

# **Retningslinje om udredning for trombofili**

**DANSK SELSKAB FOR TROMBOSE  
OG HÆMOSTASE**

**2020**

## INDHOLDSFORTEGNELSE

<b>ARBEJDSGRUPPENS MEDLEMMER .....</b>	<b>3</b>
<b>ANVENDTE FORKORTELSER .....</b>	<b>3</b>
<b>1. INDLEDNING .....</b>	<b>4</b>
<b>2. HVORFOR TESTE? .....</b>	<b>6</b>
OVERVEJELSER FØR EN TROMBOFILIUDREDNING IVÆRKSÆTTES .....	6
EPIDEMIOLOGISKE ASPEKTER AF VENØS TROMBOEMBOLI.....	8
GENETISKE RISIKOFAKTORER.....	9
ERHVERVET TROMBOFILI .....	10
ANTIFOSFOLIPIDSYNDROM (APS).....	10
<b>3. INDIKATION FOR TROMBOFILIUDREDNING .....</b>	<b>13</b>
A. HVEM BØR UDREDES? .....	13
B. TROMBOFILIUDREDNING AF PATIENTER MED ARTERIEL TROMBOSE .....	14
C. TROMBOFILIUDREDNING AF RASKE FAMILIEMEDLEMMER .....	14
D. TROMBOFILIUDREDNING AF BØRN .....	15
E. RISIKOVURDERING FORUD FOR VALG AF KONTRACEPTION .....	16
<b>4. TROMBOFILIUDREDNING: INDHOLD OG TIDSPUNKT FOR UDREDNING .....</b>	<b>18</b>
A. TROMBOFILIUDREDNING – VENØS TROMBOSE .....	18
B. TROMBOFILIUDREDNING – ARTERIEL TROMBOSE .....	19
C. UDREDNING FOR HYPERHOMOCYSTEINÆMI .....	19
<b>5. FOREBYGGELSE OG BEHANDLING.....</b>	<b>22</b>
A. BEHANDLING GENERELT.....	22
B. TROMBOSEPROFYLAKSE VED KIRURGI.....	24
C. ATYPISKE TROMBOSER .....	24
<b>6. SÆRLIGE PROBLEMSTILLINGER.....</b>	<b>27</b>
A. ANTITROMBIN-MANGEL .....	27
B. PROTEIN C-MANGEL .....	27

## Arbejdsgruppens medlemmer

Professor, overlæge, ph.d. Anne-Mette Hvas, Aarhus Universitetshospital

Overlæge Peter Kampmann, Rigshospitalet

Overlæge, ph.d. Mads Nybo, Odense Universitetshospital

## Anvendte forkortelser

APS	Antifosfolipidsyndrom
APTT	Aktiveret partiel tromboplastintid
DOAK	Direkte orale antikoagulantia
DVT	Dyb venetrombose
DSTH	Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase
LMH	Lavmolekylært heparin
UFH	Ufraktioneret heparin
VKA	Vitamin K-antagonist
VTE	Venøs tromboemboli

## 1. Indledning

Denne rapport er en revision af den tidligere rapport om trombofiliudredning ved venøs tromboemboli (VTE) udgivet af Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase (DSTH) i 2013. I nærværende udgave er intentionen at forenkle og opdatere tekstmaterialet.

Målet er således at give læger, der følger patienter med VTE, en pragmatisk klinisk vejledning.

Betegnelsen *trombofili* anvendes i denne rapport for tilstande med ændret hæmostatisk balance, der øger tendensen til VTE. Trombofili kan skyldes genetiske eller erhvervede ændringer, sidstnævnte primært i relation til antifosfolipidsyndrom (APS).

Arteriel trombosetendens berøres ganske kort, idet der ofte stilles spørgsmål til trombofiliudredning af patienter, som udvikler arteriel trombose i ung alder. Da behandlingen primært følger gældende standarder for arteriel trombose – afhængigt af lokalisation – som de er beskrevet af de relevante faglige selskaber i Danmark, vil trombofili og arteriel trombose ikke blive berørt i væsentligt omfang. Undtaget herfra er patienter med APS.

Der eksisterer ingen international konsensus om, hvilke patienter der bør tilbydes trombofiliudredning. Nærværende retningslinje er derfor en sammenskrivning af forskellige internationale publikationer og konsensus blandt forfatterne.

Under de sidste årtiers gradvise indførelse af biokemiske analyser, som er statistisk associeret med øget trombosetendens, har hyppigheden af rekvisition af disse analyser været markant stigende. Prøverne tages ofte på en svag klinisk eller anamnestic indikation, og svarene tillægges ofte større betydning, end litteraturen og de vedtagne kliniske retningslinjer berettiger til (1,2).

Nogle af de svage trombofili-disponerende faktorer i den traditionelle trombofiliudredning er så hyppige i baggrundsbeholdningen, at man kan argumentere for, at der statistisk er tale om en normalvariant – f.eks. blodtype non-0 (60%), FV Leiden heterozygoti (5-7%) og protrombin-varianten (2%) (1). Det trombofili-disponerende bidrag fra disse faktorer er så svagt, at dette blot svarer til at være 10 år ældre, eller at være høj slank mand i stedet for kvinde (2,3). At påvise en af disse faktorer, og dernæst give en ellers rask person en trombofili-diagnose, risikerer at indebære en unødvendig sygeliggørelse af personen, som erfaringsmæssigt giver anledning til bekymring og eventuel oplevelse af stigmatisering. I nogle lande uden for Danmark, samt i forsikringssammenhæng, kan det være en ulempe at bære på en trombofili-diagnose, hvis den kun skyldes en svagt disponerende faktor med ringe klinisk betydning.

Der er i specialistkredse inden for tromboseområdet generel enighed om, at anvendelsen af analyserne derfor bør skærpes i forhold til indikation og timing i patientforløbene.

Enhver venøs trombose vil opstå grundet forekomst af flere, konkurrerende disponerende og eksponerende årsager. Svar på biokemiske analyser for trombofili vil hos den enkelte patient kun bidrage med en mindre del af forklaringen på en tromboses opståen, og det er ikke i alle trombose tilfælde, at trombofiliudredning er indiceret.

Den optimale risikostratificering og behandling af VTE tager udgangspunkt i hensigten om:

- At reducere antallet af dødsfald forårsaget af lungeemboli
- At reducere udviklingen af posttrombotisk syndrom
- At reducere antallet af recidiv-tromboser
- At reducere risikoen for pulmonal hypertension

## 2. Hvorfor teste?

### Overvejelser før en trombofiliudredning iværksættes

De vigtigste punkter at holde sig for øje ved beslutning om trombofiliudredning af en given patient er:

#### 1. Er trombosen provokeret eller uprovokeret?

Den enkeltstående, vigtigste faktor at afgøre i forhold til en tromboses opståen, samt i beslutningen om trombofiliudredning, er, om en given trombose er provokeret eller uprovokeret (4,5). Det er særligt i de *uprovokerede* tilfælde, at trombofiliudredning potentielt kan have en værdi.

Det er også afgørende for recidivrisikoen, om patienten var udsat for en stærkt disponerende risikofaktor (5). Det er dog en forudsætning for denne tilgang, at førstegangstrombosen behandles sufficient. At teste for trombofili ved provokeret førstegangstrombose har ikke vist at reducere risikoen for en ny trombose (6).

#### 2. Venøs trombose behandles ud fra trombosens manifestation og sværhedsgrad

Den eneste trombofili, som kan påvirke behandlingsvalg af første trombose, er tilstedeværelse af antifosfolipid-antistoffer hos personer, der klinisk eller anamnestisk har manifestationer, der rejser mistanke om APS (7). Påvisning af APS vil kontraindicere anvendelsen af direkte orale antikoagulantia (DOAK) og vejlede klinikerne i anvendelse af vitamin-K-antagonist (VKA) og lavmolekylær heparin (LMH) samt eventuelt tillæg af magnyl.

#### 3. Hvis trombofiliudredning findes indiceret, skal udredningen foregå efter afsluttet AK-behandling

I trombosens akutte fase vil de eneste pålidelige svar være de genetiske tests. De øvrige analyser for pro- og antikoagulante proteiner vil kunne være påvirket af den aktivering af systemerne som følge af trombosen samt af den pågående antitrombotiske behandling. Trombofiliudredning tidligt i forløbet kan således ikke være konklusiv.

Hvis man senere i forløbet er bekymret for at pausere eller stoppe AK-behandling på baggrund af den kliniske indikation, har man i sagens natur allerede taget den kliniske beslutning om, at fortsat behandlingsindikation er til stede. Omvendt vil fund af en normal trombofiliudredning ikke berettiger, at man stopper AK-behandling, hvis trombosen er så svær, at man alligevel vil genoptage behandlingen efter en AK-pausering.

Det er sjældent, at svaret på en trombofiliudredning dikterer varigheden af AK-behandling ved en førstegangstrombose (6,8), men i tilfælde af APS eller antitrombin-mangel kan dette dog have betydning for behandlingsvalg og -varighed.

