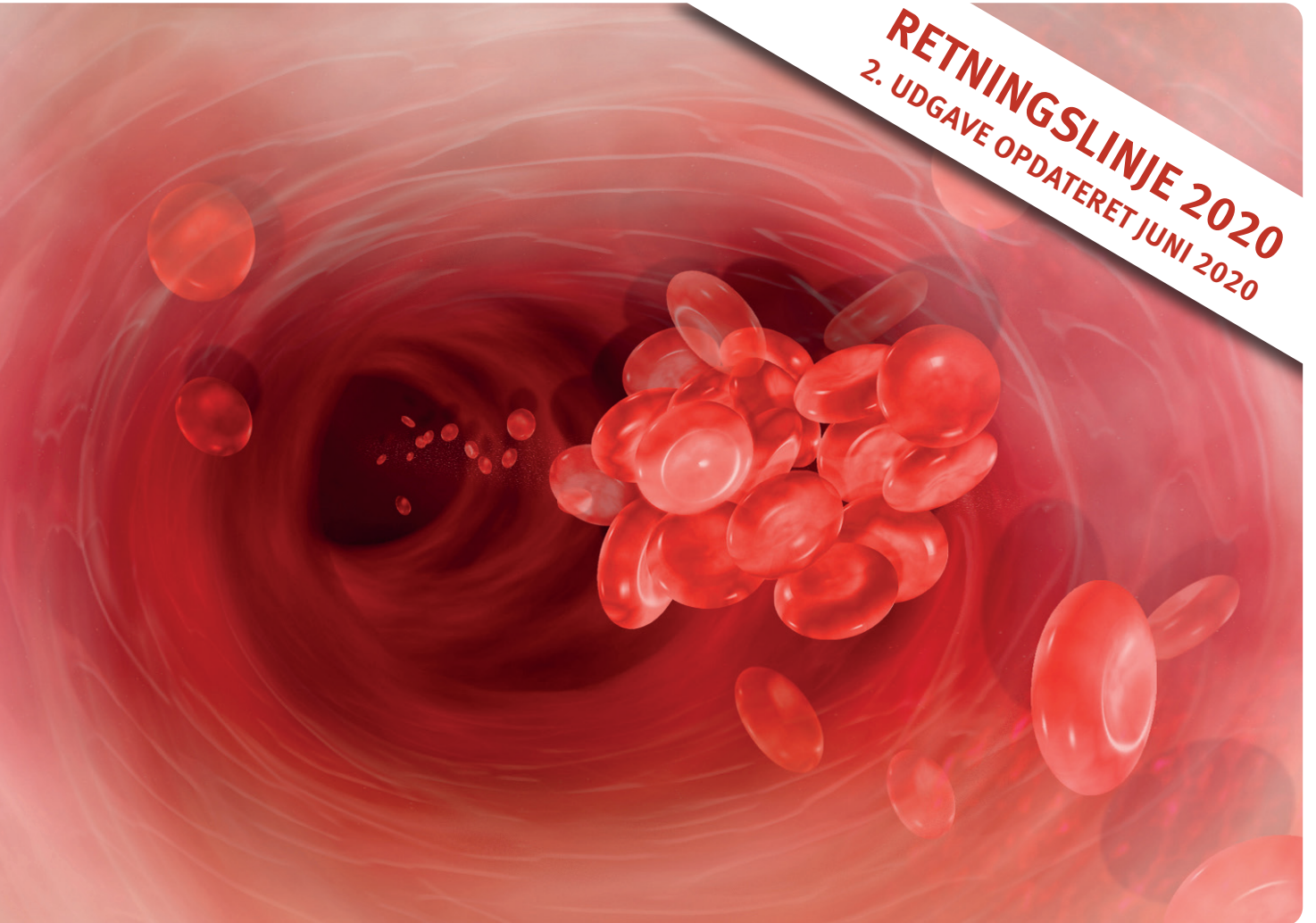




RETNINGSLINJE OM **UDREDNING** **FOR TROMBOFILI**

RETNINGSLINJE 2020
2. UDGAVE OPDATERET JUNI 2020



RETNINGSLINJEN ER REVIDERET AF
ARBEJDSGRUPPE UNDER DANSK SELSKAB FOR TROMBOSE OG HÆMOSTASE

Arbejdsgruppens medlemmer

- » **Professor, overlæge, ph.d. Anne-Mette Hvas**
Aarhus Universitetshospital
- » **Overlæge Peter Kampmann**
Rigshospitalet
- » **Ledende overlæge, ph.d. Mads Nybo**
Odense Universitetshospital

Anvendte forkortelser

AK	Antikoagulerende
APS	Antifosfolipidsyndrom
APTT	Aktiveret partiel tromboplastintid
ASA	Acetylsalicylsyre
DOAK	Direkte orale antikoagulantia
DVT	Dyb venetrombose
DSTH	Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase
LMH	Lavmolekylært heparin
PNH	Paroxysmisk nocturn hæmoglobinuri
RCT	Randomiseret klinisk studie
RR	Relativ risiko
VKA	Vitamin K-antagonist
VTE	Venøs tromboemboli

Indholdsfortegnelse

Arbejdsgruppens medlemmer	2
Anvendte forkortelser	2
1. Indledning	4
2. Hvorfor teste?	6
Overvejelser før en trombofiliudredning iværksættes	6
Epidemiologiske aspekter af venøs tromboemboli	8
Genetiske risikofaktorer	10
Erhvervet trombofili	11
Antifosfolipidsyndrom (APS)	11
3. Indikation for trombofiliudredning	13
a. Hvem bør udredes?	13
Trombofiliudredning i særlige situationer	14
b. Trombofiliudredning af patienter med arteriel trombose	14
c. Trombofiliudredning af raske familiemedlemmer	15
d. Trombofiliudredning af børn	16
e. Trombofiliudredning efter graviditetskomplikationer	17
f. Risikovurdering forud for valg af kontraception	19
4. Trombofiliudredning: Indhold og tidspunkt for udredning ...	20
a. Trombofiliudredning – venøs trombose	20
b. Trombofiliudredning – arteriel trombose	21
c. Udredning for hyperhomocysteinæmi	22
d. Hvornår udføres trombofiliudredning?	22
5. Forebyggelse og behandling	25
a. Behandling generelt	25
b. Tromboseprofylakse ved kirurgi	27
c. Atypiske tromboser	27
6. Særlige kliniske problemstillinger	32
a. Antitrombin-mangel	32
b. Protein C-mangel	32
Referencer	34

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 teksten således at læger, der følger patienter med VTE, får en praktisk klinisk vejledning.

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.

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

» Trombofili kan skyldes genetiske eller erhvervede faktorer, sidstnævnte primært i relation til antifosfolipidsyndrom (APS) «

Arteriel trombose 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 kun blive berørt i begrænset omfang.

