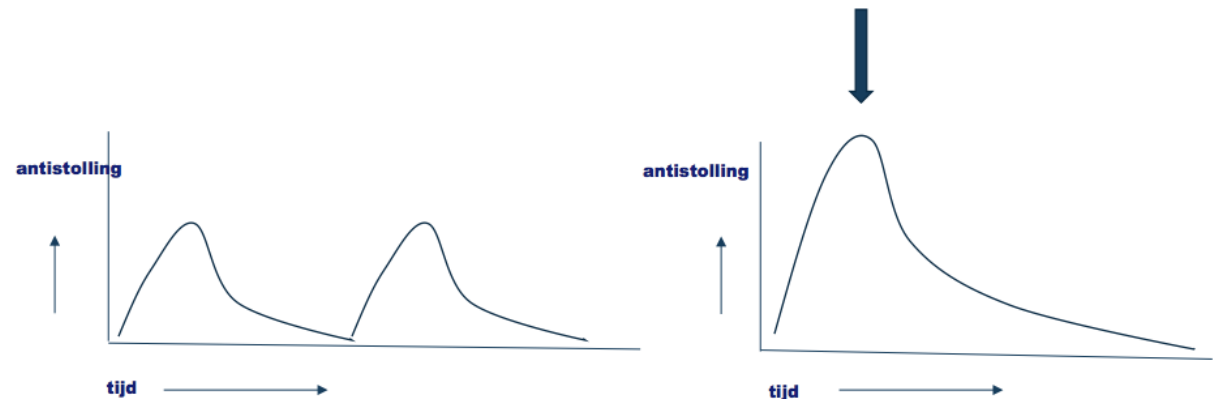
- hoog bloedingsrisico (lagere piek)

- evt vanaf 36^e week zwangerschap; minder antistolling bij bevalling





- Obv uitgangsgewicht?

- Controle anti Xa spiegels?

Poll



LMWH, dosering

- Op basis van gewicht en nierfunctie
- Welk effect zal zwangerschap hebben op dosering?
 - Cr-klaring  tijdens de zwangerschap  dosis omhoog
 - Gewicht  tijdens de zwangerschap  dosis omhoog

LWMH, monitoring

Wat is er bekend?

- Observationele studie in 26 zwangere vrouwen met acute VTE¹
 - 11 met anti-Xa monitoring, 15 zonder
 - Geen recidief VTE in beide groepen, gem bloedverlies gelijk.
 - Dosering obv actuele gewicht
- Van 7 observationele studies/case series rapporteerden enkelen dat verandering in dosering obv antiXa-spiegel nodig was. Geen klinisch voordeel geobserveerd

¹McDonnell, *J Thromb Thrombolysis* (2017) 43:105–111

LWMH, monitoring

- Wat zeggen

- ACCP:
- ASH:
- ESC:

Recommendations	Class ^a	Level ^b
LMWH is recommended for the prevention and treatment of VTE in pregnant patients. ¹³	I	B
For high-risk women, it is recommended to give a weight-related prophylactic dose of LMWH (e.g. enoxaparin 0.5 mg/kg once daily). ¹³	I	B
A documented assessment of risk factors for VTE before pregnancy or in early pregnancy is recommended in all women. ⁴¹⁷	I	C
It is recommended that the therapeutic dose of LMWH is based on body weight. ¹⁴	I	C
Thrombolytics to manage patients with pulmonary embolism is only recommended in patients with severe hypotension or shock. ²¹	I	C

(e.g.

2 IU/mL³

- Expert opinion⁴

- doseren obv uitgangsgewicht
- topspiegel, 3-4 u na injectie
- vanaf start 's ochtends LMWH
- bij 1dd LMWH streven anti-Xa 1,0-2,0 IU/mL; alternatief 0,8-1,6 IU/mL
- elke 6-8 weken meten

¹Bates, ACCP, Chest 2008

²Bates, ASH, Blood Advanc, 2018

³Vera Regitz-Zagrosek, ESC guidelines, European Heart Journal (2018) 39

⁴Middeldorp, How I treat, Blood, 2020

Wel of geen anti-Xa monitoring?