4. **Alder over 50 år er så stærk en disponerende faktor, at den overskygger bidrag fra trombofiliudredning hos en patient med førstegangstrombose (9)**

Hvis patienten har levet mere end 50 år uden nogensinde at have fået en venøs trombose, vil hans/hendes hæmostatiske balance mellem prokoagulant og antikoagulant side tolkes som medfødt balanceret, og der er ikke indikation for at udrede for trombofili.

5. **Familiær non-monogenetisk disposition er vigtig at fange i patientens anamnese**

Non-monogenetisk disposition betegner en betydende ophobning af familiære trombose-tilfælde, som ikke er forklaret af en enkelt, nedarvet trombofili. Selv i tilfælde, hvor nogle personer i familien bærer en påvist genetisk/biokemisk disposition, vil et normalt analyseresultat hos en slægtning ikke udelukke at patienten har en øget tromboserisiko (10). For at anskueliggøre den familiære disposition kan der eventuelt laves stamtræ.

6. **Den afgørende opgave i udredning og vejledning af en patient med førstegangsvte er at undgå, at patienten får endnu en trombe**

Ved den første trombose er det den kliniske manifestation, sværhedsgrad, trombofili, familiedisposition, provokeret versus uprovokeret, der har betydning for behandlingsvarigheden. Hvis en patient får sin anden VTE, vil der være indikation for langvarig, muligvis livslang AK-behandling. Uanset status for medfødt trombofili vil en pædagogisk indsats ved afslutning af første AK-behandling være vigtig. Patienten skal vejledes i håndtering af risikosituationer, hvor en eller flere ekspositioner vil kunne tippe den hæmostatiske balance i venekredsløbet over i en ny trombose. Dette kan ofte inkludere instruktion om kontakt til læge for vejledning, når risikosituationer opstår.

7. **Vurderingen af indikation for trombofiliudredning skal primært ske på baggrund af anamnese, klinik og billeddiagnostik**

Kun hvis fund af trombofili vil få afgørende betydning for den fremtidige håndtering af patientens risiko, skal trombofiliudredning overvejes. Fristelsen til at udføre trombofiliudredning af akademiske grunde – eller på patientens anmodning – er stærk, men data, der dokumenterer en klinisk fordel for patientens videre forløb ved at trombofiliudrede, er svage (10).

8. **Er det patienten eller en slægtning, der skal have gavn af trombofiliudredningen?**

Indikation for trombofiliudredning vil i visse tilfælde bero på behov for rådgivning af familiemedlemmer. Dette kræver tilstrækkelig forudgående information om værdien og den planlagte anvendelse af svarene på trombofiliudredningen.

Se afsnit 3.d vedrørende trombofiliudredning af børn og afsnit 3.e om udredning og rådgivning af kvinder, der ønsker at anvende østrogenholdig kontraception. For obstetrik henvises til selvstændig DSTH-rapport om dette emne (11).

### **Epidemiologiske aspekter af venøs tromboemboli**

I Danmark anslås VTE-hyppigheden per år til gennemsnitligt 1,5 per 1000 med et spænd fra 1 per 100.000 hos personer < 50 år til 1 per 100 hos den ældste del af befolkningen ([www.medinfo.dk/sks](http://www.medinfo.dk/sks)).

VTE er en multifaktoriel lidelse. Risikoen for udvikling af VTE stiger betydeligt med antallet af kliniske og biokemiske risikofaktorer. Ved tilstedeværelse af flere risikofaktorer er der for patienter med cancer, medicinsk sengeliggende patienter og visse typer af kirurgi udfærdiget epidemiologisk baserede risikoscores. Disse indebærer en addition af vægtede points for de enkelte risikoparametre, og indikerer dermed at risikoparametre frit kan adderes. Dette er ikke nødvendigvis tilfældet, og eksperter har foreslået, at der i nogle situationer ikke blot er en additiv effekt af risikoparametrene, men en eksponentiel (12,13). Risikofaktorer kan identificeres hos mere end 80% af patienter med VTE. Desuden optræder der ofte mere end én risikofaktor hos den enkelte patient (Tabel 2.1).

Der er en grundlæggende vanskelighed i litteraturen omkring VTE; VTE er et kontinuum af manifestationer helt fra asymptomatisk lægvenetrombose til lungeemboli med pludselig død. Der er en iboende risiko for underrapportering eller underdiagnosticering af ekstremerne i dette kontinuum, idet de mildeste overses, imens de fatale tilfælde aldrig bliver verificeret.

VTE-sygdommene er overlappende i lokalisation og sværhedsgrad, og det er vanskeligt at samle helt ensartede studiepopulationer – og omvendt er det også vanskeligt at ekstrapolere fra artikler til de patienter, man møder i den kliniske hverdag.

Når man ser en oversigt over guidelines inden for forskellige specialer og emner, fremkommer det dilemma, at der er relativt få studier med stærkt evidensniveau, og at faglige selskaber og ekspertgrupper giver stærke anbefalinger på baggrund af relativt svag evidens (14).

Udvikling af venøse og arterielle tromboser tilskrives forskellig ætiologi og patogenese. Hovedårsagerne hertil er formentlig forskelle i flowforhold, markante forskelle i karvæggens pro- og antikoagulante egenskaber for endotelet i de forskellige kar, samt det forhold at arteriel trombose i højere grad er bestemt af faktorer, der er påvirket af livsstil (kost, rygning, alkohol og motion).

**Tabel 2.1. Komplementære kliniske risikofaktorer ved VTE (15)**

<b>Reversible risikofaktorer</b>	<b>Permanente risikofaktorer</b>
----------------------------------	----------------------------------



Traume	Genetiske risikofaktorer
Kirurgi	Tidligere VTE
Graviditet	Hjerteinsufficiens (NYHA III eller IV)
Cancer (kurabel)	Autoimmune sygdomme
Immobilisation i gips	Nefrotisk syndrom
Immobilisation (> 3 dage)	Pulmonal hypertension
Lange rejser	Hemiplegi, paraplegi, eller senfølger efter apopleksi
P-piller	Inflammatorisk tarmsygdom
Fedme (BMI > 35 kg/m <sup>2</sup> )	Levercirrose
Hormonel substitutionsterapi	Venøs insufficiens
Akut infektiøs sygdom	Kronisk immobilitet
Akutte hæmolytiske tilstande	Cancer (metastaserende)
	Myeloproliferativ sygdom
	Medfødte erythrocytmembrandefekter med kronisk hæmolyse
	Paroxystisk nocturn hæmoglobinuri

### Genetiske risikofaktorer

I dag kendes flere genetiske risikofaktorer for VTE. Det drejer sig primært om varianter, som medfører kvantitative og/eller kvalitative ændringer i de fysiologiske koagulationsinhibitorer: Antitrombin, protein C og protein S. For hver af disse tre betydende enzymatiske hæmmere af koagulationskaskaden er der beskrevet talrige forskellige genetiske varianter. Herudover er der fundet ændringer i gener, der koder for koagulationsfaktorerne FV og FII i form af Arg506Gln-varianten eller FV Leiden (hyppighed 7% i befolkningen) og FII G20210A (hyppighed 2% i befolkningen).

Ca. 30% af patienter med 1. gangs-VTE vil opleve et senere tilbagefald inden for 10 år. Risikoen er størst inden for de første 6-12 måneder efter afsluttet behandling af første VTE, og risikoen for recidiv daler i de følgende år, men falder aldrig helt ned på niveau for den alderssvarende baggrundsbefolkning (1).

**Tabel 2.2. Genetiske risikofaktorer ved primær VTE (16,17) og recidivrisiko**

Genetisk ændring	Prævalens ved VTE	Hyppighed i DK	Relativ risiko for 1. gangs VTE	Relativ risiko for VTE recidiv
Antitrombin-mangel	1%	Ukendt	25-40	Høj
Protein C-mangel	3%	Ukendt	10-15	Høj
Protein S-	2%	Ukendt	10-15	Høj

mangel				
FV Leiden	25%	7%	3-4 (13 for homozygote)	Lav
FII G20210A	3-4%	2%	2-3 (ukendt for homozygote)	Lav
Non-0 blodtype	75%	60%	2-3	Ukendt

### Kommentarer til tabel 2.2

- Akkumuleret betyder dette, at man hos 35% af patienter med VTE i DK finder en genetisk disposition – fraset blodtype Non-0. Dvs. at 65% af alle personer med VTE *ikke* har en monogenetisk påviselig disposition.
- Selv hos de personer, hvor man finder en monogenetisk disposition, er det ikke sikkert, at denne var den *betydende, endsige udløsende* årsag.
- Kun 6-7% af VTE-patienter har én af de tungtvejende genetiske dispositioner (antitrombin-mangel, protein C-mangel, protein S-mangel, homozygot FV Leiden-variant, homozygot protrombin-variant, compound heterozygoti for *både* FV Leiden og protrombin-variant).

### Erhvervet trombofili

Ved *erhvervet trombofili* forstås i dette dokument hovedsageligt APS.