Nogle af de svage risikofaktorer i trombofiliudredningen er så hyppige blandt baggrundsbefolkningen, at der statistisk er tale om normalvarianter – f.eks. blodtype non-0 (60%), Faktor V Leiden-varianten (5-7%) og protrombin-varianten (2%) (1) – men det kan have betydning at påvise disse i forebyggelsesøjemed, selvom det trombosedisponerende bidrag fra disse faktorer er så svagt, at det blot svarer til at være 10 år ældre eller at være høj slank mand i stedet for kvinde (2,3). Man skal derfor være forsigtig, da det at give en ellers rask person en trombofilidiagnose risikerer at sygeliggøre vedkommende unødigt. Dette kan forårsage bekymring og eventuel oplevelse af stigmatisering, og i forsikringsammenhæng kan en trombofilidiagnose være en ulempe, hvis den kun skyldes en risikofaktor med ringe klinisk betydning.

1. Indledning

VTE opstår pga. samtidig forekomst af forskellige disponerende og eksponerende faktorer. Svar på en trombofiliudredning vil derfor kun bidrage med en mindre del af forklaringen, og som det vil fremgå af denne vejledning, er trombofiliudredning derfor ikke indiceret i alle trombosetilfælde.

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 indikation, og svarene tillægges ofte større betydning, end litteraturen og de vedtagne kliniske retningslinjer berettiger til (1,2). Der er i specialistikredse inden for tromboseområdet generel enighed om, at anvendelse af analyserne derfor bør skærpes i forhold til indikation og timing i patientforløbene.

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

» Der er i specialistikredse inden for tromboseområdet generel enighed om, at anvendelsen af analyserne bør skærpes i forhold til indikation og timing i patientforløbene «

2. Hvorfor teste?

Overvejelser før en trombofiliudredning iværksættes

- De vigtigste punkter at holde sig for øje ved beslutning om trombofiliudredning er:

1. Er trombosen provokeret eller uprovokeret?

Den enkeltstående, vigtigste faktor at afgøre i forhold til en trombes opståen, samt i beslutningen om trombofiliudredning, er, om en given trombe 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 førstegangstromben behandles sufficient. At teste for trombofili ved provokeret førstegangstrombe har ikke vist at reducere risikoen for en ny trombe (6).

2. Venøs trombe behandles ud fra trombens manifestation og sværhedsgrad

Den eneste trombofili, som kan påvirke behandlingsvalg af første trombe, er tilstedeværelse af antifosfolipidantistoffer hos personer, der klinisk eller anamnestisk har manifestationer, der rejser mistanke om APS (7). Der tilkommer løbende indikationer af, at direkte orale antikoagulantia (DOAK) er inferiøre ift. vitamin K-antagonister (VKA) hos patienter, der er trippel positive for antifosfolipidantistoffer (se mere om dette på s. 11). Man må derfor anbefale VKA som førstevalg til disse patienter, alternativt lavmolekylært heparin (LMH) samt eventuelt tillæg af magnyl.

3. Hvis trombofiliudredning findes indiceret, skal udredningen foregå efter afsluttet antikoagulerende behandling

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

Det er sjældent, at svaret på en trombofiliudredning alene afgør varigheden af antikoagulerende (AK-) behandling ved en førstegangstrombe (6,8), men i tilfælde af APS eller antitrombin-mangel har det 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 førstegangstrombe

Hvis patienten har levet mere end 50 år uden at have fået VTE, vil hans/hendes hæmostatiske balance mellem den prokoagulerende og antikoagulerende side tolkes som medfødt balanceret, og der er ikke indikation for at udrede for trombofili (9).

2. Hvorfor teste?

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

Non-monogenetisk disposition betegner en betydende ophobning af familiære trombosetilfælde, som ikke er forklaret af en enkelt, kendt nedarvet trombofili. Selv i tilfælde, hvor nogen i familien har en kendt 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 et 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 trombe 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 er vejledning ved afslutning af første AK-behandling vigtig. Patienten skal vejledes i konkret håndtering af risikosituationer, hvor en eller flere ekspositioner vil kunne ændre den hæmostatiske balance og medføre en ny trombe, og patienten bør derfor kontakte en 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 være rådgivning af familiedømmer. Dette bør beskrives ifm. henvisningen, og resultatet forventes formidlet af rekvirenten til de rette slægtninge. Se endvidere afsnit 3d) vedrørende trombofiliudredning af børn og afsnit 3e-f) om udredning og rådgivning af kvinder, der har haft graviditetskomplikationer, og kvinder, der ønsker at anvende østrogenholdig kontraception. Med hensyn til samlet risikovurdering under og efter graviditet henvises til selvstændig DSTH-rapport om dette emne (11).

2. Hvorfor teste?

Epidemiologiske aspekter af venøs tromboemboli

- I Danmark anslås den årlige VTE-incidens til 1-2 per 1000 med et spænd fra 1 per 100.000 hos personer < 50 år til 1 per 100 hos den ældste del af befolkningen.

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 risikofaktorer, og indikerer dermed at risikofaktorer frit kan adderes. Dette er ikke nødvendigvis tilfældet, og eksperter har foreslået, at risikofaktorerne ikke blot har en additiv, men snarere en synergistisk effekt (12,13).

» VTE er et kontinuum af manifestationer helt fra asymptomatisk lægvenetrombose til lungeemboli med pludselig død «

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 et grundlæggende problem i VTE-litteraturen: 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 tilfælde overses, imens de fatale tilfælde aldrig bliver verificeret.

VTE-tilfælde er varierende mht. 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 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).

2. Hvorfor teste?

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).

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

TABEL 2.1: KLINISKE RISIKOFAKTORER FOR VTE (15)

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

2. Hvorfor teste?

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 *gain-of-function*-ændringer i gener, der koder for koagulationsfaktorerne V og II i form af Arg506Gln-varianten eller FV Leiden (hyppighed 7% i befolkningen) og protrombin-varianten (FII G20210A) (hyppighed 2% i befolkningen).

TABEL 2.2: GENETISKE RISIKOFAKTORER VED PRIMÆR VTE (16) OG RECIDIVRISIKO

GENETISK ÆNDRING	PRÆVALENS VED VTE	HYPPIGHED I DK	RELATIV RISIKO FOR FØRSTEGANGS-VTE	RELATIV RISIKO FOR VTE RECIDIV
Antitrombin-mangel	1%	Ukendt	25-40	Høj
Protein C-mangel	3%	Ukendt	10-15	Høj
Protein S-mangel	2%	Ukendt	10-15	Høj
Faktor V Leiden	25%	7%	2.2 (7 for homozygote) (17)	Lav (18)
Protrombinvariant	3-4%	2%	1.5 (11 for homozygote) (17)	Lav (18)
Non-0 blodtype	75%	60%	1.4 (17)	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 personer, hvor man finder en monogenetisk disposition, er det ikke sikkert, at denne er eneste betydende årsag.
- » Kun 6-7% af VTE-patienter har én af de tungtvejende genetiske dispositioner (svær antitrombin-mangel, protein C-mangel, protein S-mangel, homozygot FV Leiden-variant, homozygot protrombin-variant, compound heterozygoti for *både* FV Leiden *og* protrombin-variant).

