

STATEMENT CONDIVISO TRA LE SOCIETA' ITALIANA PER LO STUDIO DELL' EMOSTASI
E DELLA TROMBOSI (SISSET) E LA SOCIETA' ITALIANA DI GINECOLOGIA E OSTETRICIA
(SIGO)

Prevenzione del tromboembolismo venoso associato alla gravidanza.

Estensori del documento: E GRANDONE, R. ABBATE, V. DE STEFANO, E.M. FAIONI, I.
MARTINELLI, G.PALARETI, D. TORMENE, F. SIRIMARCO, P. MARTINELLI

REVISORI: A. D' ANGELO (MILANO), G. ALBANO (NAPOLI), G. MARUOTTI (NAPOLI)

IL TROMBOEMBOLISMO VENOSO ASSOCIATO ALLA GRAVIDANZA

E' noto che le donne in gravidanza hanno un rischio stimato di almeno 4-5 fino a 10 volte maggiore di manifestare tromboembolismo venoso (TEV) rispetto alle donne non gravide.¹⁻³ Tale variabilità è giustificata anche dalla presenza contemporanea di altri fattori di rischio, primo fra tutti l'età della donna.²

La predisposizione a sviluppare TEV è in parte la conseguenza di uno stato di "ipercoagulabilità" dovuto alla gravidanza, che da un punto di vista evolutivo ha, presumibilmente, l'obiettivo di proteggere le donne da eventi emorragici in occasione del parto.⁴

La più importante causa di mortalità materna nei Paesi in via di sviluppo è l'emorragia,⁵ mentre negli Stati Uniti, come nei Paesi industrializzati, dove gli strumenti per prevenire la morte da emorragia sono efficaci, la principale causa di morte materna è il TEV.³ Il TEV in gravidanza può causare un aumento della morbilità acuta e cronica oltre che della mortalità. Infatti, oltre ad un' aumentata immediata morbilità, si assiste anche ad una morbilità a "lungo termine" associata alla sindrome post-trombotica. La maggior parte delle donne che hanno manifestato TEV associato alla gravidanza manifestano successivamente sequele che vanno dall'edema alle ulcere cutanee fino alla ricorrenza di TEV.⁶

Fattori di rischio

Come noto, il rischio di TEV aumenta con l'età. L'aumentata incidenza di TEV associato alla gravidanza in donne con età ≥ 35 anni può essere almeno in parte giustificato dalla maggiore prevalenza in tale fascia di età di altri fattori di rischio, come l'espletamento del parto con il taglio cesareo, la presenza di ipertensione, malattie cardiovascolari, obesità. (Tabella 1). Per tale ragione, è stato da taluni suggerito di considerare la profilassi antitrombotica in donne che affrontano la gravidanza a partire dai 35 anni di età.⁷

A proposito del taglio cesareo, anche un recente documento del Ministero della Salute per la prevenzione della morte materna correlata al travaglio e al parto,⁸ ha sottolineato come tra le cause più frequenti ed efficacemente prevenibili di morte materna nei paesi occidentali c'è la malattia tromboembolica. Nello stesso documento, inoltre, si osserva come “...il più frequente ricorso al taglio cesareo in Italia (37% nel 2003, 38% nel 2004) (Rapporto annuale sull'attività di ricovero ospedaliero. Dati SDO, Anno 2004. Ministero della Salute) rispetto all'Europa ed in particolare alla realtà anglosassone (23% nel 2003-04) potrebbe aumentare l'esposizione al rischio di morbosità e mortalità materna per alcune condizioni cliniche come, appunto, la malattia tromboembolica.”

Farmaci e mezzi fisici per la profilassi antitrombotica in gravidanza e in puerperio

ANTICOAGULANTI ORALI

Gli anticoagulanti orali (dicumarolici) sono teratogeni. I dicumarolici attraversano la placenta e, per esposizione tra la sesta e la dodicesima settimana di gestazione, il loro utilizzo è correlato all'insorgenza della cosiddetta embriopatia da warfarin che si manifesta con ipoplasia nasale, atrofia ottica, ritardo mentale di vario grado, microcefalia, microftalmia. Il rischio stimato⁸ di embriopatia è circa 6%; inoltre, è stato evidenziato da altri autori la possibilità di insorgenza di problemi dell'apprendimento in età scolare, in bambini esposti durante la gestazione a dicumarolici^{9,10}.