I tillæg til dette kan ses generelle medicinske og erhvervede (ofte forbigående) tilstande, der øger risikoen for VTE. Det drejer sig først og fremmest om forhøjelse af koagulationsfaktorerne faktor VIII, IX og XI, samt uspecifik nedsættelse af naturlige antikoagulerende proteiner i relation til graviditet, brug af østrogener, inflammation og infektion (kronisk og akut).

Tromboserisikoen omkring graviditet og brug af østrogenholdige hormonpræparater kræver dog særlig omtale, da spørgsmål ofte forekommer i den kliniske hverdag. Udvikling af trombose hos gravide og under brug af østrogenholdige præparater indikerer, at kvinderne har en øget risiko for at have biokemisk trombosedisponerende defekt. Disse forhold er omhyggeligt behandlet i DSTH-vejledningen udgivet i samarbejde med Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi (11).

### Antifosfolipidsyndrom (APS)

APS er en autoimmunt betinget trombosetendens, der ikke er arvelig (18,19).

APS defineres ved en samtidig forekomst af antifosfolipid-antistoffer og af venøs eller arteriel trombose, eller ved placentamedierede graviditetskomplikationer.

APS kan ses som enten primært/idiopatisk eller sekundært til kræftsygdomme eller reumatologisk lidelse – eksempelvis ved systemisk lupus erythematosus.

Tilstanden opstår ved, at immunforsvaret danner autoimmune antistoffer imod bestanddele i kroppens cellemembraner – kardiolipiner og  $\beta$ 2-glykoprotein 1.

Disse antistoffer kan også findes hos asymptomatiske personer i den raske baggrundsbefolkning, og tilstedeværelse af en positiv test i blodprøver hos personer uden trombose indikerer, at personen har en erhvervet trombofili, men selvsagt ikke APS. Antistofferne kan detekteres og angives i titer, og de kan yderligere være aktive *in vitro* og forstyrre koagulationsanalyser. Analysen for lupus antikoagulans bærer det iboende paradoks, at antistoffet kan påvirke koagulationsanalysen Aktiveret partiel tromboplastintid (APTT) direkte og kan medføre en forlængelse af denne, hvilket indikerer en forlænget blødningstid *in vitro*, mens patienten *in vivo* ikke har øget blødningstendens, men har øget tromboserisiko. Det skal bemærkes, at nogle APTT-reagenser er mindre følsomme for lupus antikoagulans (og nogle er slet ikke). Det er vigtigt at være opmærksom på, at lupus antikoagulans-analysen ikke kan udføres, hvis patienten er i AK-behandling. Den skal derfor udføres efter endt behandling eller under relevant medicinpausering, hvis dette vurderes forsvarligt.

APS har et bredt klinisk spektrum: De mildeste tilfælde oplever kun en enkelt trombose, men i alvorligste manifestation kan APS udvikle sig til katastrofalt antifosfolipidsyndrom, der er en sjælden tilstand med høj mortalitet (20).

Udover de kliniske manifestationer, forudsætter det som biokemisk kriterium for diagnosen APS – både for primært og sekundært APS – at der er positive laboratoriefund ved 2 undersøgelser med mindst 12 ugers mellemrum (18).

Når der forekommer kliniske manifestationer, som beskrevet herover, samt vedvarende forekomst af antifosfolipid-antistoffer i blodet (lupus antikoagulans og/eller  $\beta$ 2-glykoprotein 1-antistoffer og/eller kardiolipin-antistoffer), opfattes det som sandsynligt APS. Der er imidlertid stor forskel i trombogenicitet af de forskellige antistoffer, der varierer fra betydningsløse til meget trombogene. Tromboserisikoen stiger generelt med stigende titer, og når flere antistoffer er forhøjet samtidigt. Det kan dog være en vanskelig opgave at vurdere risiko og prognose (18).

APS er til stede, hvis mindst ét klinisk og ét biokemisk kriterium er opfyldt (17):

### KLINISKE KRITERIER (17,21)

1. Vaskulær trombose
  - a. En eller flere kliniske episoder med trombose i arterie, vene eller små-kar. Dette gælder uanset organlokalisering.
  - b. Trombosens tilstedeværelse skal være bekræftet med objektive validerede kriterier (billeddiagnostik eller histopatologi; hvis histopatologisk, skal trombose findes uden signifikant inflammation af karvæggen).
2. Graviditets-associerede komplikationer
  - a. En eller gentagne episoder med uforklaret fosterdød i eller efter 10. gestationsuge hos et ellers morfologisk normalt foster ved enten ultralydsundersøgelse af det intrauterine foster, eller morfologisk/klinisk undersøgelser af det dødfødte foster.

- b. En eller flere præmature fødsler med morfologisk normalt foster før 34. gestationsuge, som tilskrives eklampsi, svær præeklampsi eller placentainsufficiens.
- c. Tre eller flere uforklarede spontane aborter før 10. gestationsuge hos fertile par, hvor anatomiske, hormonelle og kromosomale årsager er udredt og fundet normale.

### BIOKEMISKE KRITERIER

1. Lupus antikoagulans påvist to gange med mindst 12 ugers interval.  
Skal være detekteret efter de internationale retningslinjer for dette (20,22).
2. Antikardiolipin-antistof IgG og/eller IgM i plasma i en medium eller høj titer på enten over 40 IU/L eller over laboratoriets 99. percentil målt to gange med mindst 12 ugers interval.
3. Anti- $\beta$ 2-glykoprotein 1-antistof IgG og/eller IgM i plasma i titer over laboratoriets 99. percentil målt to gange med mindst 12 ugers interval.

### 3. Indikation for trombofiliudredning

#### a. Hvem bør udredes?

Udredning for trombofili bør som udgangspunkt danne grundlag for en meningsfuld beslutningsproces, f.eks. med hensyn til om en patient skal have en særlig profylaktisk eller længerevarende behandling, eller om der er behov for familieudredning. Inden man foretager en trombofiliudredning, er det vigtigt at overveje, hvilke beslutninger man vil træffe baseret på udredningens testresultater (23).

Trombofiliudredning kan *ikke* anbefales til uselekterede patienter med trombose.

**Tabel 3.1. Indikation for udredning af arvelig eller erhvervet trombofili (16,4,24,25,26,27)**

Anbefales	Kan overvejes	Anbefales ikke
Venøs første-gangs tromboemboli < 50 år (uprovokeret eller let provokation som p-piller eller mindre kirurgi)	Habituel spontan abort (antifosfolipid-antistoffer)	Forud for fertilitetsbehandling hos asymptotiske kvinder uden familiær disposition
Recidiverende venøs tromboemboli	Arteriel trombose (antifosfolipid-antistoffer)	CVK-tromboser
Kvinder, hvis førstegrads-slægtning har fået påvist arvelig trombofili	Cerebrale venetromboser	Retinal venetrombose
Førstegradsslægtning til person med alvorlig arvelig trombofili (antitrombin-mangel, protein S- eller C-mangel, eller mistanke om homozygoti)		Overekstremitets-tromboser
		Splanchnicus-tromboser

#### Opsummerende anbefaling for indikation for trombofiliudredning

- Udredning for trombofili anbefales til udvalgte patienter med førstegangs-VTE med henblik på vurdering af risiko for recidiv og evt. indikation for langvarig AK-behandling. Her tænkes på patienter med uprovokeret VTE i ung alder (<50 år) eller VTE med minimal udløsende risikofaktor (f.eks. p-piller eller mindre kirurgi) eller ved oplagt familiær disposition.
- Udredning for arvelig trombofili hos uselekterede patienter med provokeret førstegangs VTE er ikke indiceret.

- Trombofiliudredning af asymptomatiske slægtninge med mangel på antitrombin, protein C eller protein S kan være indiceret, jf. afsnit c.
- Hos patienter med splanchnicus-trombose er det vigtigt at udrede for underliggende udløsende årsag i form af anden patologi, herunder vurdere, om der er indikation for udredning af leversygdom eller hæmatologisk sygdom.
- Hos patienter med uprovokeret VTE og kronisk inflammatorisk grundsygdom (fx inflammatorisk tarmsygdom eller reumatologisk lidelse) er der indikation for udredning for antifosfolipid-antistoffer, uanset alder.

### **b. Trombofiliudredning af patienter med arteriel trombose**

Test for arvelig trombofili er ikke indiceret hos patienter med arteriel trombose (16).

Trombofili bidrager forholdsvist lidt ud over allerede etablerede kliniske risikofaktorer så som rygning, hypertension, forhøjede plasma-lipider og diabetes (28,29,30,31).

Hos patienter med arteriel trombose før 50-årsalderen, og hvor der ikke kendes anden patogenese, er der indikation for undersøgelse af antifosfolipid-antistoffer, da tilstedeværelse af dette kan være afgørende for valg af antitrombotisk behandling. Hvis en patient med arteriel trombose får påvist antifosfolipid-antistoffer og dermed har APS, er der i udgangspunktet indikation for VKA-behandling fremfor trombocythæmmende behandling (32,33). Det bemærkes, at særligt persisterende tilstedeværelse af lupus antikoagulans er vist at være en uafhængig risikofaktor hos unge personer med iskæmisk apopleksi (34).