2. Hvorfor teste?

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 VIII, IX og XI, samt uspecifik nedsættelse af naturlige antikoagulerende proteiner i relation til graviditet, brug af østrogener, inflammation/infektion (kronisk og akut), samt levercirrose og uræmi.

Antifosfolipidsyndrom (APS)

■ APS er en autoimmunt betinget trombosetendens, der ikke er arvelig (19,20). Den defineres ved forekomst af antifosfolipidantistoffer (se senere) og samtidig venøs og/eller arteriel trombose eller placentamedierede graviditetskomplikationer.

Fosfolipidantistof-produktion kan være primær/idiopatisk eller kan optræde sekundært til kræftsygdomme eller reumatologiske lidelser, eksempelvis systemisk lupus erythematosus. APS har et bredt klinisk spektrum, og de mildeste tilfælde oplever kun enkelte tromboser, mens den i alvorligste fald kan udvikle sig til katastrofalt antifosfolipidsyndrom, der er en sjælden tilstand med høj mortalitet (21). Studier har indikeret, at dette kan forekomme i højere grad hos patienter med underliggende genetiske varianter i komplement-regulerende gener (22).

Tilstanden opstår, fordi man danner autoimmune antistoffer mod bestanddele i kroppens cellemembraner, hhv. kardiolipiner og β 2-glykoprotein 1. Disse antistoffer kan også påvises i den raske baggrundsbefolkning, og tilstedeværelse af en positiv test uden samtidige kliniske trombosefund indikerer, at personen har en erhvervet trombofili, men ikke APS. Antistofferne kan detekteres og angives i titer, og de kan ydermere påvirke koagulationsanalyserne i laboratoriet: Tilstedeværelse af lupus antikoagulans kan således medføre en forlænget APTT-måling (aktiveret partiel tromboplastin-tid), hvilket fejlagtigt kan tolkes som en øget blødningstendens, hvilket patienten *ikke* har, men tværtimod øget tromboserisiko. Det skal bemærkes, at nogle APTT-reagenser er mindre følsomme for lupus antikoagulans. 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.

Udover de kliniske manifestationer er det et krav for at kunne stille APS-diagnosen (både for primær og sekundær), at der er positive laboratoriefund ved 2 undersøgel-

2. Hvorfor teste?

ser med mindst 12 ugers mellemrum (19). Der er endvidere stor forskel i trombo-geniciteten af de forskellige antistoffer. Tromboserisikoen stiger generelt med stigende titer, og når flere antistoffer er forhøjet samtidigt (hvor trippel-positive, dvs. samtidigt positive for lupus antikoagulans, kardiolipin-antistoffer og β 2-glykoprotein 1-antistoffer, har den markant højeste risiko). Det kan derfor være en vanskelig opgave at vurdere risiko og prognose (19).

APS er til stede, hvis mindst ét klinisk og ét biokemisk kriterium er opfyldt (18):

Kliniske kriterier (18,23)

1. Trombose

- En eller flere kliniske episoder med tromboser i arterie, vene eller små-kar. Dette gælder uanset organlokalisering.
- Trombens tilstedeværelse skal være bekræftet med objektive validerede kriterier (billeddiagnostik eller histopatologi; hvis histopatologisk, skal tromben findes uden signifikant inflammation af karvæggen).

2. Placentamedierede graviditetskomplikationer

- 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 døde fødte foster.
- En eller flere præmature fødsler med morfologisk normalt foster før 34. gestationsuge, som tilskrives eklampsi, svær præeklampsi eller placentainsufficiens.
- 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

- Lupus antikoagulans** påvist to gange med mindst 12 ugers interval. Skal være detekteret efter de internationale retningslinjer for dette (21,24).
- Kardiolipin-antistof eller β 2-glykoprotein 1-antistoffer** (IgG og/eller IgM) i plasma i en medium eller høj titer; dette er enten over 40 IU/L eller over laboratoriets 99. percentil for analyserne (25).

Antistoffer skal påvises to gange med mindst 12 ugers interval, før det diagnostiske kriterium er opfyldt.

3. Indikation for trombofiliudredning

a. Hvem bør udredes?

- Udredning for trombofili skal danne grundlag for en beslutningsproces, f.eks. 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 resultater (26).

Trombofiliudredning kan ikke anbefales til uselekterede patienter med trombose.

TABEL 3.1: INDIKATION FOR UDREDNING AF ARVELIG ELLER ERHVERVET TROMBOFILI (4,16,27,28,29,30)

ANBEFALES	KAN OVERVEJES	ANBEFALES IKKE
<p>Venøs førstegangs tromboemboli < 50 år (uprovokeret eller let provokeret som p-piller, graviditet eller mindre kirurgi).</p> <p>Recidiverende tilfælde af uprovokeret venøs tromboemboli.</p> <p>Kvinder, hvis førstegrads-slægtning har fået påvist arvelig trombofili, og hvor der overvejes hormonbehandling.</p> <p>Førstegrads-slægtning til person med alvorlig arvelig trombofili (antitrombin-mangel, protein S- eller C-mangel, eller mistanke om FII- eller FV-homozygoti).</p>	<p>Habituel spontan abort (antifosfolipidantistoffer).</p> <p>Arteriel trombose (kun antifosfolipidantistoffer).</p> <p>Cerebrale venetromboser (se kapitel 5).</p> <p>Vena portatrombose (ved fravær af cirrose eller andre udløsende faktorer) (se kapitel 5).</p>	<p>Forud for fertilitetsbehandling af asymptomatiske kvinder uden familiær trombosedisposition.</p> <p>Overekstremitets-trombose (se kapitel 5).</p> <p>Retinal venetrombose (se kapitel 5).</p> <p>Splanchnicus-trombose (se kapitel 5).</p> <p>Trombose i centralt venekateter.</p>

3. Indikation for trombofiliudredning

Opsummerende anbefaling for indikation for trombofiliudredning

- » Udredning for arvelig trombofili hos uselekterede patienter med provokeret førstegangs VTE er ikke indiceret.
- » Udredning for trombofili anbefales til selekterede 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.
- » Trombofiliudredning af raske familiemedlemmer til personer med mangel på antitrombin, protein C eller protein S kan være indiceret, jf. afsnit 3c.
- » 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 (f.eks. inflammatorisk tarmsygdom eller reumatologisk lidelse) er der indikation for udredning for antifosfolipidantistoffer, uanset alder.