- Acute VTE – geen bewijs, wordt wel gedaan in praktijk, richtlijnen geen duidelijke aanbeveling
- Wel bij
 - overgewicht en nierinsufficiëntie
 - Bij kunstkleppen

LMWH, monitoring (kunstkleppen)

Recommendations	Class ^a	Level ^b
It is recommended that the valve prosthesis for a woman contemplating pregnancy is chosen in consultation with a pregnancy heart team.	I	C
It is recommended to manage pregnancy in women with mechanical valves in a centre with a pregnancy heart team.	I	C
If delivery starts while on a VKA or in less than 2 weeks after discontinuation of a VKA, caesarean section is recommended.	I	C
It is recommended to discontinue VKAs and start adjusted-dose intravenous UFH (aPTT ≥ 2 x control) or adjusted-dose LMWH ^c (see separate recommendations) at the 36th week of gestation.	I	C
In pregnant women on LMWH or UFH, it is recommended to perform weekly anti-Xa level monitoring or aPTT monitoring with dose adjustment (within 36 h).	I	C
In pregnant women on a VKA, it is recommended to perform INR monitoring weekly or every 2 weeks.	I	C
In pregnant women with LMWH, it is recommended to target anti-Xa levels 4–6 h post-dose at 0.8–1.2 U/l (aortic valve prosthesis) or 1.0–1.2 IU/mL (mitral and right-sided valve prostheses).	I	C
It is recommended to replace LMWH with intravenous UFH (aPTT ≥ 2 x control) at least 36 h before planned delivery. UFH should be continued until 4–6 h before planned delivery and restarted 4–6 h after delivery if there are no bleeding	I	C

LMWH

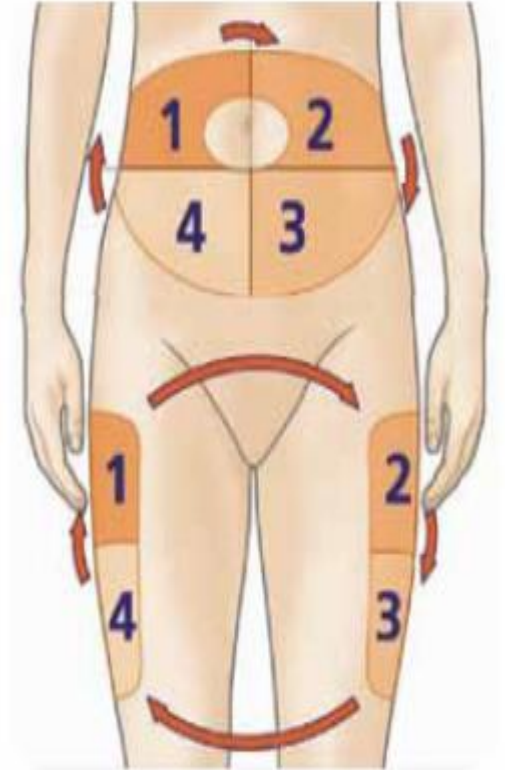
- **Effectiviteit:**
 - Recidief VTE is 1.9 % (95% CI 0.88-3.42)¹
- **Veiligheid:**
 - Incidentie bloedingscomplicaties ante partum: 3.28% (95% CI 2.1-4.7%)¹
 - Majeure bloedingen 1.41% (95% CI 0.60-2.41)
 - Eerste 24 uur post partum 1.90% (95% CI 0.80 -3.60)
 - HIT <0.1%²: danaparoid natrium (Orgaran, passeert niet de placenta; of fondaparinux, passeert wel de placenta in enige mate maar wel beperkte ervaring mee).
 - NB bij patiëntes eerder aan UFH blootgesteld 0.1-1%
 - > Trombocyten controle, baseline en d 4-12

¹Romualdi E, Dentali F, et al. *J. Thromb. Haemost.* 2013;11(2):270

²Chaudhary RK, Nepal C, et al. *Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem.* 2015;13(2):92

LMWH

- Bij “dikkeren” buik soms lastig; veel vrouwen prikken alleen in de bovenbenen
- Tot 25% krijgt huidreacties;
 - vooral type IV vertraagde hypersensitiviteitsreactie
 - op injectieplaats