Epidemiologisk har man beskrevet en association mellem arteriel og venøs trombose. Således har et italiensk studie vist, at der er en sammenhæng mellem aterosklerose og venøs trombose (35). Det er ligeledes vist, at der hos patienter under 40 år, som har haft venøs trombose, ses en øget risiko for akut myokardieinfarkt (36). Kasuistisk er der således beskrevet forekomst af trombofili hos patienter med arteriel trombose, men der er ikke påvist nogen kausal sammenhæng i nogle af disse studier.

#### Opsummerende anbefaling for trombofiliudredning af patienter med arteriel trombose

- Udredning for arvelig trombofili er ikke indiceret hos patienter med arteriel trombose.
- Udredning for APS kan overvejes ved manglende forklaring på arteriel trombose hos en yngre (<50 år) person uden oplagte risikofaktorer.

### **c. Trombofiliudredning af raske familiemedlemmer**

Data fra tidligere studier tyder på, at udredning af familiemedlemmer kan begrænses til berørte personer med antitrombin-, protein C- eller protein S-mangel i familien (37,38).

#### Opsummerende anbefaling for trombofiliudredning af raske familiemedlemmer

- Trombofiliudredning af asymptomatiske slægtninge til patienter med mangel på antitrombin, protein C eller protein S bør overvejes i trombose-udsatte familier. Udredning hos sådanne slægtninge bør altid ledsages af information om de risici, fordele og begrænsninger, som udredningen kan afstedkomme, herunder arvegang og risiko for sygdom.
- Trombofiliudredning af asymptomatiske slægtninge til patient med lavrisiko trombofili såsom heterozygoti for FV Leiden eller protrombin-varianten er ikke indiceret.
- Trombofiliudredning mhp. at identificere meget sjældne homozygote eller komponent heterozygote arvelige tilstande hos raske er ikke indiceret, eftersom disse tilstande er så sjældne, at de ikke umiddelbart vil fremgå af familiehistorien, og risikoen for en uprovokeret trombose er lav.

#### **d. Trombofiliudredning af børn**

Børn har en lav tromboserisiko, og forekomsten af både arteriel og venøs tromboembolisk sygdom forekommer betydeligt sjældnere hos børn end hos voksne (39,40,41).

Børn med uprovokeret VTE bør nøje vurderes for mulige disponerende årsager ved at udføre en grundig anamnese og en objektiv undersøgelse. Det er vigtigt at udelukke relativt almindelige sygdomme hos lidt større børn såsom diabetes eller inflammatorisk tarmsygdom. Der kan endvidere være behov for radiologiske og ultralydbaserede undersøgelser for at udelukke medfødte anatomiske defekter, så som May-Thurner syndrom, "thoracic outlet syndrome" eller atresi af vena cava inferior, specielt hos de helt små børn.

Der er en løbende diskussion om, hvorvidt tilstedeværelse af trombofili har betydning for tromboembolisk risiko hos børn. Kenet et al. viste i en metaanalyse, at trombofili er associeret med arteriel iskæmisk apopleksi og cerebral venetrombose hos børn (42), men inkluderede ikke betydningen af eksogene faktorer i denne analyse. Et nyligt populationsbaseret studie vist yderst svag sammenhæng mellem trombofili og perinatal iskæmisk apopleksi (43), mens en metaanalyse, som kun inkluderede børn med venøs trombose, viste en relativt høj prævalens af trombofili hos disse børn (44).

Flere studier har dog vist, at både arteriel og venøs trombose hos børn i meget høj grad er forbundet med tilstedeværelse af eksogene faktorer som centralt venekateter, alvorlig infektion, kronisk sygdom eller aktiv kræftsygdom (40,45). Dertil kommer, at der ikke er publiceret data, som kan underbygge, at tilstedeværelse af arvelig trombofili ændrer eller forlænger AK-behandling til børn med trombose (42,46,47).

Genetisk udredning af børn er omhandlet af særlige internationale konventioner og er et kontroversielt emne (48,49). Børn, og især mindre børn, har generelt ikke-eksisterende

eller begrænset evne til at deltage i beslutningsprocessen omkring evt. genetisk udredning. Det er således blevet anbefalet, at genetisk testning skal udskydes til voksenalderen, eller indtil barnet er modent nok til at deltage fuldt ud i beslutningsprocessen, med mindre resultatet kan have afgørende betydning for forældre eller barn (50).

Endelig er trombofiliudredning af børn problematisk på grund af metodologiske og laboratoriemæssige udfordringer, ligesom det stiller store krav til det nødvendige blodvolumen, hvilket stort set umuliggør fuld trombofiliudredning hos neonatale. Ved indikation for trombofiliudredning af neonatale kunne man med fordel starte med at trombofiliudere forældrene for at afklare indikationen for udredning af barnet.

#### Opsummerende anbefalinger vedrørende trombofiliudredning hos børn (16,42,46)

- Trombofiliudredning af børn med arteriel tromboembolisk sygdom, særlig perinatal iskæmisk apopleksi, er ikke indiceret.
- Trombofiliudredning af børn med venøs tromboembolisk sygdom er indiceret, hvis mulige udløsende eksogene faktorer (f.eks. alvorlig infektion, kronisk sygdom, kræftsygdom) er udelukket.
- Genetisk udredning af børn er omfattet af særlige internationale konventioner og er et kontroversielt emne.
- Trombofiliudredning af børn er problematisk på grund af metodologiske og laboratoriemæssige udfordringer, herunder nødvendigt blodvolumen.
- Hos neonatale og små børn kan man af ovenstående årsager derfor indlede med at udrede barnets forældre.

#### **e. Risikovurdering forud for valg af kontraception**

Kvinder med trombofili har højere risiko for VTE ved brug af østrogen-gestagen præventionsmidler (kombinationspræparater).

Hos p-pille-brugere, der er heterozygot for FV Leiden, stiger risikoen for VTE 6-40 gange (51,52) og er muligvis helt op til 50 gange øget hos kvinder, der anvender 3. generations p-piller (dvs. indeholdende desogestrel eller gestoden) sammenlignet med ikke-brugere, som ikke har FV Leiden (53,54).

Tilstedeværelse af protrombin-varianten (heterozygot) øger risikoen for VTE 10 gange hos p-pillebrugere sammenlignet med ikke-brugere, som ikke bærer varianten (55).

Risikoen for VTE hos p-pille-brugere med andre former for arvelig trombofili (mangel på antitrombin, protein C eller protein S) er forventeligt højere (56), men i sagens natur er evidensen sparsom, da disse trombofiler er sjældne (57).

#### **Anbefalinger**



### *Udredning*

- Generel screening for trombofili anbefales ikke pga. høj omkostning ift. gevinst.
- Som hovedregel bør trombofiliudredning kun foretages hos kvinder, hvor svaret forventes at have en betydning for valget af kontraception.
- Familiær disposition til venøse trombose blandt førstegradsslægtninge før 50-års alderen bør *ikke* føre til trombofiliudredning forud for ordination af kontraception, da brug af østrogenholdig kontraception hos disse kvinder er kontraindiceret uanset resultatet af trombofiliudredningen.
- Hos kvinder, hvor den familiære disposition ikke er så kraftig som den ovenfor-anførte, kan trombofiliudredning overvejes.

### *Valg af kontraception*

- For kvinder med høj VTE-risiko anbefales brug af kontraception uden hormoner, hormonspiral eller gestagenpræparater (minipiller).
- Hos kvinder med svag familiær disposition til VTE, men hvor der er påvist en arvelig trombofili, frarådes brug af østrogenholdig kontraception.

## 4. Trombofiliudredning: Indhold og tidspunkt for udredning

Der findes ingen klar konsensus omkring, hvad et trombofiliudredningsprogram bør indeholde, bortset fra udredning for APS (18). Nedenstående anbefalinger bygger således primært på den britiske guideline og nyligt publicerede anbefalinger (4,16).

### a. Trombofiliudredning – venøs trombose

Nedenstående liste er en oversigt over de analyser, som anbefales udført ved trombofiliudredning af patienter, som har haft venøs trombose. For nogle proteiner kan det være relevant at teste både funktion og mængde.