Trombofiliudredning i særlige situationer

b. Trombofiliudredning af patienter med arteriel trombose

- Udredning for trombofili er ikke indiceret hos patienter med arteriel trombose (16). Trombofili bidrager forholdsvist lidt ift. allerede etablerede kliniske risikofaktorer som rygning, hypertension, forhøjede plasma-lipider og diabetes (17,31,32,33).

Hos patienter med arteriel trombose før 50-års alderen, og hvor der ikke kendes anden patogenese, er der indikation for undersøgelse af antifosfolipidantistoffer, da tilstedeværelse af disse kan være afgørende for valg af antitrombotisk behandling. Hvis en patient med arteriel trombose får påvist antifosfolipidantistoffer og dermed har APS, anbefales det som udgangspunkt at bruge VKA-behandling fremfor trombocythæmmende behandling (34,35). Det bemærkes, at særligt persistente tilstedeværelse af lupus antikoagulans er vist at være en uafhængig risikofaktor hos unge personer med iskæmisk apopleksi (36).

3. Indikation for trombofiliudredning

Der foreligger studier, som indikerer en association mellem arteriel og venøs trombose. Således har et italiensk studie vist, at der er en sammenhæng mellem aterosklerose og venøs trombose (37). Det er ligeledes vist, at patienter under 40 år, som har haft venøs trombose, har øget risiko for akut myokardieinfarkt (38). Kasuistisk er der således beskrevet forekomst af trombofili hos patienter med arteriel trombose, men der foreligger ikke evidens for at trombofiliudrede uselekterede patienter med arteriel trombose.

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 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 (39,40).

Opsummerende anbefaling for trombofiliudredning af raske familiemedlemmer

- » Trombofiliudredning af raske familiemedlemmer til patienter med mangel på antitrombin, protein C eller protein S bør overvejes i familier med massiv tromboseanamnese. Udredning af 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 raske familiemedlemmer til patient med lavrisiko trombofili såsom heterozygoti for FV Leiden eller protrombin-varianten er ikke indiceret, med mindre det har betydning for rådgivning f.eks. ifm. hormonbehandling.
- » 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.

3. Indikation for trombofiliudredning

d. Trombofiliudredning af børn

- Børn har en meget lav tromboserisiko (41,42,43) og desto større er behovet for og ønsket om at trombofiliudrede i de tilfælde, hvor det alligevel forekommer (44).

Børn med spontan og uprovokeret VTE bør nøje vurderes for mulige disponerende faktorer ved at udføre en grundig anamnese og en objektiv undersøgelse. Der kan være behov for radiologiske og ultralydbaserede undersøgelser for at udelukke medfødte anatomiske defekter, såsom 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 (45), men inkluderede ikke betydningen af eksogene faktorer i denne analyse. Et nyligt populationsbaseret studie viste yderst svag sammenhæng mellem trombofili og perinatal iskæmisk apopleksi (46), mens en metaanalyse, som kun inkluderede børn med venøs trombose, viste en relativt høj prævalens af trombofili hos disse børn (47).

» Der er en løbende diskussion om, hvorvidt tilstedeværelse af trombofili har betydning for tromboembolisk risiko hos børn «

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 (42,48). 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 (45,49,50).

Genetisk udredning af børn er omhandlet af særlige internationale konventioner og er et kontroversielt emne (51,52). 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 (53).

3. Indikation for trombofiliudredning

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 af neonatale. Ved indikation for trombofiliudredning af neonatale kan man med fordel starte med at trombofiliudrede forældrene for at afklare indikationen for udredning af barnet.

Opsummerende anbefalinger vedrørende trombofiliudredning af børn (16,45,49)

- » Trombofiliudredning af børn med VTE er indiceret, hvis man har udelukket mulige udløsende eksogene faktorer (f.eks. alvorlig infektion, kronisk sygdom, kræftsygdom).
- » Trombofiliudredning af børn med arteriel tromboembolisk sygdom, særlig perinatal iskæmisk apopleksi, er ikke indiceret.
- » 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 indlede med at udrede barnets forældre.

e. Trombofiliudredning efter graviditetskomplikationer

- Kvinder har under graviditet ca. 5 gange højere risiko for venøs trombose sammenlignet med ikke-gravide (54,55), og 10% af disse kvinder vil få en ny trombose i efterfølgende graviditet, hvis de ikke modtager tromboseprofylakse (56). Selvom behandlingen af VTE under graviditet ikke afhænger af, om kvinden har en trombofili eller ej, anbefales trombofiliudredning af disse kvinder i forhold til at vurdere risikoen for VTE som ikke-gravid (4).

Det har gennem det sidste årti været intenst diskuteret, hvorvidt der er indikation for trombofiliudredning af kvinder, der under graviditeten oplever placentalmedi-

3. Indikation for trombofiliudredning

erede graviditetskomplikationer (svær præeklamsi, placentaløsning, svær intrauterin væksthæmning, intrauterin fosterdød eller habituel abort defineret som mindst 3 spontane aborter i første trimester), da den terapeutiske konsekvens er tvivlsom (29).

Mindre undersøgelser har vist en øget forekomst af hereditær trombofili hos kvinder med placentamedierede graviditetskomplikationer (57,58), men den kausale sammenhæng diskuteres, og randomiserede studier har ikke vist effekt af profylakse med LMH under graviditet hos disse kvinder (59,60,61,62). Det vil derfor ikke have behandlingsmæssig konsekvens at undersøge gravide kvinder for hereditær trombofili alene på baggrund af placentamedierede graviditetskomplikationer.

Med hensyn til erhvervet trombofili med dannelse af antifosfolipidantistoffer har studier vist en øget risiko for intrauterin fosterdød, præeklamsi, intrauterin væksthæmning og for præterm fødsel hos disse kvinder (63,64,65). Derudover har mindre randomiserede studier vist, at kvinder med habituel abort i første trimester og tilstedeværelse af antifosfolipidantistoffer havde gavnlig effekt af aspirin og LMH i profylaksedosis målt på øget chance for positivt graviditetsudkomme (66,67,68). Et nyere studie fandt dog ikke gavnlig effekt af at tilføje profylakse med LMH udover lavdosis aspirin til kvinder med præterm fødsel pga. præeklamsi eller placentainsufficiens (69).

