

## 1.6 Riskfaktorer

---

Venös tromboembolism (VTE) är en multifaktoriell sjukdom med interaktion mellan ärftliga och förvärvade riskfaktorer [64,203,205,211,252]. Ett bekymmer i riskfaktorstudier är att närvaron av ett statistiskt samband inte nödvändigtvis innebär ett kausalt förhållande. Det tycks också vara så att det ofta krävs att flera riskfaktorer samverkar för att en trombos ska bildas [203]. Många patienter har flera riskfaktorer och riskerna är kumulativa [75].

### Riskfaktorbedömning vid kirurgi

Medvetna om den venösa trombosens komplexitet har flera författare försökt förbättra preoperativ riskfaktorbedömning genom att utifrån en logistisk regressionsanalys konstruera riskfaktorindices, där olika potentiella riskfaktorer får olika vikt och summeras i ett index eller en formel. Ett flertal sådana har beskrivits, framför allt med avseende på risken att utveckla postoperativ DVT [43,47,102,127,153,162,192,201,234,264]. Sensitivitet och specificitet är ofta låga och det har ofta varit svårt att reproducera det prediktiva värdet av ett index i ytterligare studier. Dessutom har olika indices varit alltför komplicerade för att vara värdefulla i den kliniska situationen vid riskbedömning av enskilda patienter. Rent forskningsteoretiskt borde utvärderingen av ett riskfaktorindex genomlöpa flera faser men detta har hitintills aldrig skett:

1. I en retrospektiv analys identifieras potentiella riskfaktorer och deras inbördes vikt fastställs i en multivariat analys. Ett index konstrueras.
2. Detta index analyseras prospektivt, dvs man studerar trombosfrekvens i en ny patientpopulation utan risk eller med hög och låg risk enligt konstruerat index. Härvid får man en uppfattning om ens första retrospektiva analys varit rimlig och riktig eller om det i själva verket kanske är andra faktorer som är viktiga.

3. Ur trombosprofylaxsynvinkel måste man därefter göra ytterligare en prospektiv studie. Patienter med hög trombosrisk enligt index får den trombosprofylax man avser evaluera, och trombosfrekvensen jämförs i denna grupp med frekvensen i den grupp som enligt index har låg risk och därför inte behöver profylax. Ur vetenskaplig synvinkel kan uppläggningsgruppen skärpas ytterligare genom att patienter i den förstnämnda gruppen randomiseras till att erhålla profylax eller inte. Några dylika studier finns för närvarande inte.

I klinisk verksamhet finns i dag en rad olika riskbedömningssystem med olika grad av komplexitet. När man bestämmer sig för att använda ett system bör vissa kriterier vara uppfyllda:

- identifikation av de patienter som skulle få trombos utan profylax
- fastställande av korrekt risknivå för att kunna ge adekvat profylax
- möjlighet att utesluta patienter som inte skulle utveckla trombos
- enkelhet för att få genomslagskraft, dvs inte behov av laboratoriemonitorering, komplicerade uträkningsformler etc
- identifikation av patienter som löper hög risk för blödningskomplikation av farmakologisk profylax.

Det finns flera modeller för riskbedömning [5,41,95,141,170]. En ofta använd klassifikation baserad på två studier [170,210] har rekommenderats av American College of Chest Physicians' Conference on Antithrombotic Therapy [82] (Tabell 1). Gemensamt för olika bedömningssystem är att de delar in patienter i tre eller fyra nivåer beroende på risk att utveckla postoperativ tromboembolism. En nackdel med nuvarande riskbedömningssystem är att de inte är absoluta, dvs för många patienter får profylax och andra patienter utvecklar trombos trots profylax. I stort sett är systemen dessutom utarbetade för patienter som genomgår kirurgi. Hur användning av olika riskbedömningssystem påverkar morbiditet och dödlighet i venös tromboembolism i populationen är inte prospektivt utvärderat, och det är tveksamt om det

någonsin kommer att göras av såväl logistiska, etiska som obduktionsfrekvensmässiga skäl.