#### *Hereditær trombofili*

Pt–FV Leiden (genotype)

Pt–FII G20210A (genotype)

P–Antitrombin (enzymatisk metode; faktor Xa- og/eller IIa-metode)

P–Protein C (enzymatisk metode)

P–Protein S (frit)

#### *Erhvervet trombofili*

P–Lupus antikoagulans (dilute Russel Viper Venom test (DRVVT) og lupusfølsom APTT)

P–Anti- $\beta$ 2-glykoprotein 1 (IgG og IgM)

P–Kardiolipin-antistoffer (IgG og IgM)

P–Koagulationsfaktor VIII (enz. eller clot)

#### *Screening, koagulation*

P–Koagulation, overflade-induceret (APTT)

P–Koagulation, vævsfaktor-induceret (KFNT/INR)

### Differentialdiagnostiske analyser

#### *Hæmatologi*

B–Hæmoglobin

B–Trombocytter

B–Erythrocytter (EVF) [Hæmatokrit]

B–Leukocytter

#### *Akut-fase proteiner*

P–C-reaktivt protein; massek. [CRP]

P–fibrin d-dimer

P–fibrinogen (funktionel)

Ved normal trombofiliudredning, men hvor patienten har massiv tromboseanamnese, kan følgende supplerende undersøgelser overvejes:

- P–Trombintid
- P–Protein S (total antigen)
- P–Protein S (clot)
- P–Protein C (antigen)
- P–Antitrombin (antigen)
- P–Protein C (aktiveret) resistens; rel.tid (med/uden faktor V)
- P–Homocystein (se afsnit c)
- IgA-bestemmelse af anti- $\beta$ 2-glykoprotein 1-antistoffer og kardiolipin-antistoffer
- P–Fibrinogen (antigen)
- P–Plasminogenaktivatorinhibitor-1

I tilfælde af trombose i splanchnicus-venes skal det sikres, at patienten ligeledes udredes for hæmolytisk tilstand, paroxystisk nocturn hæmoglobinuri (PNH) og myeloproliferativ neoplasme (4).

#### **b. Trombofiliudredning – arteriel trombose**

Hos patienter med arteriel trombose, og hvor der er indikation for trombofiliudredning jf. Kapitel 3, anbefales udredning for APS, da dette kan være forbundet med både venøs og arteriel tromboembolisk sygdom (18,58).

##### *Antifosfolipid-antistoffer*

- P – Lupus antikoagulans (DRVVT og lupusfølsom APTT)
- P – Anti- $\beta$ 2-glykoprotein 1-antistoffer (IgG og IgM)
- P – Kardiolipin-antistoffer (IgG og IgM)

Hvis der findes tegn på tilstedeværelse af antifosfolipid-antistoffer, skal analyserne gentages efter mindst 12 uger, da et kriterium for diagnosen APS er positive laboratoriefund ved 2 undersøgelser med mindst 12 ugers mellemrum (18).

#### **c. Udredning for hyperhomocysteinæmi**

Flere studier har vist en association mellem forhøjet homocystein og især arteriel tromboembolisk sygdom (59,60,61). Hyperhomocysteinæmi kan dog være en markør for tromboembolisk sygdom snarere end en årsag til denne (62).

Resultaterne af en række randomiserede, kliniske placebo-kontrollerede forsøg med tilskud af folinsyre, pyridoxin, og vitamin B12 tyder på, at en sådan behandling *ikke* reducerer recidiv af tromboembolisk sygdom (63,64,65,66). Desuden tyder resultater fra Leiden MEGA undersøgelsen på, at tilstedeværelsen af den såkaldte T-variant (677C-> T) i MTHFR (metylen-tetrahydrofolat reductase) genet *ikke* er forbundet med en øget risiko

for VTE (67). På baggrund af disse resultater er der således ingen klinisk begrundelse for uselektet måling af plasma-homocystein eller genetisk undersøgelse af MTHFR-variant.

Opsummerende anbefaling om undersøgelse af hyperhomocysteinæmi hos patienter med normal nyrefunktion (68)

- Kan være indiceret hos unge mennesker (< 40 år) med trombose uden kendt årsag.
- Undersøgelse af MTHFR-varianten udføres, hvis P-homocystein er 50-100 µmol/L.
- Genotypning for cystationin beta-syntase (CBS)-varianten udføres, hvis P-homocystein er over 100 µmol/L.

**d. Hvornår udføres trombofiliudredning?**

Der findes ingen konsensus for, hvornår det er bedst at udføre en trombofiliudredning. Nedenstående anbefalinger bygger således primært på arbejdsgruppens egne erfaringer og udvalgte publicerede anbefalinger (4,69,70).

**Tabel 4.1. Anbefalinger for tidspunkt for udførelse af trombofiliudredning**

Anbefaling	Begrundelse
<p><i>Venøs trombose</i> Udføres ikke umiddelbart efter trombosen, men udføres ca. 3 måneder efter debut af tromboembolisk event</p> <p><i>Arteriel trombose</i> Antifosfolipid-antistoffer kan evt. undersøges i den akutte fase, da det kan være afgørende for valg af antitrombotisk behandling</p>	<p><i>Generelt</i> Flere af analyserne er påvirket af akutfase reaktion og kan derfor blive falsk positive</p> <p>Protein S og C kan være falsk nedsat i den akutte fase</p> <p><i>Venøs trombose</i> Udredningen har ikke betydning for den initiale antitrombotiske behandling</p> <p><i>Arteriel trombose</i> Tilstedeværelse af antifosfolipid-antistoffer kan have betydning for, om der vælges trombocythæmmende behandling eller VKA-behandling</p>
<p>Udføres ikke under antikoagulerende behandling med VKA eller DOAK Udføres efter 14 dages pause med VKA (evt. under bridging med LMH) Udføres efter 2 dages pause med DOAK Udføres efter 24 timers pause med LMH</p>	<p>Antitrombotisk behandling påvirker analyserne i forskellig grad og kan derved medføre falsk positive resultater</p>

## Opsummerende anbefaling vedrørende tidspunkt for trombofiliudredning

Fra et laboratoriemæssigt synspunkt vil det være mest hensigtsmæssigt at udføre trombofiliudredningen, når patienten er i sin habitualltilstand, dvs. 2-4 uger efter ophør af den planlagte AK-behandling. Fordelen ved dette er, at man har et fuldstændigt behandlingsforløb at forholde sig til, mens ulempen er den mere langsommelige proces, hvilket kan komplicere den kliniske beslutningsproces.

Kommentarer til øvrige tidspunkter for trombofiliudredning:

- Akut: Et ideelt tidspunkt for udredning og risikostratificering af patienten kunne være under det akutte forløb, dvs. inden patienten sættes i peroral AK-behandling, da tilstedeværelse af antifosfolipid-antistoffer har betydning for valg af behandling (70). Fordelen er en hurtig afklaring med hensyn til nogle af de meget hyppige risikofaktorer. Imod denne strategi taler, at man ikke har et fuldt behandlingsforløb at forholde sig til. Herudover kan der opstå fortolknings-problemer, idet flere hæmostaseproteiner kan være påvirkede af den akutte tilstand, og da behandling med LMH medfører reduktion i antitrombin-koncentrationen. Der er således risiko for, at patienter fejlagtigt bliver diagnosticeret med en mangeltilstand i den akutte fase efter en trombose.
- 3 måneder efter trombosen: Trombofiliudredningen bør først finde sted minimum tre måneder efter det aktuelle tromboemboliske tilfælde og mindst to uger efter ophør af VKA-behandling eller 2 dage efter ophørt DOAK-behandling (69,71).
- Under stabil AK-behandling: Trombofiliudredning under stabil AK-behandling 4-8 uger efter symptomdebut er problematisk, da protein C og S er vitamin K-afhængige proteiner og dermed nedsatte under AK-behandling med warfarin, og den diagnostiske værdi af lupus antikoagulans-undersøgelserne forringes. Nedsat protein C eller S skal bekræftes ved gentagne målinger efter afsluttet AK-behandling. Derimod påvirkes antitrombin-målingen normalt ikke. Genetisk test for FV Leiden og FII G20210A kan uden problemer gennemføres under AK-behandling, ligesom undersøgelser af anti- $\beta$ 2-glykoprotein 1-antistoffer og kardiolipin-antistoffer heller ikke påvirkes. Under stabil AK-behandling kan udredning for protein C- eller protein S-mangel foretages, efter at warfarin-behandlingen har været afbrudt i to uger under dække af subkutant LMH i terapeutiske doser. Hos patienter i DOAK-behandling pauseres behandlingen i 2 døgn forud for blodprøvetagningen.

## 5. Forebyggelse og behandling

### a. Behandling generelt

- Behandling af den akutte VTE afhænger ikke af, om patienten har trombofili eller ej (72), bortset fra patienter med APS.
- Ved behandling af patienter med antitrombin-mangel skal man dog være opmærksom på, at effekten af LMH kan være reduceret væsentligt (73).
- Behandling med DOAK's er kun testet på et mindre antal patienter med kendt trombofili (74).
- For tromboseprofylakse og behandling af gravide henvises til særskilt rapport om dette (11).
- Se i øvrigt særlige problemstillinger, s. 27.

### Varighed

Som tidligere anført er det sjældent, at svaret på en trombofiliudredning afgør varigheden af AK-behandling ved en førstegangstrombose (7), men i tilfælde af APS eller antitrombin-mangel kan dette dog have betydning for behandlingsvalg og -varighed. Inden ophør med AK-behandling bør patienterne vurderes individuelt i forhold til typen af påvist trombofili, lokaliteten af den venøse trombose, evt. sequelae på dette tidspunkt samt risiko for recidiv. Generelle anbefalinger vedr. varigheden af AK-behandling i relation til risiko for recidiv fremgår af tabel 5.1.