Wat is je advies zijn aan iemand met een huidreactie?

poll

- doorgaan, is alleen vervelend maar niet bedreigend
- over naar ander merk LMWH
- over naar fondaparinux
- over naar VKA (mits >14 en < 36 wkn zwanger)



Huidreacties LMWH


- Huidreacties na 26 dagen (7-95) > switch ander LMWH
- 1/3 ook huidreactie met ander LMWH > volgend LMWH
- Huidreacties op alle LMWH's > danaparoid natrium of fondaparinux



Bank, J thromb Haemost 2003;1(3): 859-861
Wutschert, Drug Saf 1999;20 (6):515-525

Anticoagulantia tijdens zwangerschap

Table 1. Summary table of safety of anticoagulant use in pregnancy and during breastfeeding¹⁵



Anticoagulant	Safe during pregnancy	Safe during breastfeeding	Evidence based summary
Heparins	Yes	Yes	Does not cross the placenta; extensive safety data from observational studies
Vitamin K antagonists	No	Yes	Crosses the placenta, may cause coumadin embryopathy (if used between 6 th and 12 th week), fetal bleeding and neurodevelopmental deficits
Direct oral anticoagulants	No	No	Crosses the placenta, reproductive effects unknown
Danaparoid	Yes	Yes	Does not cross the placenta
Fondaparinux	Probably yes	Yes	Crosses the placenta to some extent; limited data suggest it is safe for the fetus

Middeldorp, How I treat venous thromboembolism in pregnancy, Blood, august 13, 2020

Zwangerschap en VKA

vitamine K antagonisten passeert de placenta



VKA komt in bloed van foetus



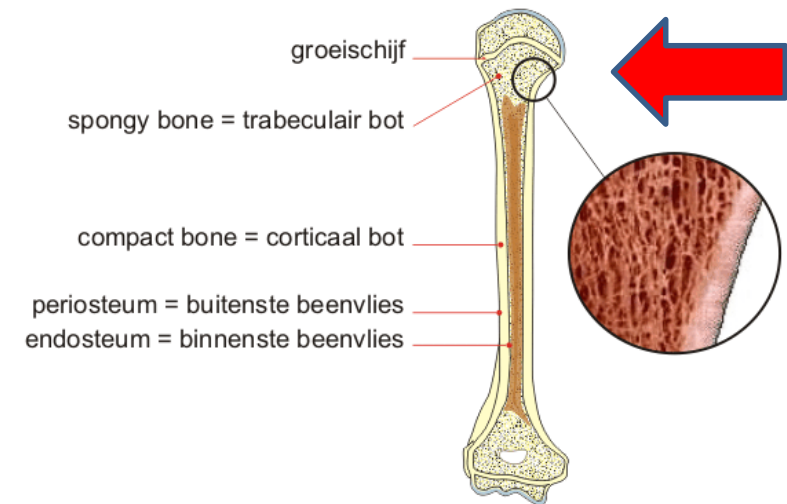
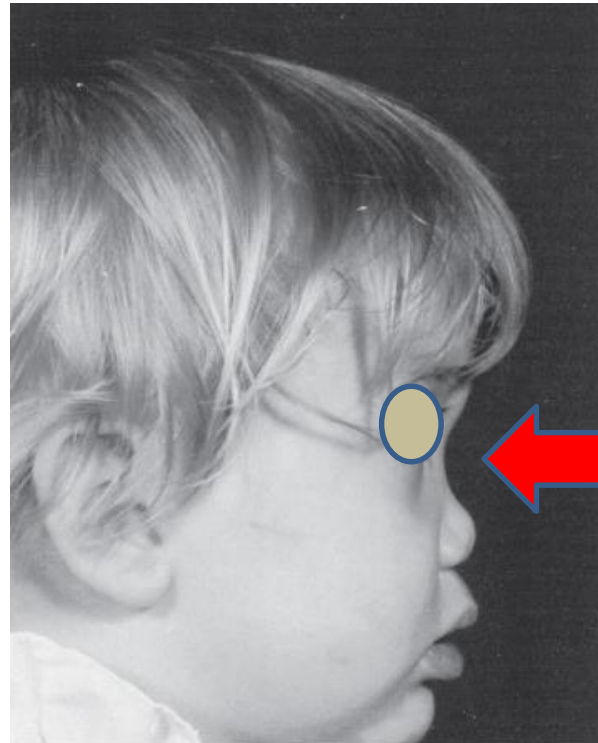
Foetus te kort aan vitamine K