Från klinisk synvinkel visas i Tabell 2 de huvudsakliga orsakerna till trombosuppkomst i konsekutiva patientserier där trombosen diagnoserats med flebografisk metodik. Olika former av trauma, inklusive kirurgi, samt malign sjukdom framstår därvid som viktiga.

Sett ur ett genderperspektiv är den totala incidensen av venös tromboembolism marginellt högre hos män än hos kvinnor. Under kvinnans fertila åldersperiod är dock incidensen högre hos kvinnor (VTE relaterad till graviditet, puerperium och p-piller). Efter 45–50 års ålder är risken högre hos män [105,172,227].

## Ärftliga riskfaktorer

En rad ärftliga defekter i det hemostatiska systemet har identifierats som orsak till DVT. Ett sådant samband identifierades första gången 1965 då norrmannen Egeberg beskrev en familj med hög frekvens av trombos och antitrombinbrist. Därefter har många former av familjär trombofili beskrivits med varierande prevalens i befolkningen (Tabell 3). När det gäller de olika defekternas kliniska risk måste hänsyn tas till såväl prevalensen som till defektens relativa risk att orsaka trombos. Sålunda är exempelvis protein C-brist en starkt trombospreparerande faktor men sällsynt, medan förhöjd nivå av faktor VIII ger en liten riskökning men är betydligt vanligare förekommande [205]. Vissa defekter såsom aktiverad protein C-resistens uppvisar stora variationer mellan regioner och etniska grupper [195]. Då varje genetisk defekt är en oberoende riskfaktor för trombos uppvisar personer med multipla defekter en avsevärt ökad risk [177,268]. Det är därför inte ovanligt att man vid trombosutredning finner multipla defekter. Det tycks generellt vara så att ju vanligare en hereditär riskfaktor är, desto svagare är den och endast ett fåtal personer med denna riskfaktor drabbas av t ex postoperativ trombos. Å andra sidan är hälften av de venösa tromboembolier som diagnostiseras hos patienter med hereditär trombofili utlösta av tillfälliga händelser och skulle därför kunna undvikas med kortvarig, riktad profylax [58,64].

## Antitrombinbrist

Antitrombin är en serinproteashämmare, som inaktiverar trombin (faktor IIa) och faktorerna Xa, IXa, XIa och XIIa, se Kapitel 1.5. Denna process accelereras avsevärt av heparin. Därför kan effekten av heparin bli nedsatt vid antitrombinbrist [219].

Antitrombinbrist delas in i typ I med sänkt proteinnivå och aktivitet och typ II med normal antigenhalt men sänkt aktivitet [136,138]. Vissa subtyper är autosomalt dominant, andra recessiva. Homozygot antitrombinbrist är mycket sällsynt och homozygot typ I-brist anses oförenlig med överlevnad [98]. Den molekylära basen för ett defekt antitrombin är komplex och det finns en lång rad mutationer beskrivna [20,31,136,137,139].

Det stora flertalet patienter med antitrombinbrist är heterozygoter med antitrombinnivåer på 40–70 procent av det normala [58]. Ungefär hälften av patienter med antitrombinbrist utvecklar venös tromboembolism [60,243]. Spontan trombos ses i drygt 40 procent av fallen och trombos i samband med annan klinisk riskfaktor i knappt 60 procent [243]. Vid graviditet hos patienter med ärftlig antitrombinbrist tycks risken för VTE vara högre än vid övriga trombofiler (se vidare Kapitel 5.1).

## Protein C-brist

Protein C är ett K-vitaminberoende proteas, som i aktiv form med hjälp av kofaktorn protein S bryter ner koagulationsfaktorerna Va och VIII och på så sätt inhiberar trombinproduktionen. Tillsammans med antitrombin är protein C och protein S de viktigaste naturliga koagulationshämmarna [205]. Protein C-brist uppvisar en mycket heterogen genetik med mer än 150 mutationer beskrivna [197]. Dessa mutationer ger endera upphov till minskad produktion av normalt protein C (typ I brist) eller till produktion av abnormt protein med defekt aktivitet (typ II brist) [26]. Protein C-brist som en hereditär trombofili beskrevs 1981 [93].