Opsummerende anbefalinger vedrørende trombofiliudredning af kvinder med VTE under graviditet eller placentamedierede graviditetskomplikationer

- » Der anbefales trombofiliudredning af kvinder, som har haft VTE under graviditet.
- » Hos kvinder, der har haft placentamedierede graviditetskomplikationer, anbefales udredning for antifosfolipidantistoffer.
- » Hos kvinder, der har haft placentamedierede graviditetskomplikationer, findes der ikke evidens, der understøtter udredning af hereditær trombofili, da dette ikke har behandlingsmæssig konsekvens (70).

3. Indikation for trombofiliudredning

f. Risikovurdering forud for valg af kontraception

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

Hos kvinder, der er heterozygote for faktor V Leiden og er p-pille brugere, stiger risikoen for VTE 6-40 gange (71,72) 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 (73,74).

Tilstedeværelse af protrombin-varianten (heterozygot) øger risikoen for VTE 10 gange hos p-pillebrugere sammenlignet med ikke-brugere, som ikke bærer varianten (73).

Risikoen for VTE hos p-pille-brugere med andre former for arvelig trombofili (mangel på antitrombin, protein C eller protein S) er forventeligt højere (75), men i sagens natur er evidensen sparsom, da disse former er relativt sjældne (76).

Opsummerende anbefalinger vedrørende trombofiliudredning forud for valg af kontraception

Udredning

- » Generel screening for trombofili anbefales ikke pga. høj omkostning ift. effekt.
- » Som hovedregel bør trombofiliudredning kun foretages hos kvinder, hvor svaret forventes at have en betydning for valget af kontraception.
- » Venøs 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 relativt kontraindiceret uanset resultatet af trombofiliudredningen.

Valg af kontraception

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

4. Trombofiliudredning: Indhold og tidspunkt for udredning

■ Der findes ingen konsensus om, hvad et udredningsprogram bør indeholde, bortset fra udredning for APS (19). Nedenstående anbefalinger bygger således primært på den britiske guideline (16), nyligt publicerede anbefalinger (4) og på forfatterens egne erfaringer.

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.

Arvelig trombofili

FV Leiden (genotype)
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– β 2-glykoprotein-1-antistoffer (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)

Differential-diagnostiske analyser

B–Hæmoglobin
B–Trombocytter
B–Erythrocytter (EVF) [Hæmatokrit]
B–Leukocytter
P–C-reaktivt protein; massek. [CRP]
P–Fibrin d-dimer
P–Fibrinogen (funktionel)

4. Trombofiliudredning: Indhold og tidspunkt for udredning

Supplerende undersøgelser

Hvis trombofiliudredningen er normal, men patienten har en massiv trombose-anamnese, f.eks. multiple tromboser, tromboser hos flere familiemedlemmer, eller tromboser hos personer < 18 år, 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 β 2-glykoprotein-1-antistoffer og kardiolipin-antistoffer
P–Fibrinogen (antigen)
P–Plasminogenaktivatorinhibitor-1

I tilfælde af trombose i splanchnicus-vener skal det sikres, at patienten ligeledes udredes for hæmolytisk tilstand, paroxysmisk 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 (19,77).

Antifosfolipidantistoffer

P – Lupus antikoagulans (DRVVT og lupusfølsom APTT)
P – β 2-glykoprotein-1-antistoffer (IgG og IgM)
P – Kardiolipin-antistoffer (IgG og IgM)

Vær opmærksom på, at fund af tilstedeværelse af antifosfolipidantistoffer skal bekræftes ved gentaget måling mindst 12 uger efter (19).

4. Trombofiliudredning: Indhold og tidspunkt for udredning

c. Udredning for hyperhomocysteinæmi

Flere studier har vist en association mellem forhøjet homocystein og især arteriel tromboembolisk sygdom (78,79,80). Hyperhomocysteinæmi kan dog være en markør for tromboembolisk sygdom snarere end årsag til denne (81).

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-risikoen af tromboembolisk sygdom (82,83,84,85). 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 (86). 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

- » Kan være indiceret hos unge mennesker (< 40 år) med arteriel eller venøs trombose uden kendt årsag (87).
- » Undersøgelse af MTHFR-varianten udføres kun, hvis P-homocystein er 50-100 µmol/L
- » Genotypning for cystationin beta-syntase (CBS)-varianten udføres kun, hvis P-homocystein er over 100 µmol/L

4. Trombofiliudredning: Indhold og tidspunkt for udredning

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 (4,88,89).

TABEL 4.1: ANBEFALINGER FOR TIDSPUNKT FOR UDFØRELSE AF TROMBOFILIUDREDNING

ANBEFALING	BEGRUNDELSE
<p>Venøs trombose Udføres ca. 3 måneder efter debut af VTE.</p> <p>Arteriel trombose Antifosfolipidantistoffer kan evt. undersøges i den akutte fase, da det kan være afgørende for valg af antitrombotisk behandling.</p>	<p>Generelt 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>Venøs trombose Udredningen har ikke betydning for den initiale antitrombotiske behandling (<i>se dog s. 24</i>).</p> <p>Arteriel trombose Tilstedeværelse af antifosfolipidantistoffer kan have betydning for, om der vælges trombocyt-hæmmende behandling eller VKA-behandling.</p>
Udføres ikke under antikoagulerende behandling med VKA eller DOAK.	Antitrombotisk behandling påvirker analyserne i forskellig grad og kan derved medføre falsk positive resultater.
<p>Udføres efter 14 dages pause med VKA (evt. under bridging med LMH).</p> <p>Udføres efter 2 dages pause med DOAK.</p> <p>Udføres efter 12-24 timers pause med LMH, afhængigt af om der gives profylakse eller behandlingsdosis.</p>	AK-behandlingen påvirker laboratorieanalyserne således, at der kan optræde falsk positive svar.

4. Trombofiliudredning: Indhold og tidspunkt for udredning

Opsummerende anbefaling vedrørende tidspunkt for trombofiliudredning

Det er 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 behandlingen ikke påvirker analyserne, at resultaterne ikke afspejler den akutte aktivitet i koagulationen, samt at man har et fuldstændigt behandlingsforløb at forholde sig til. 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, inden patienten sættes i peroral AK-behandling, da tilstedeværelse af antifosfolipidantistoffer har betydning for behandlingsvalg (89). Imod denne strategi taler, at man ikke har et fuldt behandlingsforløb at forholde sig til. Herudover kan der opstå tolkningsproblemer, 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.
- » **Under stabil AK-behandling:** Genetisk test for FV Leiden- og protrombin-varianten kan uden problemer gennemføres under AK-behandling, ligesom undersøgelser af β 2-glykoprotein-1-antistoffer og kardiolipin-antistoffer heller ikke påvirkes. Den diagnostiske værdi af lupus antikoagulans-undersøgelserne er derimod tvivlsom under AK-behandling, og måling af de antikoagulerende proteiner er vanskelig under VKA-behandling, da protein C og S er vitamin K-afhængige proteiner og dermed nedsatte. Her frarådes brug af ratio-beregninger ift. KFII eller KFX generelt (90). Under stabil VKA-behandling kan analysering for protein C- eller protein S-mangel foretages, efter at behandlingen har været pauseret i to uger under dække af subkutan LMH i terapeutiske doser. Hos patienter i DOAK-behandling pauseres behandlingen i 2 døgn forud for blodprøvetagningen.
- » **3 måneder efter trombosen:** Trombofiliudredningen bør først finde sted minimum 3 måneder efter det aktuelle tromboemboliske tilfælde og mindst to uger efter ophør af VKA-behandling eller 2 dage efter ophørt DOAK-behandling (88, 91).