**Tabel 5.1. Forslag til varighed af AK-behandling hos patienter med VTE**

Karakteristika	Varighed
Større forbigående risikofaktorer	3 måneder
Mindre eller ingen risikofaktorer og ingen trombofili	6 måneder
Idiopatisk VTE, men ingen eller lavrisiko trombofili	6 måneder
Livstruende lungeemboli	Langtidsbehandling
Idiopatisk VTE + højrisko trombofili	Langtidsbehandling
Mere end ét idiopatisk VTE-tilfælde	Langtidsbehandling
Aktiv cancer eller anden permanent risikofaktor	Langtidsbehandling

Opsummerende generelle anbefalinger vedrørende antitrombotisk behandling ved trombofili

- Behandling af den akutte venøse tromboemboli adskiller sig principielt ikke mellem patienter med og uden trombofili.
- Alle patienter med øget risiko for VTE under indlæggelse bør tilbydes tromboseprofylakse, uafhængigt af trombofili.
- Alle indlagte patienter skal vurderes mhp. risiko for VTE i relation til kliniske risikofaktorer uanset arvelig trombofili. Kendskab til en arvelig trombofili kan dog have indflydelse på vurdering af risikoen (tabel 5.2).

**Tabel 5.2. Betydning af trombofili for varighed af AK-behandling hos patienter med VTE**

	Kommentarer	DVT-risiko	Konsekvens for AK-behandling
<b>Antitrombin-mangel</b>	Moderat tab af funktion (heparinbindings-defekt)	Intermediær	Konf. med specialister
	Udtalt mangel (tab af fkt.)	Høj	Langtidsbehandling
<b>Protein C-mangel</b>	Moderat nedsættelse	Ingen	Ingen
	Svær nedsættelse	Høj	Langtidsbehandling
<b>Protein S-mangel</b>	Moderat nedsættelse	Ingen	Ingen
	Svær nedsættelse	Høj	Langtidsbehandling
<b>FV Leiden</b>	Heterozygot	Lav	Ingen
	Homozygot	Intermediær	Konf. med specialister
<b>FII G20210A (protrombin)</b>	Heterozygot	Lav	Ingen
	Homozygot	Intermediær	Konf. med specialister
<b>FV Leiden + FII G20210A</b>	Kompond heterozygoti	Høj	Langtidsbehandling
<b>Antifosfolipid syndrom</b>	Gentages efter 12 uger		Oftest langtidsbehandling

## **b. Tromboseprofylakse ved kirurgi**

Patienter med betydende arvelig trombofili (se tabel 5.2), der skal opereres, bør generelt behandles som moderat- til høj-risikogruppe og tilbydes profylaktisk behandling med LMH i høj profylaksedosis eller vægtbaseret dosering, hvis de også har haft tidligere trombose.

Tilstedeværelse af FV Leiden eller protrombin-varianten udgør dog undtagelser, da disse generelt anses for mildere risikofaktorer (6). Specielt har asymptomatiske patienter med FV Leiden ikke en signifikant højere risiko for trombose ifm. kirurgi end andre raske patienter (75,76).

### Opsummerende anbefalinger vedrørende profylakse ved kirurgiske indgreb

- Patienter med medfødt trombofili (fraset FV Leiden og protrombin-varianten), som skal gennemgå kirurgi, behandles som en højrisikogruppe og tilbydes forebyggende og postoperativ profylakse med LMH
- Patienter med antitrombin-mangel kan have behov for substitution med antitrombin-koncentrat under og eventuelt efter operation
- Patienter med nylig VTE (< 12 måneder) behandles profylaktisk med højdosis LMH (vægtjusteret)

## **c. Atypiske tromboser**

- Overekstremitets-DVT
- Cerebral sinus trombose
- Trombose i v. centralis retinae
- Splanchnicus venetrombose
- Superficielle venøse tromboser

### **Overekstremitets-DVT**

Overekstremitets-DVT er en sjælden tilstand, hvis hyppighed dog er steget de seneste 20 år pga. hyppigere anvendelse af centrale venekatetre og pacemaker-implantering. Derudover er cancer også en forholdsvis almindelig risikofaktor for overekstremitets-DVT. En særligt beskrevet udløsende faktor er hård fysisk belastning/træning med armene; f.eks. vægtløftning, roning, boksning. I cirka en tredjedel af tilfældene er der dog tale om idiopatisk overekstremitets-DVT. Der er ingen data, som indikerer, at trombofili spiller en særlig rolle for overekstremitets-DVT (1).

### Opsummerende anbefalinger ifm. overekstremitets-DVT

- Patienter med overekstremitets-DVT behandles i 3-6 måneder.
- Patienter med overekstremitets-DVT bør *ikke* rutinemæssigt testes for trombofili.



- Hvis der er tale om kateter-relateret overekstremitets-DVT, anbefales det, at kateteret forbliver *in situ*, og patienten behandles med LMH i 3 måneder. Kateteret seponeres kun, hvis det ikke fungerer, er inficeret eller ikke længere er nødvendigt. Skal det fjernes af en af disse årsager, bør patienten ultralydsscannes først for at sikre sig, der ikke er trombemasser relateret til kateteret.

### **Cerebral sinus trombose**

En svag sammenhæng mellem enkelte typer af trombofili (FV Leiden, F II og hyperhomocysteinæmi) og cerebral sinustrombose har været beskrevet (77), og udredning for trombofili hos patienter med cerebral sinustrombose kan derfor overvejes. Nogle vælger at fortsætte AK-behandling livslangt, hvis man påviser en alvorlig trombofili. Der er dog enighed om, at man primært skal eliminere erhvervede risikofaktorer som f.eks. østrogen, fedme, rygning hos disse patienter.

#### Opsummerende anbefalinger vedrørende trombofiliudredning ved cerebral sinustrombose:

- Test for arvelig trombofili efter første tilfælde af cerebral sinustrombose har en usikker prædiktiv værdi for recidiv. Beslutninger om varighed af AK-behandlingen ved trombofili er *ikke* evidensbaserede, men observationelle studier taler for langvarig behandling uafhængig af tilstedeværelse af trombofili.

### **Trombose i v. centralis retinae**

En systematisk litteraturgennemgang har vist, at trombofiliudredning af patienter med trombose i v. centralis retinae ikke kan anbefales (78). I stedet bør man afdække de væsentligste risikofaktorer såsom åbenvinklet glaukom, hypertension, diabetes og hyperkolesterolæmi, ligesom man bør udelukke systemiske blodsygdomme (79).

#### Opsummerende anbefalinger vedrørende trombose i v. centralis retinae

- Patienter med trombose i v. centralis retinae bør ikke rutinemæssigt testes for trombofili.
- Udredning og behandlingen bør primært rette sig mod hypertension, diabetes og hyperkolesterolæmi.

### **Splanchnicus venetrombose**

Splanchnicus venetrombose kan inddeles i trombose af de hepatiske vener, ekstrahepatisk venetrombose og mesenterial venetrombose, men ofte er flere segmenter inddraget (80). Den væsentligste risikofaktor for splanchnicus venetrombose er myeloproliferativ sygdom (81), og JAK2 V617F varianten findes hos 17% af patienterne,

der udvikler trombose (82). Arvelig trombofili kan tilsyneladende spille en rolle i udviklingen af portalvenetrombose, men det skal understreges, at det jævnfør disse venetrombosers sjældenhed kun er undersøgt i mindre studier med ikke-konsistente resultater.

#### Opsummerende anbefalinger vedrørende splanchnicus venetrombose

- Udredning og behandling bør primært rette sig mod de øvrige risikofaktorer for splanchnicus venetrombose, herunder myeloproliferative sygdomme og cancer.
- Patienter med splanchnicus venetrombose bør ikke rutinemæssigt testes for trombofili.
- Beslutning om varighed af AK-behandlingen på baggrund af resultater fra trombofiliudredningen er ikke evidensbaseret, men observationelle studier taler for langvarig behandling uafhængig af tilstedeværelse af trombofili.

#### **Superficielle venøse tromboser**

Superficiel venøs trombose beskriver en tilstand med inflammation og trombose i en superficiel vene. Superficiel venøs trombose afficerer oftest varikøse vener i underekstremiteterne og er en relativt hyppig tilstand med en incidens på 1,31 (95% CI 1,25-1,37) per 1000 follow-up personår. Risikoen stiger med alderen, således incidensen er 2,5-3,0 for personer > 65 år (83). Det potentielt farlige ved superficiel venøs trombose er, at tilstanden kan progredierte til eller være kompliceret med trombose i de dybe vener og lungeemboli (84). Dette ses dog yderst sjældent ifm. den varikøse form. For udrednings- og behandlingsvalg henvises til nylig oversigtsartikel om dette (85), men det skal understreges, at det *ikke* anbefales at trombofiliudrede disse patienter. Behandling gives for at lindre lokale symptomer og samtidig forebygge progression til DVT eller lungeemboli.

#### Opsummerende anbefalinger vedrørende superficielle venøse tromboser

- Patienter med superficiel venøs trombose skal *ikke* trombofiliudredes.
- Behandling gives for at lindre lokale symptomer og forebygge progression.
- Recidiverende superficiel venøs trombose synes at øge risikoen for VTE (86).