La terapia anticoagulante orale sembra essere ragionevolmente sicura nel secondo e nel terzo trimestre di gravidanza^{11,12}. E' consigliabile passare alla più maneggevole terapia eparinica 4 settimane prima della data presunta del parto, per ridurre il rischio di complicanze emorragiche materne o neonatali (in particolare cerebrali in caso di parto per via vaginale).

La somministrazione di anticoagulanti orali è del tutto compatibile con l'allattamento, considerato l'esiguo passaggio dei dicumarolici nel latte materno.

EPARINE

L'eparina non frazionata (UFH) e le eparine a basso peso molecolare (EBPM) non attraversano la placenta¹³⁻¹⁶. Attualmente le EBPM vengono ritenute farmaci sicuri per il feto¹⁶. Una metanalisi di Sanson *et al.*¹⁷ ha esaminato tutti i lavori scientifici pubblicati fino al 1997 relativi all'uso delle EBPM in gravidanza. Il gruppo di pazienti con comorbilità (n=290) trattate con EBPM in gravidanza ha riportato un'incidenza di outcome fetali sfavorevoli del 13.4% mentre nel gruppo senza patologie associate (n=196) solo il 3.1% ha manifestato eventi feto-neonatali avversi (come morte endouterina, parto pretermine) in accordo con i dati osservati nella popolazione normale.

L'utilizzo delle eparine in gravidanza è gravato da un rischio emorragico per la gestante di circa il 2%, se si considerano le emorragie maggiori¹⁸, e dalla possibile insorgenza di alcune complicanze non frequenti, ovvero l'osteoporosi e il conseguente rischio di fratture sintomatiche (2%),¹⁹ e la trombocitopenia (4% se si considerano entrambe le forme, quella benigna e quella autoimmune), ad insorgenza entro 7-10 giorni dall'inizio della terapia. Il rischio di fratture da osteoporosi sembra essere inferiore per le EBPM rispetto a UFH²⁰, ma la riduzione subclinica della densità ossea è stata riscontrata in circa il 33% delle pazienti trattate con eparina per più di un mese²¹.

Attualmente, in gravidanza le EBPM sono preferite alla UFH per una maggiore maneggevolezza e per la ormai comprovata sicurezza per il feto e per la madre^{16,19}.

CALZE ELASTICHE

La compressione elastica può essere usata nel corso della gravidanza, sebbene non esistano trial clinici che supportino tale pratica; si segnala che alcune Società scientifiche, come la Società Inglese di Ematologia, raccomandano l'uso di tale presidio in gravidanza e nelle sei settimane di puerperio soprattutto in donne con precedente TEV o portatrici asintomatiche di trombofilia.

Profilassi del TEV in gravidanza e in puerperio

Definizione del rischio

Non è generalmente raccomandato uno screening di trombofilia nelle donne gravide o che si accingono ad affrontare una prima gravidanza.(VEDI NOTA) in assenza di una documentata storia personale o familiare di tromboembolismo (in particolare venoso).

Per la valutazione del rischio tromboembolico in gravidanza è , invece, ²² **ritenuta di fondamentale importanza un' accurata anamnesi personale e familiare** mirata alla conoscenza di eventuali pregressi eventi tromboembolici nella paziente o nei suoi familiari di primo grado. Essa serve a definire: 1) la necessità di misure di prevenzione antitrombotica di tipo farmacologico 2) l'opportunità di un eventuale approfondimento diagnostico.

Tutte le donne che affrontano una gravidanza dovrebbero essere sottoposte ad una attenta valutazione dei fattori di rischio per TEV nelle prime settimane di gestazione o prima della gravidanza. Tale valutazione andrebbe nuovamente eseguita nel momento in cui la paziente dovesse essere ricoverata in ospedale o se dovesse sviluppare complicanze ostetriche intercorrenti.

E' opportuno ricordare che donne con pregresso TEV andrebbero sottoposte a test per trombofilia congenita o acquisita prima di affrontare una gravidanza.

In considerazione del fatto che in Italia il parto come ricordato anche dal Ministero della Salute ⁸, viene espletato mediante taglio cesareo in un' elevata percentuale di donne e in considerazione del fatto che esso aumenta il rischio di TEV soprattutto in presenza di trombofilia, si raccomanda di sottoporre la donna a tale procedura solo ove effettivamente necessario.