- 1) Skelet afwijkingen
- 2) Bloedingscomplicaties
- 3) CZS structurele afwijkingen en minor neurological defects

Zwangerschap en VKA; skeletafwijkingen

- vitamine K is noodzakelijk voor de aanmaak van osteocalcine
- vrijwel alleen bij expositie VKA tussen week 6 en 9 (1^e trimester)
- prevalentie ongeveer 6%



Source: Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY: *Williams Obstetrics, 23rd Edition*: <http://www.accessmedicine.com>
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Zwangerschap en VKA; bloedingscomplicaties

- vitamine K is noodzakelijk voor de aanmaak stollingsfactoren (FII, FVII, FIX, FX, prot C, prot S)
- deze stollingsfactoren zijn bij foetus aanwezig vanaf week 12-14
- liefst geen VKA tijdens laatste (2?) weken zwangerschap ivm partus en daarmee bloedingsrisico kind bij geboorte (hersensbloeding)
- prevalentie bloedingscomplicaties ongeveer 0.9%

Zwangerschap en VKA; CZS

- diverse structurele afwijkingen van CZS beschreven
- vooral na expositie in 1^e trimester
- prevalentie ongeveer 1%

Zwangerschap en VKA; CZS

- diverse structurele afwijkingen van CZS beschreven
- vooral na expositie in 1^e trimester
- prevalentie ongeveer 1%

- latere expositie (2^e en 3^e trimester)
 - geen overte beperkingen of neurologisch afwijkingen
 - geen verlies cognitieve functies
 - basisschool: minor neurological dysfunctions, OR 1.9 (95% CI, 1.1-3.4)
 - dosis-afhankelijk OR van 1.2 (95%CI, 1.0-1.5) per mg VKA per dag

Zwangerschap en VKA

- Gebruik eerste trimester;
 - bot- en kraakbeenafwijkingen
 - structurele afwijkingen CZS
- Gebruik 2^e en 3^e trimester:
 - minor neurological defects
 - bloeding bij foetus in utero
- Gebruik na de 36^e week:
 - hoger risico op bloeding bij moeder en kind bij bevalling

Zwangerschap en VKA; foetal loss

Risico op “foetal loss” kent dosis-effect relatie:

> 2 mg acenocoumarol of > 3 mg fenprocoumon per dag gedurende hele zwangerschap	32.5%
< 2 mg acenocoumarol of < 3 mg fenprocoumon per dag gedurende hele zwangerschap	13.4-19.2%

Risico zwangere met kunstklep

Tabel 13.2 Risico kleptrombose en overlijden bij zwangeren met mechanische klep⁴

Strategie	Risico kleptrombose	Risico maternale sterfte
VKA gedurende gehele zwangerschap	3.9%	2%
UFH 1 ^e trimester, VKA 2 ^e en 3 ^e trimester	9.2%	4%
UFH gehele zwangerschap	33%	15%

Bij mechanische kunstkleppen is VKA veel veiliger voor de moeder!!