## 6. Særlige problemstillinger

### a. Antitrombin-mangel

Patienter med antitrombin-mangel kan udgøre en særlig udfordring, da de ikke nødvendigvis responderer suffieient på LMH, der udøver sin effekt *via* antitrombin. Derfor kan det i svære tilfælde af antitrombin-mangel blive nødvendigt at supplere med antitrombin-koncentrat. Denne procedure er beskrevet i nogle få ikke-randomiserede studier (87,88).

#### Anbefalinger vedrørende brug af antitrombin-koncentrat

- Antitrombin-koncentrat foreslås anvendt til de patienter med antitrombin-mangel, der har udviklet svær eller livstruende VTE, eller har oplevet recidiv trombose trods suffieient AK-behandling, eller som har svært ved at opnå tilstrækkelig grad af antikoagulation med LMH.
- Behandlingen initieres med og understøttes løbende af monitorering med plasma-antitrombin.

### b. Protein C-mangel

Arvelig protein C-mangel kan være forbundet med warfarin-induceret hudnekrose og kan resultere i neonatal purpura fulminans (89). VKA-standardbehandling kan halvere protein C-aktiviteten i løbet af et døgn. Da niveauet af de andre vitamin K-afhængige koagulationsfaktorer (fraset koagulationsfaktor VII) falder i mindre grad grundet længere halveringstider (90), kan dette medføre en forbigående tilstand med øget koagulationsaktivitet og behov for supplerende behandling med LMH.

#### Anbefalinger vedrørende patienter med protein C-mangel

- Hos en patient med kendt protein C-mangel anbefales, at VKA-behandling indledes under dække af LMH. Den initiale dosis af warfarin bør være lav (fx 2 mg / dag i de første tre dage) og derefter øges langsomt, indtil terapeutisk niveau er opnået.
- Hos patienter med heterozygot protein C-mangel og tidligere warfarin-induceret hudnekrose foreslås protein C-administration i form af friskfrosset plasma indtil opstart af AK-behandling.

## Referencer

---

1. Marder VJ, Aird WC, Bennett JS, Schulman S, White GC. Hemostasis and Thrombosis – Basic Principles and Practice. 6<sup>th</sup> Edition, Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins 2013, p 962-71.
2. Cohn D, Vansenne F, de BC, Middeldorp S. Thrombophilia testing for prevention of recurrent venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;1:CD007069.
3. Silverstein M. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism; a 25-year population based cohort study. *Arch Intern Med* 1998;158:585-93.
4. Connors JM. Thrombophilia testing and venous thrombosis. *N Engl J Med* 2017;377:1177-87.
5. Hicks LK, Bering H, Carson KR, Kleinerman J, Kukreti V, Ma A, et al. The ASH Choosing Wisely campaign: five hematologic tests and treatments to question. *Blood* 2013;122:3879-83.
6. Coppens M, Reijnders JH, Middeldorp S, Doggen CJ, Rosendaal FR. Testing for inherited thrombophilia does not reduce the recurrence of venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2008;6:1474-7.
7. Falavaro EJ, McDonald D, Lippi G. Laboratory investigation of thrombophilia: the good, the bad, and the ugly. *Semin Thromb Hemost* 2009;35:695-710.
8. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):454S-545S.
9. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ III. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998;158:585-93.
10. Couturaud F, Leroyer C, Tromeur C, Julian JA, Kahn SR, Ginsberg JS, et al. Factors that predict thrombosis in relatives of patients with venous thromboembolism. *Blood* 2014;124:2124-30.
11. Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase & Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi. Tromboembolisk sygdom under graviditet og post partum risikovurdering, profylakse og behandling. DSTH 2013.
12. Khorana AA, Francis CW. Risk prediction of cancer-associated thrombosis: Appraising the first decade and developing the future. *Thromb Res* 2018;164 Suppl 1:S70-S76.
13. Barsoum MK, Heit JA, Ashrani AA, Leibson CL, Petterson TM, Bailey KR. Is progestin an independent risk factor for incident venous thromboembolism? A population-based case-control study. *Thromb Res* 2010;126:373-8.
14. Fanaroff AC, Califf RM, Windecker S, Smith SC Jr, Lopes RD. Levels of Evidence Supporting American College of Cardiology / American Heart Association and European Society of Cardiology Guidelines, 2008-2018. *JAMA* 2019;321:1069-80.
15. White H, Murin S. Is the current classification of venous thromboembolism acceptable? No. *J Thromb Haemost* 2004;2:2262-3.
16. Baglin T, Gray E, Greaves M, Hunt BJ, Keeling D, Machin S, et al. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 2010;149:209-20.
17. Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet* 2003;362:523-6.
18. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295-306.
19. Pengo V, Banzato A, Bison E, Denas G, Padayattil JS, Ruffatti A. Antiphospholipid syndrome: critical analysis of the diagnostic path. *Lupus* 2010;19:428-31.

- 
20. Legault K, Schunemann H, Hillis C, Yeung C, Akl EA, Carrier M, et al. McMaster RARE-Bestpractices clinical practice guideline on diagnosis and management of the catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2018;16:1656-64.
  21. Schreiber K, Sciascia S, de Groot PG, Devreese K, Jacobsen S, Ruiz-Irastorza G, Salmon JE, Shoenfeld Y, Shovman O, Hunt BJ. Antiphospholipid syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:17103.
  22. Pengo V, Tripodi A, Reber G, Rand JH, Ortel TL, Galli M, et al. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost* 2009;7:1737-40.
  23. Coppens M, van Mourik JA, Eckmann CM, Büller HR, Middeldorp S. Current practise of testing for inherited thrombophilia. *J Thromb Haemost* 2007;5:1979-81.
  24. De Stefano V, Rossi E. Testing for inherited thrombophilia and consequences for antithrombotic prophylaxis in patients with venous thromboembolism and their relatives. A review of the Guidelines from Scientific Societies and Working Groups. *Thromb Haemost* 2013;110:697-705.
  25. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. 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;141(2 Suppl):e691S–e736S.
  26. Skeith L, Rogder R. Anticoagulants to prevent recurrent placenta-mediated pregnancy complications: Is it time to put the needles away? *Thromb Res* 2017;151, Suppl 1:S38-42.
  27. Marder VJ, Aird WC, Bennett JS, Schulman S, White GC. Hemostasis and Thrombosis – Basic Principles and Practice. 6<sup>th</sup> Edition, Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins 2013, p 1001.
  28. de Lau LM, Leebeek FW, de Maat MP, Koudstaal PJ, Dippel DW. A review of hereditary and acquired coagulation disorders in the aetiology of ischaemic stroke. *Int J Stroke* 2010;5:385-94.
  29. 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;185:229-37.
  30. Rolfs A, Fazekas F, Grittner U, Dichgans M, Martus P, Holzhausen M, et al. Acute cerebrovascular disease in the young: the Stroke in Young Fabry Patients study. *Stroke* 2013;44:340-9.
  31. Pahus SH, Hansen AT, Hvas AM. Thrombophilia testing in young patients with ischemic stroke. *Thromb Res* 2016;137:108-12.
  32. Espinosa G, Cervera R. Current treatment of antiphospholipid syndrome: lights and shadows. *Nat Rev Rheumatol* 2015;11:586-96.
  33. Chaturvedi S, McCrae KR. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *Blood Rev* 2017;31:406-17.
  34. Brey RL. Antiphospholipid antibodies in young adults with stroke. *J Thromb Thrombolysis* 2005;20:105-12.
  35. Prandoni P, Bilora F, Marchiori A, Bernardi E, Petrobelli F, Lensing AW, et al. An association between atherosclerosis and venous thrombosis. *N Engl J Med* 2003;348:1435-41.
  36. Spencer FA, Ginsberg JS, Chong A, Alter DA. The relationship between unprovoked venous thromboembolism, age, and acute myocardial infarction. *J Thromb Haemost* 2008;6:1507-13.
  37. Lijfering WM, Brouwer JL, Veeger NJ, Bank I, Coppens M, Middeldorp S, et al. Selective testing for thrombophilia in patients with first venous thrombosis: results from a retrospective family cohort study on absolute thrombotic risk for currently known thrombophilic defects in 2479 relatives. *Blood* 2009;113:5314-22.