NOTA: nei casi in cui si ravvisasse la necessità di sottoporre la paziente a screening trombofilico, si ritiene utile indirizzare la paziente a specialisti per un adeguato counselling ²³Ciò allo scopo di

evitare di sottoporla a test inutili e, qualora fosse dimostrata la presenza di una trombofilia, per attuare strategie di profilassi adeguate.

Va ricordato che le uniche condizioni riconosciute come solidamente associate a trombofilia sono i difetti di anticoagulanti naturali (antitrombina, proteina C ed S), la presenza di fattore V Leiden o protrombina G20210A, l'iperomocisteinemia e la presenza di anticorpi antifosfolipidi. Altri polimorfismi genetici identificabili anche con test commerciali non sono di per sé sinonimo di trombofilia

DONNE SENZA PRECEDENTI EVENTI TROMBOEMBOLICI

Non esistono allo stato attuale dati conclusivi sulla profilassi primaria del TEV in gravidanza. Come segnalato dal RCOG²² nelle donne con età inferiore ai 35 anni, anamnesi familiare e personale negativa, taglio cesareo elettivo in gravidanza non complicata e in assenza di altri fattori di rischio, possono essere sufficienti misure di prevenzione primaria di tipo non farmacologico (elastocompressione, attenta osservazione clinica e/o strumentale, intervento su abitudini di vita).

E', inoltre, raccomandata la mobilizzazione precoce, soprattutto dopo taglio cesareo. In tutti gli altri casi, invece, va presa in considerazione la profilassi farmacologica, secondo gli schemi riportati in tabella 2. Il rischio di TEV associato alla gravidanza in presenza di una trombofilia varia considerevolmente a seconda del tipo di trombofilia .²⁴⁻²⁸

Il deficit di antitrombina, sebbene sia più raro rispetto alle altre trombofilie, si associa ad un rischio elevato di TEV in gravidanza.²⁷

Le portatrici asintomatiche di deficit di proteina C o proteina S hanno un rischio di circa otto volte maggiore durante la gestazione, ma il periodo a maggior rischio (come per tutte le donne) è rappresentato dal puerperio.²⁹

Non esistono dati prospettici relative all'incidenza di TEV in donne gravide portatrici di trombofilia. Il rischio di tali pazienti dovrebbe essere "quantificato" in relazione al tipo e alla concomitanza di uno o più dei fattori di rischio. Dunque, in considerazione del fatto che il rischio è minore nelle donne senza precedente TEV, la profilassi in gravidanza non è necessaria, ad eccezione che in quelle con trombofilia severa (deficit di antitrombina, proteina C ed S, omozigosi per fattore V Leiden o mutazione G20210A della protrombina, o difetti combinati)^{25, 28-30}

La profilassi durante la gravidanza in donne portatrici di fattore V Leiden o mutazione della protrombina G20210A in forma eterozigote non è indicata, alla luce delle attuali evidenze della letteratura.

E', invece, consigliata una profilassi con EBPM in tutte le donne portatrici di trombofilia nota durante il puerperio (6 settimane).

PROFILASSI SECONDARIA DEL TEV IN GRAVIDANZA E PUERPERIO: DONNE CON PRECEDENTI EVENTI TROMBOEMBOLICI

Nelle situazioni in cui il ginecologo abbia incertezza sulla opportunità di prescrivere una profilassi con EBPM in gravidanza, la paziente dovrebbe essere indirizzata ad uno specialista esperto in problematiche di tale tipo.

Indipendentemente dal rischio della singola paziente , è bene tener presente che l'immobilità durante la gravidanza ed il puerperio dovrebbe essere scoraggiata, in quanto comporta un aumento del rischio per TEV; inoltre, andrebbe evitata la disidratazione.

Donne con precedente TEV senza trombofilia

Non ci sono chiare evidenze in letteratura circa l'opportunità durante la gravidanza di una profilassi con EBPM in donne con precedente TEV senza trombofilia mentre essa va consigliata nelle sei settimane di puerperio.