5. Forebyggelse og behandling

a. Behandling generelt

- » Behandling af den akutte VTE afhænger ikke af, om patienten har trombofili eller ej (92), 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 (93).
- » For tromboseprofylakse og behandling af gravide henvises til særskilt rapport om dette (11).
- » Se i øvrigt særlige problemstillinger, s. 32.

Varighed

Som tidligere anført er det sjældent, at svaret på en trombofiliudredning afgør varigheden af AK-behandling ved en førstegangstrombe (7), men i tilfælde af APS, mangel på de naturlige antikoagulanter, compound heterozygoti for faktor V Leiden- og protrombin-varianten eller hos patienter med vedvarende forhøjet faktor VIII kan disse fund dog have betydning for behandlingsvalg og/eller -varighed. Inden ophør med AK-behandling bør patienterne vurderes individuelt i forhold til typen af påvist trombofili, lokalitet 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
Uprovokeret VTE, men ingen eller lavrisiko trombofili	6 måneder
Livstruende lungeemboli	Langtidsbehandling
Uprovokeret VTE + højrisiko trombofili	Langtidsbehandling
Mere end ét uprovokeret VTE-tilfælde	Langtidsbehandling
Cancer eller anden permanent sygdom	Langtidsbehandling

5. Forebyggelse og behandling

Opsummerende anbefaling vedrørende generel antitrombotisk behandling ved trombofili

- » Behandling af den akutte VTE adskiller sig principielt ikke for 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	KONSEKVENNS FOR AK-BEHANDLING
Antitrombin-mangel	Moderat tab af funktion (heparinbindings-defekt)	Intermediær	Konf. med specialister
	Udtalt mangel (tab af fkt.)	Høj	Langtidsbehandling
Protein C-mangel	Svær nedsættelse	Høj	Langtidsbehandling
Protein S-mangel	Svær nedsættelse	Høj	Langtidsbehandling
FV Leiden	Heterozygot	Lav	Ingen
	Homozygot	Intermediær	Konf. med specialister
FII G20210A (protrombin)	Heterozygot	Lav	Ingen
	Homozygot	Intermediær	Konf. med specialister
FV Leiden + FII G20210A	Kompound heterozygoti	Høj	Langtidsbehandling
Antifosfolipid syndrom	Gentages efter 12 uger		Oftest langtidsbehandling
Vedvarende forhøjet faktor VIII	2 SD over øvre referenceværdi påvist gentagne gange (94)		Langtidsbehandling

5. Forebyggelse og behandling

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 behandling med LMH i høj profylaksedosis eller terapeutisk dosering, hvis de også tidligere har haft trombose. Behandlingen fortsættes som minimum indtil mobilisering.

Tilstedeværelse af FV Leiden og protrombin-varianten udgør dog undtagelser, da disse generelt anses for mildere risikofaktorer (6). Specielt har raske personer med FV Leiden ikke en signifikant højere risiko for trombose ifm. kirurgi end andre raske patienter (95,96).

Opsummerende anbefalinger vedrørende profylakse ved kirurgiske indgreb

- » Med undtagelse af FV Leiden og protrombin-varianten bør patienter med medfødt trombofili, der gennemgår kirurgi, behandles som en højrisikogruppe og tilbydes forebyggende og postoperativ profylakse med LMH.
- » Patienter med nylig VTE (< 12 måneder) behandles profylaktisk med høj-dosis LMH (vægtjusteret).
- » Patienter med antitrombin-mangel kan have behov for substitution med antitrombin-koncentrat under og eventuelt efter operation.

c. Atypiske tromboser

- » Overekstremitets-DVT
- » Cerebral sinustrombose
- » Trombose i v. centralis retinae
- » Splanchnicus venetrombose
- » Superficiel venøs trombose

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. Hertil kommer, at cancer også er en forholdsvis almindelig risikofaktor for overekstremitets-DVT. I cirka en tredjedel af tilfældene er der dog tale om upro-

5. Forebyggelse og behandling

vokeret overekstremitets-DVT. En særligt beskrevet udløsende faktor er hård fysisk belastning/træning med armene; f.eks. vægtløftning, roning, boksning, ligesom *thoracic outlet syndrome* kan forårsage dette (kendt som Paget-Schroetter syndromet). 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 bør *ikke* rutinemæssigt undersøges for trombofili.
- » Patienter med overekstremitets-DVT behandles i 3-6 måneder.
- » Hvis der er tale om kateter-relateret overekstremitets-DVT, anbefales det, at kateteret forbliver *in situ*, og patienten behandles med LMH i 3 måneder. Skal kateteret fjernes pga. infektion eller af anden årsag, bør man først ultralydsscane patienten for at sikre, at der ikke er trombemasser relateret til kateteret.

Cerebral sinustrombose

En svag sammenhæng mellem enkelte typer af trombofili (FV Leiden, protrombinvarianten og hyper-homocysteinæmi) og cerebral sinustrombose har været beskrevet (97), 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 og rygning hos disse patienter.

- » Nogle vælger at fortsætte AK-behandling livslangt, hvis man påviser en alvorlig trombofili hos patient med cerebral sinustrombose «

5. Forebyggelse og behandling

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.
- » Den nationale neurologiske behandlingsvejledning anbefaler dog brug af trombofiliudredning, og ved alvorlig arvelig trombofili eller flere tilfælde af venøse tromber anbefales livslang VKA-behandling i modsætning til de typiske 6 måneder.
- » Der er vist øget forekomst af cerebral sinustrombose hos patienter med paroxystisk nocturn hæmoglobinuri (PNH), hvilken man evt. kan supplere med udredning for (98).

Trombose i v. centralis retinae

En systematisk litteraturgennemgang har vist, at trombofiliudredning af patienter med trombose i v. centralis retinae ikke kan anbefales (99). I stedet bør man afdække de væsentligste risikofaktorer såsom åbenvinklet glaukom, hypertension, diabetes og hyperkolesterolemie, ligesom man bør udelukke systemiske blodsygdomme (100).