Zwangerschap bij vrouwen met hartklepprothesen is risicovol

Zwangerschap zonder complicaties en levend geboren kind

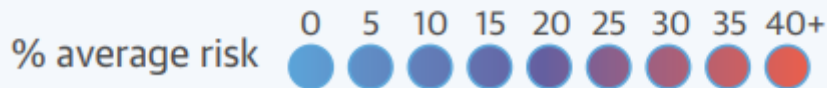
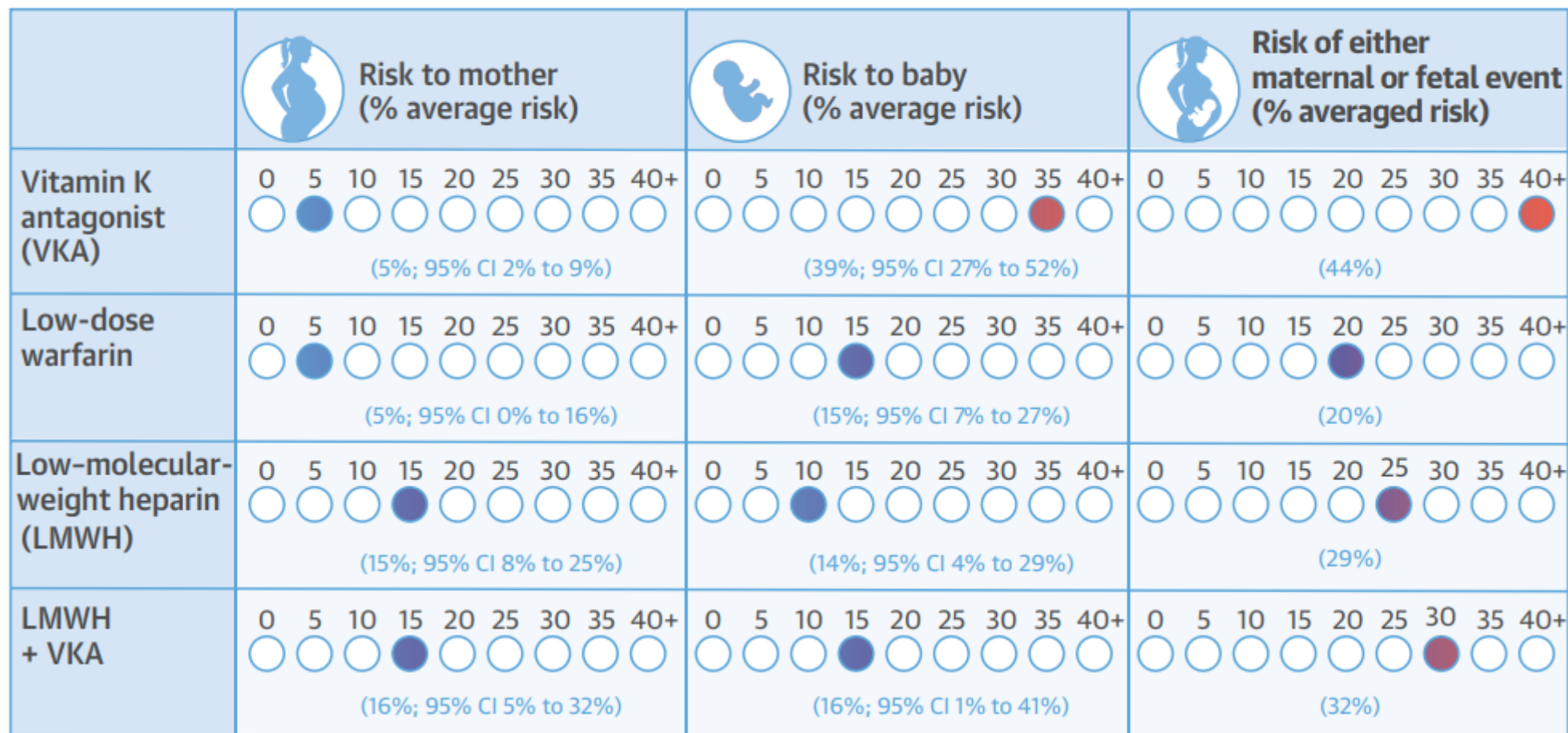
ROPAC registry