Sebbene la gravidanza si associ ad un rischio di ricorrenza maggiore di almeno tre volte,³¹ i dati disponibili non sono univoci. Esistono alcune evidenze relative al fatto che se l'episodio di TEV si è associato ad un fattore di rischio temporaneo , come il trauma o l'intervento chirurgico, la profilassi in corso di gravidanza non è necessaria.^{32,33}

Se il pregresso TEV era "estrogeno-correlato" (gravidanza o pillola) può, invece, essere opportuno considerare una profilassi in corso di gravidanza.^{32,34}

In conclusione, è consigliata una profilassi con EBPM durante la gravidanza e il puerperio in donne con precedente episodio di TEV spontaneo o correlato ad uso di terapia estroprogestinica o gravidanza, indipendentemente dai risultati dello screening di trombofilia.

Per le trombofilie “maggiori” si rimanda a quanto scritto sopra.

In caso di pregresso TEV legato a chirurgia o trauma la profilassi farmacologica può essere facoltativa, in particolare nei casi con screening di trombofilia negativo.

Donne con precedente TEV con trombofilia

Le donne portatrici di trombofilie hanno un maggior rischio di TEV in gravidanza ,^{24, 35,} ma, come già detto, il rischio può variare in funzione del tipo di trombofilia.

Il rischio dipende anche dalla presenza di TEV nei familiari di primo grado della paziente .³⁶

Può essere suggerita sia sorveglianza clinica che basse dosi di EBPM ante-partum in presenza di altri fattori di rischio in donne con pregresso TEV secondario a un fattore di rischio transitorio, non più presente, e presenza di trombofilie associate ad un rischio di TEV non particolarmente elevato (FV Leiden e FIIA20210A in eterozigosi).

In ogni caso, nel post-partum sono raccomandate basse dosi di EBPM per sei settimane.

Si ricorda che deficit di antitrombina necessitano di dosi elevate di EBPM ³⁷ (vedi tabella 2).

In linea di massima è consigliabile che la gestione delle gravidanze in donne con difetto di antitrombina sia effettuata in collaborazione con un centro specializzato, in considerazione della rarità del difetto e della sua peculiarità.

Donne con trombofilia acquisita (positività persistente per anticorpi antifosfolipidi)

La sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS) è definita come la presenza costante nel tempo di anticorpi Lupus anticoagulante/o anticorpi anticardiolipina a titolo medio-alto e una storia di complicanze trombotiche (arteriose o venose) o ostetriche. ³⁸

Il rischio di ricorrenza del TEV in pazienti con APS è stimato fino al 70% ³⁹ e potrebbe essere ancora maggiore in gravidanza. Dunque, donne con pregresso TEV e APS dovrebbero ricevere profilassi con EBPM durante gravidanza e puerperio.

Pur in assenza di studi formali, per analogia con le altre condizioni trombofiliche a rischio elevato sopra elencate è consigliabile nelle donne asintomatiche con titoli medio-elevati di APS profilassi con EBPM in gravidanza e puerperio

Timing e durata della profilassi antitrombotica

Gravidanza

In considerazione del fatto che il TEV ha una frequenza simile nei tre trimestri della gravidanza⁴⁰, nel caso in cui la profilassi sia necessaria in corso di gravidanza, essa dovrebbe essere incominciata il più precocemente possibile.⁴¹

Puerperio

Nelle donne in cui sia indicata la profilassi nel post partum, l' EBPM va intrapresa appena possibile dopo il parto (vedi le precauzioni da tenere in caso di analgesia loco-regionale), a condizione che non ci sia alcuna emorragia in corso. In quest'ultimo caso la profilassi antitrombotica viene effettuata con le sole calze anti-trombo.

In considerazione del fatto che lo stato "protrombotico" della gravidanza persiste per alcune settimane, la profilassi post- partum viene protratta per sei settimane.

Precauzioni da tenere durante il travaglio ed il parto in donne in trattamento con eparine.

Nel momento in cui la paziente è in travaglio, deve essere informata di sospendere l' uso di eparina. Nel momento del ricovero in ospedale va valutato se la paziente è effettivamente in travaglio e , in caso contrario, il medico può decidere di proseguire con la profilassi.

In considerazione del maggiore rischio di TEV nel post-partum, le donne sottoposte a profilassi in corso di gravidanza devono estenderla al post-partum. Nel caso in cui la paziente riceva profilassi ad alte dosi o terapia eparinica, si può sospendere la somministrazione all' inizio del travaglio o ridurla a dosi profilattiche (es: 40 mg /die enoxaparina o 5000UI/die dalteparina. ^{41,42} il giorno prima dell'induzione del parto o di un eventuale taglio cesareo.