Vid 45–50 års ålder har cirka hälften av patienter med heterozygoti för protein C-brist haft någon form av venös tromboembolism [10,36]. Typiska högrisksituationer för trombosutveckling är kirurgi, trauma och graviditet, men cirka 70 procent av patienterna utvecklar spontan trombos [18]. Homozygoti ger fatala tromboser i neonatalperioden, ofta i form av purpura fulminans [38,224]. Dubbel heterozygoti finns också rapporterad [236].

Kumarininducerad hudnekros har beskrivits hos flera patienter med heterozygoti för protein C-brist [19]. Detta syndrom ses under de första dagarna av medicinering med vitamin K-antagonister och drabbar huvudsakligen extremiteter, bröst och bål, framför allt inom fettriika partier. Blåvioletter blåsor utvecklas till hudnekrosor med en histopatologisk bild av fibrintromber i hudens mikrocirkulation, i viss mån påminnande om purpura fulminans [19]. Tillståndet anses bero på de olika K-vitaminberoende koagulationsfaktorernas olika halveringstid med en ökad trombingeneration initialt och därmed en möjlighet för trombosbildning [262].

## **Protein S-brist**

Protein S är också K-vitaminberoende och fungerar som en kofaktor till aktiverat protein C [225]. Protein S existerar i två former i plasma, dels som en fri funktionellt aktiv molekyl (40 procent), dels i en inaktiv komplexbunden form (60 procent) [49]. Prevalensen för och risknivån vid protein S-brist liknar de för protein C. Protein S-brist existerar i tre typer: typ I med reduktion av både fritt och komplexbundet protein S, typ II med syntes av ett abnormt protein S med sänkt aktivitet och typ III med reduktion av endast fritt protein S [27]. Protein S-brist som orsak till familjär trombofili beskrevs år 1984 [46,80,222]. Man måste vara observant på de analysmetodologiska problem som kan föreligga vid mätning av fritt protein S [179].

Trombosrisken är klart ökad, och risken för recidivtrombos tycks särskilt hög [67]. Precis som vid protein C-brist kan homozygoti ge purpura fulminans i nyföddhetsperioden [155]. Kumarininducerad hudnekros har rapporterats vid heterozygoti.

## APC-resistens (faktor V Leiden mutation)

År 1993 beskrev Dahlbäck och medarbetare en familj med trombosförekomst och ett plasma som svarade dåligt på aktiverat protein C vid APTT-mätning. Man fann en hög frekvens av denna APC-resistens i konsekutiva trombospatienter som utreddes på koagulationslaboratoriet i Malmö [238]. APC-resistens orsakas så gott som alltid av en specifik punktmutation i faktor V (faktor V Leiden, faktor VR<sub>506Q</sub>) [28,50,207]. Leiden-mutationen gör att faktor V blir mindre känslig för inhibition av protein C: protein S-systemet med följande trombingeneration [205]. Två andra mutationer har beskrivits [11].

Även om den relativa trombosrisken är något lägre än för protein C- och protein S-brist gör den höga prevalensen av APC-resistens detta till en av de mest prevalenta riskfaktorerna för trombos i västvärlden [157]. Prevalensen av denna mutation är cirka 7 procent i Sverige och upp till 15 procent i sydliga delar av landet. Trombosrisken vid heterozygoti är 5–10 gånger högre än vid normalitet och vid homozygoti 50–100 gånger högre. Faktor V Leiden ses endast hos vita människor [195]. Homozygotabärare har en signifikant ökad risk för recidivtrombos men däremot inte heterozygota [59,149,229].