Opsummerende anbefalinger vedrørende trombose i v. centralis retinae

- » Patienter med trombose i v. centralis retinae bør ikke rutinemæssigt undersøges for trombofili.
- » Udredning og behandling bør primært rette sig mod hypertension, diabetes og hyperkolesterolemie.

5. Forebyggelse og behandling

Splanchnicus venetrombose

Splanchnicus venetrombose kan inddeles i trombose af de hepatiske vener, ekstrahepatisk venetrombose og mesenterial venetrombose, men ofte er flere segmenter inddraget (101). Den væsentligste risikofaktor for splanchnicus venetrombose er myeloproliferativ sygdom (102), og JAK2 V617F varianten findes hos 17% af patienterne, der udvikler trombose (103). Arvelig trombofili kan tilsyneladende spille en rolle i udviklingen af portal venetrombose, men det skal understreges, at det jævnfør disse venetrombosers sjældenhed kun er undersøgt i mindre studier med inkonsistente resultater.

» Patienter med splanchnicus venetrombose bør ikke rutinemæssigt undersøges for trombofili; det kan dog overvejes ved vena portatrombose hos patienter, der ikke har cirrose «

Opsummerende anbefalinger vedrørende splanchnicus venetrombose

- » Patienter med splanchnicus venetrombose bør ikke rutinemæssigt undersøges for trombofili; det kan dog overvejes ved vena portatrombose hos patienter, der ikke har cirrose.
- » Udredning og behandling bør primært rette sig mod de øvrige risikofaktorer for splanchnicus venetrombose, herunder myeloproliferative sygdomme, PNH og cancer.
- » Beslutning om varighed af AK-behandlingen på baggrund af resultater fra trombofiliudredningen er ikke evidensbaseret, men observationelle studier taler for langvarig behandling uafhængigt af tilstedeværelse af trombofili.

5. Forebyggelse og behandling

Superficiel venøs trombose

Superficiel venøs trombose beskriver en tilstand med inflammation og trombose i en superficiel vene. Superficiel venøs trombose afficerer oftest varikøse vener i underkøben 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, og incidensen er således 2,5-3,0 for personer > 65 år (104). Det potentielt farlige ved superficiel venøs trombose er, at tilstanden kan progredierte til eller være kompliceret med trombose i de dybe vener og lungeemboli (105). Dette ses dog yderst sjældent ifm. den varikøse form. For udrednings- og behandlingsvalg henvises til nylig oversigtsartikel om dette (106), 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 superficiel venøs trombose

- » 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 (107).

» Det potentielt farlige ved superficiel venøs trombose er, at tilstanden kan progredierte til eller være kompliceret med trombose i de dybe vener og lungeemboli «

6. Særlige kliniske problemstillinger

a. Antitrombin-mangel

■ Patienter med antitrombin-mangel kan udgøre en særlig udfordring, da de ikke nødvendigvis responderer sufficient 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 (108,109).

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 sufficient AK-behandling, eller som har svært ved at opnå tilstrækkelig grad af antikoagulation med LMH.
- » Behandlingen initieres med og understøttes løbende af monitorering med måling af plasma-antitrombin og kræver ekspertvejledning.

b. Protein C-mangel

■ Arvelig protein C-mangel kan være forbundet med warfarin-induceret hudnekrose og kan resultere i neonatal purpura fulminans (110). 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 (111), vil dette medføre en forbigående tilstand med øget koagulationsaktivitet og behov for supplerende behandling med LMH.

Det er også muligt at benytte DOAK til behandling af disse patienter, men som for mange af trombofiliene mangler evidensen. Teoretisk er der dog ingen grund til at frygte manglende effekt af DOAK-behandling, og det foreligger også kasuistiske beskrivelser af dette (112).

6. Særlige kliniske problemstillinger

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 (f.eks. 2 mg/dag i de første 3 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.
- » Brug af DOAK kan overvejes.

» Arvelig protein C-mangel kan være forbundet med warfarin-induceret hudnekrose og kan resultere i neonatal purpura fulminans. VKA-standardbehandling kan halvere protein C-aktiviteten i løbet af et døgn «

Referencer

- Marder VJ, Aird WC, Bennett JS, Schulman S, White GC. Hemostasis and Thrombosis – Basic Principles and Practice. 6th Edition, Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins 2013, p 962-71.
- Cohn DM, Vansenne F, de Borgie CA, Middeldorp S. Thrombophilia testing for prevention of recurrent venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;1:CD007069.
- 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.
- Connors JM. Thrombophilia testing and venous thrombosis. *N Engl J Med* 2017;377:1177-87.
- 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.
- 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.
- Favaloro EJ, McDonald D, Lippi G. Laboratory investigation of thrombophilia: the good, the bad, and the ugly. *Semin Thromb Hemost* 2009;35:695-710.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Khorana AA, Francis CW. Risk prediction of cancer-associated thrombosis: Appraising the first decade and developing the future. *Thromb Res* 2018;164 Suppl 1:S70-6.
- 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.
- 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.
- White H, Murin S. Is the current classification of venous thromboembolism acceptable? *No. J Thromb Haemost* 2004;2:2262-3.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Chaturvedi S, Braunstein EM, Yuan X, Yu J, Alexander A, Chen H, et al. Complement activity and complement regulatory gene mutations are associated with thrombosis in APS and CAPS. *Blood* 2020;135:239-51.
- Schreiber K, Sciascia S, de Groot PG, Devreese K, Jacobsen S, Ruiz-Irastorza G, et al. Antiphospholipid syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:17103.
- 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.
- David D, Erkan D. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. *NEJM* 2018;378:2010-21.
- 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.
- 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.
- 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.
- Skeith L, Rodger 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.
- Marder VJ, Aird WC, Bennett JS, Schulman S, White GC. Hemostasis and Thrombosis – Basic Principles and Practice. 6th Edition, Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins 2013, p 1001.
- 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.
- 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.
- Pahus SH, Hansen AT, Hvas AM. Thrombophilia testing in young patients with ischemic stroke. *Thromb Res* 2016;137:108-12.
- Espínosa G, Cervera R. Current treatment of antiphospholipid syndrome: lights and shadows. *Nat Rev Rheumatol* 2015;11:586-96.
- Chaturvedi S, McCrae KR. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *Blood Rev* 2017;31:406-17.
- Brey RL. Antiphospholipid antibodies in young adults with stroke. *J Thromb Thrombolysis* 2005;20:105-12.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Nowak-Göttl U, van Ommen H, Kenet G. Thrombophilia testing in children: What and when should be tested? *Thromb Res* 2018;164:75-8.
- 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.
- 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.
- 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.
- Hedegaard SS, Klein AC, Hvas AM. The significance of thrombophilia in paediatric thromboembolism. *Scand J Clin Lab Invest* 2018;78:551-5.
- van Ommen CH, Middeldorp S. Thrombophilia in childhood: to test or not to test. *Semin Thromb Hemost* 2011;37:794-801.
- 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.
- Ethical issues with genetic testing in pediatrics. *Pediatrics* 2001;107:1451-5.
- Guidelines for genetic testing of healthy children. *Paediatr Child Health* 2003;8:42-52.
- 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.
- Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJ. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost* 2008;6:632-7.
- James AH, Jamison MG, Brancaccio LR, Myers ER. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:1311-5.
- 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.
- Gils C, Nybo M. Thrombophilia prevalence among women with placenta-mediated pregnancy complications. *Int J Gynaecol Obstet* 2016;134:156-9.
- Hvas AM, Ingerslev J, Salvig JD. Thrombophilia risk factors are associated with intrauterine foetal death and pregnancy-related venous thromboembolism. *Scand J Clin Lab Invest* 2009;69:288-94.
- de Jong PG, Kaandorp S, Di Nisio M, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;7:CD004734.
- Rodger MA, Hague WM, Kingdom J, Kahn SR, Karovitch A, Sermer M, et al. Antepartum dalteparin versus no antepartum dalteparin for the prevention of pregnancy complications in pregnant women with thrombophilia (TIPPS): a multinational open-label randomised trial. *Lancet* 2014;384:1673-83.
- Rodger MA, Gris JC, de Vries JJP, Martinelli I, Rey É, Schleussner E, et al. Low-molecular-weight heparin and recurrent placenta-mediated pregnancy complications: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet* 2016;388:2629-41.
- Pasquier E, de Saint Martin L, Bohec C, Chauveur C, Bretelle F, Marhic G, et al. Enoxaparin for prevention of unexplained recurrent miscarriage: a multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial. *Blood* 2015;125:2200-5.
- Abou-Nassar K, Carrier M, Ramsay T, Rodger MA. The association between antiphospholipid antibodies and placenta mediated complications: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2011;128:77-85.
- Yamada H, Atsumi T, Kobashi G, Ota C, Kato EH, Tsuruga N, et al. Antiphospholipid antibodies increase the risk of pregnancy-induced hypertension and adverse pregnancy outcomes. *J Reprod Immunol* 2009;79:188-95.