Circa l' anestesia epidurale, si raccomanda di informare in dettaglio l' anestesista su tempi e dosaggio del farmaco utilizzati dalla paziente, in modo che si possa programmare, in accordo con i protocolli anestesiológicos seguiti dal Centro, l'uso della procedura.

Per ridurre al minimo il rischio di ematomi peridurali , le tecniche di anestesia regionale non dovrebbero essere impiegate prima delle 12 ore successive alla somministrazione dell' ultima dose di EBPM. Nel caso in cui la paziente stia utilizzando dosi terapeutiche del farmaco, l' uso di tali tecniche va intrapreso 24 ore dopo l'ultima somministrazione del farmaco. ⁴³

Circa la ripresa della somministrazione del farmaco, essa va intrapresa almeno 4 ore dopo l' inserzione o la rimozione del catetere epidurale e la cannula non andrebbe rimossa entro le 10-12 ore dall' ultima iniezione ⁴⁴⁻⁴⁶

In caso di taglio cesareo elettivo, la paziente, ove indicato, dovrebbe ricevere una dose profilattica il giorno prima dell' intervento (es: la sera prima, se l' intervento è programmato per il mattino successivo).

Nel caso in cui una paziente sviluppasse una complicanza emorragica, l'eparina va sospesa e va richiesta una consulenza ad uno specialista con esperienza in questo campo. A tal fine si ricorda che un' emorragia profusa e l' uso di trasfusioni rappresentano fattori di rischio per TEV; pertanto, la profilassi antitrombotica deve essere ripresa appena possibile dopo un evento emorragico.

Pre-esistenti	Incidenti o temporanei ^b
Precedente evento di TEV	Procedure chirurgiche in gravidanza o nel puerperio es. eliminazione dei prodotti di ritenzione del concepimento, sterilizzazione post-parto
● Trombofilia congenita	Iperemesi
Deficit di Antitrombina	Disidratazione
Deficit di Proteina C	Sindrome da iperstimolazione ovarica
Deficit di proteina S	Infezioni gravi, es. Pielonefrite
Fattore V di Leiden	Immobilità (≥4 giorni)
Variante del gene della protrombina	Pre-eclampsia
● Trombofilia acquisita (sindrome da anticorpi anti- fosfolipidi)	Perdita di sangue eccessiva
Lupus anticoagulante	Travaglio di parto protratto ^c
Anticorpi anti-cardiolipina	Parto operativo ^c
Età > 35 anni	Immobilità dopo il parto ^c
IMC > 30 Kg/m ²	Viaggi di lunga durata
Parità ≥ 4	
Vene varicose	
Paraplegia	
Globuli rossi a falce	
Malattie infiammatorie dell'intestino	
Sindrome nefrosica, alcune malattie cardiache	
Trombocitemia essenziale, policitemia vera	
^a Anche se ritenuti essere comunque fattore di rischio tromboembolico, pochi dati supportano l'effettivo aumento del rischio associato ad essi; ^b questi fattori di rischio sono potenzialmente reversibili e potrebbero insorgere in un'epoca gestazionale successiva a quella della valutazione del rischio oppure risolversi; un'analisi del rischio individuale in corso potrebbe essere importante; ^c fattori di rischio specifici del post-partum	

Adattato da “Thromboprophylaxis during pregnancy, labour and after vaginal delivery”, RCOG, January 2004; pag 1-13.

Tabella 2

Esempio di dosi profilattiche o terapeutiche di alcune EBPM

Indicazioni	Enoxaparina *	Nadroparina	Dalteparina
Profilassi **	40mg die	3800 U die	5000 U die
Profilassi “elevata”	40 mg ogni 12 ore §	3850 U ogni 12 ore	5000 U ogni 12 ore
Terapia	1 mg/ Kg ogni 12 ore	92.7 /Kg ogni 12 ore	100 U/Kg ogni 12 ore