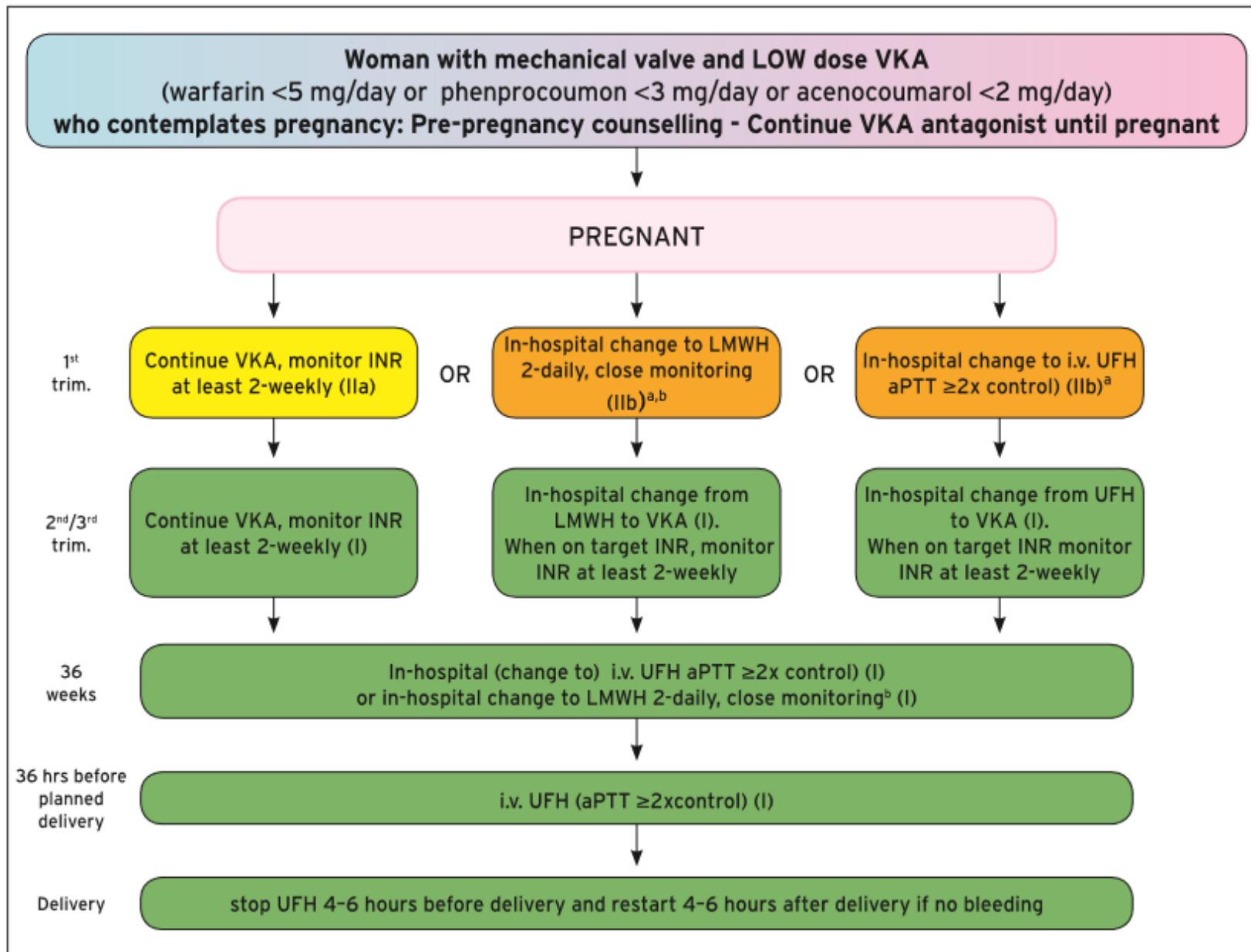
- 58% mechanische kunstklep (n=212)
- 79% bioprothese (n=134)
- 78% overige hartziekten (n=2620)

UK database (n=58)

- 28%

CENTRAL ILLUSTRATION Anticoagulation Strategies in Pregnant Women With Mechanical Heart Valves