Referencer

65. do Prado AD, Piovesan DM, Staub HL, Horta B. Association of anticardiolipin antibodies with preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010;116:1433-43.
66. Kutteh WH. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. *Am Obstet Gynecol* 1996;174:1584-9.
67. Laskin CA, Spitzer KA, Clark CA, Crowther MR, Ginsberg JS, Hawker GA, et al. Low molecular weight heparin and aspirin for recurrent pregnancy loss: results from the randomized, controlled HepASA Trial. *J Rheumatol* 2009;36:279-87.
68. Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *BMJ* 1997;314:253-7.
69. van Hoom ME, Hague WM, van Pampus MG, Bezemer D, de Vries JJ; FRUIT Investigators. Low-molecular-weight heparin and aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with antiphospholipid antibodies: the FRUIT-RCT. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016;197:168-73.
70. Arachchillage DRJ, Makris M. Inherited Thrombophilia and Pregnancy Complications: Should We Test? *Semin Thromb Hemost* 2019;45:50-60.
71. 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.
72. Petitti DB. Clinical practice. Combination estrogen-progestin oral contraceptives. *N Engl J Med* 2003;349:1443-50.
73. Konkle BA. Counseling of women with thrombophilia. *Thromb Res* 2005;115 Suppl 1:44-6.
74. 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.
75. 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.
76. Bauer KA. The thrombophilias: well-defined risk factors with uncertain therapeutic implications. *Ann Intern Med* 2001;135:367-73.
77. Cervera R. Antiphospholipid syndrome. *Thromb Res* 2017;151(Suppl 1):S43-7.
78. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 2002;325:1202.
79. 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.
80. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2002;288:2015-22.
81. 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.
82. 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.
83. 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.
84. 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.
85. Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D, Dayer M. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;8:CD006612.
86. 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.
87. 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.
88. Tripodi A, Mannucci PM. Laboratory investigation of thrombophilia. *Clin Chem* 2001;47:1597-606.
89. Pengo V, Denas G. Diagnostics and treatment of thrombotic antiphospholipid syndrome (APS): A personal perspective. *Thromb Res* 2018;169:35-40.
90. Vinholt PJ, Nybo M. Protein S and protein C measurements should not be undertaken during vitamin K antagonist therapy. *Clin Chem Lab Med* 2013;51:e5-7.
91. Tripodi A. Issues concerning the laboratory investigation of inherited thrombophilia. *Mol Diagn* 2005;9:181-6.
92. Walker ID, Greaves M, Preston FE. Investigation and management of heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 2001;114:512-28.
93. 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.
94. Timp JF, Lijfering WM, Flinterman LE, van Hylckama Vlieg A, le Cessie S, Rosendaal FR, Cannegieter SC. Predictive value of factor VIII levels for recurrent venous thrombosis: results from the MEGA follow-up study. *J Thromb Haemost* 2015;13:1823-32.
95. 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.
96. 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.
97. Dentali F, Crowther M, Ageno W. Thrombophilic abnormalities, oral contraceptives, and risk of cerebral vein thrombosis: a meta-analysis. *Blood* 2006;107:2766-73.
98. Napolitano M, Santoro RC, Nicolosi D, Calafiore V, Triolo A, Raso S, et al. Peripheral circulating cells with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria phenotype after a first episode of cerebral sinus vein thrombosis: Results from a multicentre cross-sectional study. *Thromb Res* 2020;185:85-7.
99. 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.
100. 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.
101. Martinelli I, De Stefano V. Rare thromboses of cerebral, splanchnic and upper-extremity veins. A narrative review. *Thromb Haemost* 2010;103:1136-44.
102. 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.
103. Austin SK, Lambert JR. The JAK2 V617F mutation and thrombosis. *Br J Haematol* 2008;143:307-20.
104. 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.
105. 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.
106. Nybo J, Nybo M, Hvas AM. Diagnostic work-up and treatment of superficial vein thrombosis. *Ugeskr Læger* 2018;180:V01180014.
107. 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.
108. 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.
109. Tengborn L, Bergqvist D. Surgery in patients with congenital antithrombin III deficiency. *Acta Chir Scand* 1988;154:179-83.
110. Dinarvand P, Moser K. Protein C deficiency. *Arch Pathol Lab Med* 2019;143:1281-5.
111. 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.
112. Watanabe K, Arakawa Y, Yanagi M, Isobe K, Mori M, Koh K. Management of severe congenital protein C deficiency with a direct oral anticoagulant, edoxaban: A case report. *Pediatr Blood Cancer* 2019;66:e2768.

Referencer