* 1 mg di enoxaparina corrisponde a 100 U anti-Xa

** per donne di peso <50 Kg: dimezzare il dosaggio; per donne di peso >90 Kg: 40 mg ogni 12 ore

Bibliografia

1. Heit J, Kobbervig C, James A, Petterson T, Bailey KR, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism during pregnancy or the puerperium: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med* 2005;143:697-706.
2. Goldhaber SZ, Tapson VF. A prospective registry of 5,451 patients with ultrasound-confirmed deep vein thrombosis. *Am J Cardiol* 2004;93:259-62.
3. Chang J, Elam-Evans LD, Berg CJ, Herndon J, Flowers L, Seed KA, et al. Pregnancy-related mortality surveillanced United States, 1991-1999. *MMWR Surveill Summ* 2003;52:1-8.
4. Lindqvist PG, Svensson PJ, Marsaál K, Grennert L, Luterkort M, Dahlbäck B. Activated protein C resistance (FV:Q506) and pregnancy 1999;81(4):532-7.
5. Maternal mortality in 2000: estimates developed by WHO, UNICEF and UNFPA. WHO; 2004
6. Bergqvist A, Bergqvist D, Lindhagen A, Matzsch T. Late symptoms after pregnancy-related deep vein thrombosis. *BJOG* 1990; 97:338-41.
7. Ventura S, Mosher W, Curtin S, Abma J, Henshaw S. Trends in pregnancy rates for the United States, 1976-97: an update. *National Vital Statistics Reports* 2001;49:1-10.
8. Raccomandazione per la prevenzione della morte materna correlata al travaglio e/o parto, Raccomandazione n.6, aprile 2007.
9. Chan WS, Anand S, Ginsberg JS. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves-A systematic review of the literature., *Arch Inter Med* 2000; 160:191-6
10. Wesseling J, Van Driel D, Heymans H.S.A, Rosendaal F.R et al Coumarins during pregnancy: long term effects on growth and development of school-age children. *Thromb Haemost* 2001; 85:609-13

11. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG practice bulletin. Thromboembolism in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2001; 75: 203-12.
12. Wong V, Cheng C.H, Chan K.C. Fetal and neonatal outcome of exposure to anticoagulants during pregnancy. *Am J med Genet* 1993; 45:17-21
13. Salazar E, Izaguirre R, Verdejo J, Mutchinick O. Failure of adjusted doses of subcutaneous heparin to prevent thromboembolic phenomena in pregnant patients with mechanical cardiac valve prostheses. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:1698-703
14. Flessa HC, Kapstrom AB, Glueck HI, Will JJ. Placental transport of heparin *Am J Obstet Gynecol* 1965; 93: 570-3
15. Forestier F, Daffos F, Capella-Pavlovsky M. Low molecular weight heparin (PK 10169) does not cross the placenta during the second trimester of pregnancy: study by direct blood sampling under ultrasound. *Thromb Res* 1984; 34: 557-560
16. Forestier F, Sole Y, Aiach M, Gelas MA, Daffos F. Absence of transplacental passage of Fragmin during the second and third trimester of pregnancy. *Thromb Haemost* 1992; 68:652-6
17. Sanson BJ, Lensing AW, Prins MH, et al. Safety of low-molecular-weight heparin in pregnancy: a systematic review. *Thromb Haemost* 1999; 81:668-72.
18. Ginsberg JS, Kowalchuk G, Hirsh J, Brill-Edwards P, Burrows R. Heparin therapy during pregnancy. Risks to the fetus and mother. *Arch Inter Med* 1989; 149: 2233-36
19. Dahlman TC. Osteoporotic fractures and recurrence of thromboembolism during pregnancy and the puerperium in 184 women undergoing thromboprophylaxis with heparin. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1265-70
20. Monreal M, Lafoz E, Olive A, del RL, Vedia C. Comparison of subcutaneous unfractionated heparin with a low molecular weight heparin (Fragmin) in patients with venous thromboembolism and contraindications to coumarin, *Thromb Haemost* 1994;71:7-11