Personer med faktor V Leiden vilka utsätts för lindriga trombospre-disponerande situationer (ett par dagars sängläge, resa, dagkirurgi etc) löper en relativ risk att utveckla trombos på cirka 17 gånger [64]. Dess vanlighet i befolkningen gör att det inte är ovanligt att APC-resistens påträffas tillsammans med andra såväl ärftliga som förvärvade riskfaktorer för trombos med en potentiell effekt [128,188,251]. I trombospopulationer har man beskrivit hög prevalens av faktor V Leiden [28,52,267] men vid analys av patienter som dött i lungembolism var prevalensen snarast lägre än i en kontrollpopulation [63]. Patienter med primär lungembolism tycks ha lägre frekvens av faktor V Leiden-mutationen än patienter som har både DVT och lungembolism [57]. Det positiva prediktiva värdet av faktor V Leiden för venös tromboembolism var omkring 7 procent, vilket kan jämföras med en positiv familjehistoria då värdet var 3 procent i en tysk studie [218].

APC-resistens tycks vara en riskfaktor för trombosuppkomst trots trombosprofylax med lågmolekylärt heparin efter höftledsplastik [154,239] och detta tycks gälla i hög utsträckning för symtomatisk trombos efter både höft- och knäledsplastik [147].

### **Protrombin G20210A – polymorfism**

En basparspolymorfi i protrombingenen (G till A i nukleotidposition 20210) ger ökade protrombinnivåer [182,199]. Mutationen har en prevalens på cirka 2 procent i Sverige men är vanligare i Syd- än i Nord-europa och liksom APC-resistens sällsynt hos människor med asiatisk eller afrikansk etnisk bakgrund [196,204]. Trombosriskökningen är oklar och en del författare menar att risken endast ökar vid kombination med andra medfödda eller förvärvade trombospre-disponerande tillstånd, t ex faktor V Leiden [97] och graviditet [84]. Risken för recidiverande venös tromboembolism bland bärare av G20210A-mutationen tycks inte större än bland ickebärare [149]. Däremot ökar recidivrisken om patienterna är bärare av både G20210A- och faktor V Leiden-mutationen [59].

### **Hyperhomocysteinemi**

Höga nivåer av homocystein i plasma är associerade med ökad risk för venös men framför allt för arteriell tromboembolism [32,55,61, 194]. Det möjliga sambandet mellan hyperhomocysteinemi och venös tromboembolism beskrevs först av Brattström och medarbetare [39].

Hyperhomocysteinemi kan bero på mutationer i de gener som kodar för enzymerna metylentetrahydrofolatreduktas (MTHFR) och cystation beta-syntas [23,205] men också förvärvas genom lågt dietintag av folsyra, vitamin B6 eller vitamin B12 [247]. Ofta hittar man emellertid inte någon orsak [246]. Risken för venös tromboembolism tycks vara speciellt hög hos patienter yngre än 60 år [194]. I en fall-kontrollstudie var plasmahomocysteinnivån hos patienter med venös tromboembolism högre än hos de matchade kontrollerna (13 mot 9  $\mu\text{mol}$ ,  $p < 0,001$ ) [140].

Vid samtidig faktor V Leiden-mutation ökar trombosrisken med en faktor på 10–20 [198]. Hyperhomocysteinemi ökar risken för recidiverande tromboembolism [65], men det är ännu inte visat att en sänkning av homocysteinnivån, som uppnås med ökat intag av B-vitaminer, sänker recidivrisken.

### **Förhöjd halt av faktor VIII**

Höga koncentrationer av faktor VIII är relativt vanligt i befolkningen och ses hos en fjärdedel av patienter med venös tromboembolism [130]. Hos patienter med markerat förhöjd plasmakoncentration av faktor VIII ökar risken för såväl primär som recidivtrombos [132,133]. Såväl ärftliga som förvärvade faktorer kan ligga bakom denna förhöjning.

Den gamla iakttagelsen att patienter med blodgrupp 0 har lägre trombosrisk än patienter med övriga blodgrupper [116,242,260] kan möjligen, åtminstone delvis, förklaras av högre faktor VIII-nivåer hos människor med annan blodgrupp än 0 [130,244]. I den populationsbaserade Malmöstudien var blodgrupp A överrepresenterad hos trombospatienter [172].