- 
38. Heijboer H, Brandjes DP, Büller HR, Sturk A, ten Cate JW. Deficiencies of coagulation-inhibiting and fibrinolytic proteins in outpatients with deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1990;323:1512-6.
  39. van Ommen CH, Heijboer H, Büller HR, Hirasing RA, Heijmans HS, Peters M. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. *J Pediatr* 2001;139:676-81.
  40. Raffini L, Huang YS, Witmer C, Feudtner C. Dramatic increase in venous thromboembolism in children's hospitals in the United States from 2001 to 2007. *Pediatrics* 2009;124:1001-8.
  41. Tuckuviene R, Christensen AL, Helgestad J, Johnsen SP, Kristensen SR. Pediatric venous and arterial noncerebral thromboembolism in Denmark: a nationwide population-based study. *J Pediatr* 2011;159:663-9.
  42. Kenet G, Lütkehoff LK, Albisetti M, Bernard T, Bonduel M, Brandao L, et al. Impact of thrombophilia on risk of arterial ischemic stroke or cerebral sinovenous thrombosis in neonates and children: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circulation* 2010;121:1838-47.
  43. Curtis C, Mineyko A, Massicotte P, Leaker M, Jiang XY, Floer A, Kirton A. Thrombophilia risk is not increased in children after perinatal stroke. *Blood* 2017;129:2793-800.
  44. Young G, Albisetti M, Bonduel M, Brandao L, Chan A, Friedrichs F, et al. Impact of inherited thrombophilia on venous thromboembolism in children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circulation* 2008;118:1373-82.
  45. Hedegaard SS, Klein AC, Hvas AM. The significance of thrombophilia in paediatric thromboembolism. *Scand J Clin Lab Invest* 2018;78:551-5.
  46. van Ommen CH, Middeldorp S. Thrombophilia in childhood: to test or not to test. *Semin Thromb Hemost* 2011;37:794-801.
  47. Chalmers E, Ganesen V, Liesner R, Maroo S, Nokes T, Saunders D, Williams M. Guideline on the investigation, management and prevention of venous thrombosis in children. *Br J Haematol* 2001;154:196-207.
  48. Ethical issues with genetic testing in pediatrics. *Pediatrics* 2001;107:1451-5.
  49. Guidelines for genetic testing of healthy children. *Paediatr Child Health* 2003;8:42-52.
  50. Botkin JR, Belmont JW, Berg JS, Berkman BE, Bombard Y, Holm IA, et al. Points to consider: ethical, legal, and psychosocial implications of genetic testing in children and adolescents. *Am J Hum Genet* 2015;97:6-21.
  51. Vandenbroucke JP, Koster T, Briet E, Reitsma PH, Bertina RM, Rosendaal FR. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* 1994;344:1453-7.
  52. Petitti DB. Clinical practice. Combination estrogen-progestin oral contraceptives. *N Engl J Med* 2003;349:1443-50.
  53. Konkle BA. Counseling of women with thrombophilia. *Thromb Res* 2005;115 Suppl 1:44-6.
  54. Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Buller HR, Vandenbroucke JP. Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third-generation progestagen. *Lancet* 1995;346:1593-6.
  55. Konkle BA. Counseling of women with thrombophilia. *Thromb Res* 2005 Feb;115 Suppl 1:44-6.
  56. van Vlijmen EF, Brouwer JL, Veeger NJ, Eskes TK, de Graeff PA, van der Meer J. Oral contraceptives and the absolute risk of venous thromboembolism in women with single or multiple thrombophilic defects: results from a retrospective family cohort study. *Arch Intern Med* 2007;167:282-9.
  57. Bauer KA. The thrombophilias: well-defined risk factors with uncertain therapeutic implications. *Ann Intern Med* 2001;135:367-73.
  58. Cervera R. Antiphospholipid syndrome. *Thromb Res* 2017;151(Suppl 1):S43-7.
  59. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 2002;325:1202.

- 
60. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995;274:1049-57.
  61. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2002;288:2015-22.
  62. den Heijer M, Willems HP, Blom HJ, Gerrits WB, Cattaneo M, Eichinger S, et al. Homocysteine lowering by B vitamins and the secondary prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Blood* 2007;109:139-44.
  63. Clarke R, Halsey J, Lewington S, Lonn E, Armitage J, Manson JE, et al. Effects of lowering homocysteine levels with B vitamins on cardiovascular disease, cancer, and cause-specific mortality: Meta-analysis of 8 randomized trials involving 37 485 individuals. *Arch Intern Med* 2010;170:1622-31.
  64. Zhou YH, Tang JY, Wu MJ, Lu J, Wei X, Qin YY, et al. Effect of folic acid supplementation on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2011;6:e25142.
  65. Huang T, Chen Y, Yang B, Yang J, Wahlqvist ML, Li D. Meta-analysis of B vitamin supplementation on plasma homocysteine, cardiovascular and all-cause mortality. *Clin Nutr* 2012;31:448-54.
  66. Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D, Dayer M. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;8:CD006612.
  67. Bezemer ID, Doggen CJ, Vos HL, Rosendaal FR. No association between the common MTHFR 677C->T polymorphism and venous thrombosis: results from the MEGA study. *Arch Intern Med* 2007;167:497-501.
  68. Sørensen JT, Gaustadnes M, Stabler SP, Allen RH, Mudd SH, Hvas AM. Molecular and biochemical investigations of patients with intermediate or severe hyperhomocysteinemia. *Mol Genet Metab* 2016;117:344-50.
  69. Tripodi A, Mannucci PM. Laboratory investigation of thrombophilia. *Clin Chem* 2001;47:1597-606.
  70. Pengo V, Denas G. Diagnostics and treatment of thrombotic antiphospholipid syndrome (APS): A personal perspective. *Thromb Res* 2018;169:35-40.
  71. Tripodi A. Issues concerning the laboratory investigation of inherited thrombophilia. *Mol Diagn* 2005;9:181-6.
  72. Walker ID, Greaves M, Preston FE. Investigation and management of heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 2001;114:512-28.
  73. Croles FN, Lukens MV, Mulder R, de Maat MPM, Mulder AB, Meijer K. Monitoring of heparins in antithrombin-deficient patients. *Thromb Res* 2019;175:8-12.
  74. Elsebaie MAT, van Es N, Langston A, Büller HR, Gaddh M. Direct oral anticoagulants In patients with venous thromboembolism and thrombophilia: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2019;17:645-56.
  75. Ryan DH, Crowther MA, Ginsberg JS, Francis CW. Relation of factor V Leiden genotype to risk for acute deep venous thrombosis after joint replacement surgery. *Ann Intern Med* 1998;128:270-6.
  76. Wahlander K, Larson G, Lindahl TL, Andersson C, Frison L, Gustafsson D, et al. Factor V Leiden (G1691A) and prothrombin gene G20210A mutations as potential risk factors for venous thromboembolism after total hip or total knee replacement surgery. *Thromb Haemost* 2002;87:580-5.
  77. Dentali F, Crowther M, Ageno W. Thrombophilic abnormalities, oral contraceptives, and risk of cerebral vein thrombosis: a meta-analysis. *Blood* 2006;107:2766-73.
  78. Kirkegaard K, Heegaard S, Hvas AM. No evidence for thrombophilia in patients with retinal venous occlusion: a systematic GRADE-based review. *Acta Ophthalmol* 2017;95:12-9.

- 
79. Coscas G, Loewenstein A, Augustin A, Bandello F, Battaglia PM, Lanzetta P, et al. Management of retinal vein occlusion--consensus document. *Ophthalmologica* 2011;226:4-28.
  80. Martinelli I, De Stefano V. Rare thromboses of cerebral, splanchnic and upper-extremity veins. A narrative review. *Thromb Haemost* 2010;103:1136-44.
  81. P'ng S, Carnley B, Baker R, Kontorinis N, Cheng W. Undiagnosed myeloproliferative disease in cases of intra-abdominal thrombosis: the utility of the JAK2 617F mutation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:472-5.
  82. Austin SK, Lambert JR. The JAK2 V617F mutation and thrombosis. *Br J Haematol* 2008;143:307-20.
  83. Geersing GJ, Cazemier S, Rutten F, Fitzmaurice DA, Hoes AW. Incidence of superficial venous thrombosis in primary care and risk of subsequent venous thromboembolic sequelae: a retrospective cohort study performed with routine healthcare data from the Netherlands. *BMJ Open* 2018;8:e019967.
  84. Frappé P, Buchmuller-Cordier A, Bertoletti L, Bonithon-Kopp C, Couzan S, Lafond P, et al. Annual diagnosis rate of superficial vein thrombosis of the lower limbs: the STEPH community-based study. *J Thromb Haemost* 2014;12:831-8.
  85. Nybo J, Nybo M, Hvas AM. Diagnostic work-up and treatment of superficial vein thrombosis. *Ugeskr Læger* 2018;180:pii V01180014.
  86. Duffett L, Kearon C, Rodger M, Carrier M. Treatment of Superficial Vein Thrombosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thromb Haemost* 2019;119:479-89.
  87. Menache D, O'Malley JP, Schorr JB, Wagner B, Williams C, Alving BM, et al. Evaluation of the safety, recovery, half-life, and clinical efficacy of antithrombin III (human) in patients with hereditary antithrombin III deficiency. Cooperative Study Group. *Blood* 1990;75:33-9.
  88. Tengborn L, Bergqvist D. Surgery in patients with congenital antithrombin III deficiency. *Acta Chir Scand* 1988;154:179-83.
  89. Dinarvand P, Moser K. Protein C deficiency. *Arch Pathol Lab Med* 2019;143:1281-5.
  90. Vigano DS, Comp PC, Esmon CT, D'Angelo A. Relationship between protein C antigen and anticoagulant activity during oral anticoagulation and in selected disease states. *J Clin Invest* 1986;77:416-25.