21. Ginsberg JS, Kowalchuk G, Hirsh J, Brill-Edwards P, Burrows R, Coates G, Webber C. Heparin effect on bone density. *Thromb Haemost* 1990; 64:286-9
22. Report of the ROCG Working Party on prophylaxis against thromboembolism in gynaecology and obstetrics. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, London: The College; 1995
23. Lochhead P, Miedzybrodzka Z. The Essential Role of Genetic Counseling in Inherited Thrombophilia. *Semin Hematol* 2007; 44:126-129
24. Greer IA. The challenge of thrombophilia in maternal–fetal medicine. *N Engl J Med* 2000; 342: 424–5, .
25. Martinelli I, de Stefano V, Taioli E, Paciaroni K, Rossi E, Mannucci PM. Inherited thrombophilia and first venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. *Thromb Haemost* 2002; 87: 791–5.
26. Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, D’Andrea G, Cappucci G, Brancaccio V, Di Minno G. Genetic susceptibility to pregnancy-related venous thromboembolism: role of Factor V Leiden, prothrombin G20210A and C677T Methylenetetrahydrofolate reductase mutations. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:1324-1328.
27. Conard J, Horellou MH, van Dreden P, Le Compte T, Samama M. Thrombosis in pregnancy and congenital deficiencies in AT III, protein C or protein S: study of 78 women. *Thromb Haemost* 1990; 63: 319–20.
28. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD, Walker ID, Greaves M, Brenkel I, Regan L, Greer IA; The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol* 2006; 132: 171-96.
29. De Stefano V, Finazzi G, Mannucci PM. Inherited thrombophilia: pathogenesis, clinical syndromes and management. *Blood* 1996; 87: 3541-44.

30. Middeldorp S, Libourel EJ, Hamulyak K, van der Meer J, Buller HR. The risk of pregnancy-related venous thromboembolism in women who are homozygous for factor V Leiden. *Br J Haematol* 2001; 113: 553–5.
31. Brill-Edwards P, Ginsberg JS, for the Recurrence Of Clot In This Pregnancy (ROCIT) Study Group. Safety of withholding antepartum heparin in women with a previous episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000; 343: 1439–44.
32. De Stefano V, Martinelli I, Rossi E, Battaglioli T, Za T, Mannucci PM, Leone G. The risk of recurrent venous thromboembolism in pregnancy and puerperium without antithrombotic prophylaxis. *Br J Haematol* 2006; 135:386-91.
33. Pabinger I, Grafenhofer H, Kyrle PA, Quehenberger P, Mannhalter C, Lechner K, Kaider A. Temporary increase in the risk for recurrence during pregnancy in women with a history of venous thromboembolism. *Blood* 2002; 100: 1060–2.
34. Pabinger I, Grafenhofer H, Kaider A, Kyrle PA, Quehenberger P, Mannhalter C, Lechner K. Risk of pregnancy-associated recurrent venous thromboembolism in women with a history of venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 949-54.
35. Gerhardt A, Scharf RE, Beckman MW, Struve S, Bender HG, Pillny M, *et al.* Prothrombin and factor V mutations in women with thrombosis during pregnancy and the puerperium. *N Engl J Med* 2000; 342: 374–80.
36. McColl M, Ramsay JE, Tait RC *et al.* Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism, *Thromb Haemost* 1997; 8:1183-88
37. Mclean PS, Tait RC. Hereditary and acquired antithrombin deficiency. *Drugs* 2007; 67:1429-40.
38. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC *et al.* International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: Report of an International workshop. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1309–11.

39. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood*. 2003;101(5):1827-32.
40. Ray JG, Chan WA. Deep vein thrombosis during pregnancy and the puerperium: a meta-analysis of the period of risk and the leg of presentation. *Obstet Gynecol Surv* 1999; 54:265–71
41. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Pregnancy and the puerperium. In: *Antithrombotic Therapy*. SIGN Publication No. 36. Edinburgh: SIGN; 1999.
42. Dahlman TC, Hellgren MS, Blomback M. Thrombosis prophylaxis in pregnancy with use of subcutaneous heparin adjusted by monitoring heparin concentration in plasma. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 420–5.
43. Toglia MR, Weg JG. Venous thromboembolism during pregnancy. *N Engl J Med* 1996; 335: 108–14.
44. Checketts MR, Wildsmith JA. Central nerve block and thromboprophylaxis: is there a problem? *Br J Anaesth* 1999; 82: 164–7
45. Horlocker TT, Wedel DJ. Spinal and epidural blockade and perioperative low molecular weight heparin: smooth sailing on the Titanic. *Anesth Analg* 1998; 86: 1153–6.
46. Horlocker TT, Wedel D, Benzon H, Brown DL, Enneking FK, Heit JA, Mulroy MF, Rosenquist RW, Rowlingson J, Tryba M, Yuan CS. Regional anesthesia in the anticoagulated patient: defining the risks (The second ASRA Consensus Conference on Neuroaxial Anesthesia and Anticoagulation). *Reg Anesth Pain Med* 2003; 28: 172-97.