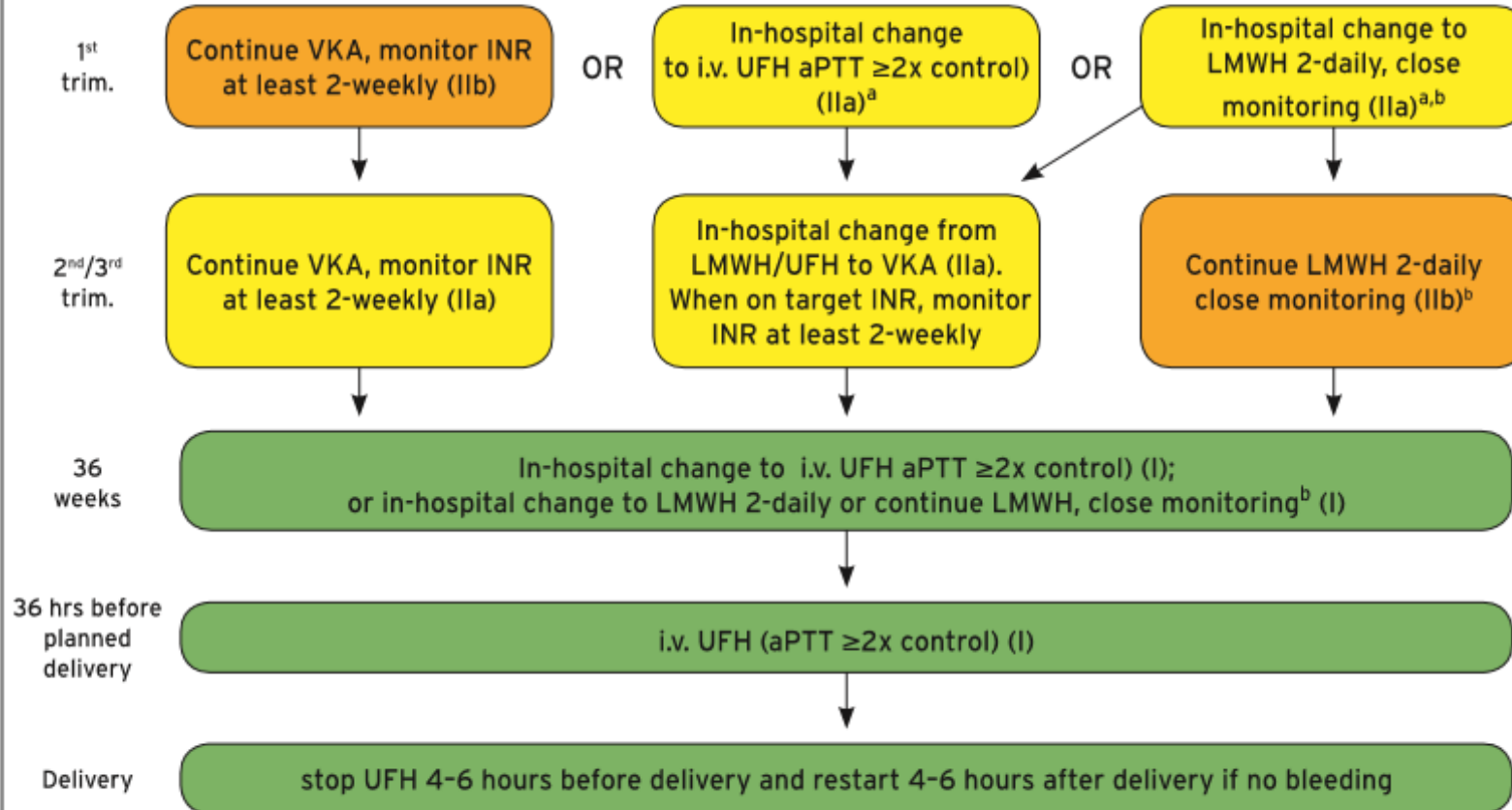




©ESC 2018

Woman with mechanical valve and HIGH dose VKA
 (warfarin >5 mg/day or phenprocoumon >3 mg/day or acenocoumarol >2 mg/day)
who contemplates pregnancy: Pre-pregnancy counselling - Continue VKA antagonist until pregnant

PREGNANT



2dd LMWH

Mitralis/right sided valves:

Anti-Xa 1.0-1.2 IU/mL

Aortaklep:

Anti-Xa 0.8-1.2 IU/mL

pre-dose anti-Xa >0.6U/ml

DOAC en zwangerschap

Internationaal DOAC-register

- 316 zwangerschappen
 - 175 levend geboren; 9 afwijkingen, embryotoxiciteit?
 - 69 miskramen; 1 afwijking, embryotoxiciteit?
 - 72 zwangerschapsafbreking; 2 afwijkingen, embryotoxiciteit?
- 12/316 (3.8%) afwijkingen gevonden, compatibel met embryotoxiciteit, geen duidelijk patroon



The screenshot shows a web browser window with the URL <https://redcap.isth.org/surveys/?s=P99ARFCM3J>. The page features the ISTH logo (International Society on Thrombosis and Haemostasis) and the title "International registry of pregnancy during DOAC use". Below the title, a paragraph states: "This register is for all women who have been pregnant while receiving anticoagulant treatment with a DOAC, and to assess the effects of exposure to DOACs in utero on the fetus and the child on the long-term. There are 4 different sections to complete." The browser interface includes a "Resize font" control and a "Returning?" button.

zwangerschapswens

VKA acenocoumarol (fenprocoumon omzetten naar aceno)

DOAC over naar acenocoumarol

LMWH door met LMWH

Zwangerschap en VKA

Instructies aan patiënte indien VKA gestopt moet worden bij zwangerschap:

- snel zwangerschapstest
- indien zwanger en VKA:
 - stop innemen VKA
 - neem vit K 10mg 3 dagen (acenocoumarol)/ 5 dagen (fenprocoumon)
 - start met LMWH, spuit 's ochtends
 - zorg dat je vit K en LMWH in huis hebt!

Beleid rondom partus; UFH

- Indicatie:
 - kunstklep
 - zeer recent VTE (arbitrair 2-4 weken)
- Hoe:
 - Planning bevalling/sectio
 - Vaginale bevalling; inleiden
 - Bij opname overzetten op UFH
 - 4-6u voor partus of neuraxisblokkade stoppen
 - > 6 u UFH postpartum hervatten iom gyn
 - > 24u postpartum over op VKA (kunstklep) of LMWH (VTE)

Patiënte mevr X

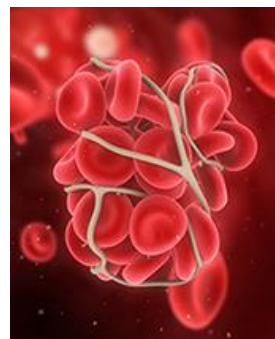


- Door gegaan met tinzaparine 0.9 ml (18.000^E anti-Xa)
- Bij AD 38+2 braken 's avonds om 21.00 u. de vliezen, kort daarna weeën opgang, volgende ochtend 11.00u spontaan bevallen van 2^e kind. Bloedverlies 300 cc
- In de avond herstart tinzaparine
- Volgende dag gestart met acenocourmarol voor een periode van 6 weken (patiënte wilde niet doorgaan met LMWH)
- Behandeling VTE zwangerschap tot en met 6 weken postpartum en minstens 3 maanden
- Borstvoeding bij zowel LMWH als VKA



Antistolling peripartum

- Bij 37 weken evt over op 2 dd LMWH:
 - Verwachte snelle uitdrijving
 - Verwacht hoog bloedingsrisico obv eerdere partus
- Geplande partus bij recente VTE (1 m) om interval zonder antistolling zo kort mogelijk te houden
- Patiëntes met hoog risico op uitbreiding/recidief VTE (bijv hoge DVT, zeer recente VTE <2 w) over op UFH, 4 voor partus of neuraxisblokkade stop
- Uitzonderingsgevallen vena cava filter
- Multidisciplinair team en evt. overplaatsing tertiair centrum!



Take home

- Diagnostiek LE mbv D-dimeer en beslisregel bespaart CTA's
- Behandeling VTE met LMWH ivm risico's VKA, ook in 2^e en 3^e trimester
- Geen trials dosis monitoring obv anti-Xa vs vaste LMWH dosis, praktijk wisselt
- Behandeling mechanische klepprothese wel door met VKA mits lage dosering. In andere gevallen LMWH 1^e trimester, mét frequente anti-Xa monitoring
- DOAC's tijdens zwangerschap en lactatie gecontra-indiceerd > over op VKA (LMWH) voor conceptie