### **Dysfibrinogenemi**

Dysfibrinogenemi innebär en strukturellt betingad kvalitetsdefekt i fibrinogenmolekylen [76]. Eftersom fibrinogenmolekylen i princip är känd till sin struktur har det varit möjligt att karakterisera dessa defekter på molekylär nivå. För närvarande finns över 300 defekter beskrivna [166] och de har ofta namngivits efter den stad där defekten först beskrevs [101,233]. Dysfibrinogenemi kan ge såväl trombos som blödning och en kombination av dessa symtom. Personer med dysfibrinogenemi kan också vara symtomfria, vilket är fallet hos mer än hälften av patienterna.

### **Förhöjd halt av faktor IX eller XI**

Förhöjd nivå av faktor IX [253] eller av faktor XI [161] har epidemiologiskt kunnat knytas till ökad risk för venös tromboembolism.



## Fibrinolytdefekt

Ärftliga rubbningar i det fibrinolytiska systemet har beskrivits hos patienter med recidiverande venös tromboembolism, men det kliniska sambandet är betydligt svagare än vad som gäller för t ex brist på anti-trombin, protein C och protein S.

Dysplasminogenemi har rapporterats i ett antal familjer. Det första fallet beskrevs i Japan [13], där denna defekt anges föreligga hos 0,018 procent [14]. Defekten har också rapporterats utan trombosjukdom [226] och över huvud taget har det varit svårt att påvisa samband mellan enbart fibrinolytisk defekt och symtomatisk venös tromboembolism [189]. Däremot tycks det finnas ett samband mellan postoperativ trombos och nedsatt fibrinolytisk kapacitet [189], där en orsak kan vara hög aktivitet av PAI-1 (plasminogenaktiveringsinhibitor) [68].

## Förvärvade riskfaktorer

Det finns en lång rad förvärvade faktorer av större eller mindre vikt för uppkomst av venös tromboembolism. Studier av sådana riskfaktorer har framför allt gjorts i anslutning till kirurgiska ingrepp. Ibland kan det vara svårt att isolera olika faktorer från varandra och bestämma risken som är förknippad med enskilda faktorer.

## Kirurgi

Denna faktor har diskuterats ingående ovan (Kapitel 1.3).

## Ålder

Åldersfaktorn är mycket stark och incidensen stiger närmast exponentiellt med stigande ålder (Figur 1, Kapitel 1.3). Venös tromboembolism hos barn är sällsynt och i spädbarnsåldern rör det sig endera om kateterinducerade tromboser [56] eller njurvenstromboser [217]. Den senare manifesterar sig oftast inom de första levnadsdagarna, framför allt hos pojkar. Ju tidigare så kallad idiopatisk trombos debuterar desto aggressivare måste man vara att utreda patienten med avseende på trombofili av hereditär typ. Vid kateterinducerad trombos hos barn med akut

lymfatisk leukemi föreligger ofta en genetisk defekt [256]. Ungefär en tredjedel till en fjärdedel av venösa tromboser hos barn är lokaliserade till extremiteterna [118].

Efter 40–45 års ålder ökar trombosrisken snabbt och närvaro av andra riskfaktorer adderas [40,41]. Om yngre patienter utvecklar postoperativ tromboembolism bör andra faktorer än det kirurgiska ingreppet analyseras, inte minst defekter inom det hemostatiska systemet. Ålder är en oberoende riskfaktor för trombosuppkomst vid multipeltrauma [81] liksom vid elektiv höftledsplastik [154].

## **Fetma**

Fetma föreslogs som en riskfaktor för venös tromboembolism för över 70 år sedan [232]. Fetma tycks dock vara relativt svag riskfaktor för trombosuppkomst och i samband med kirurgi delvis kontroversiell (Kapitel 1.3). I en studie har påvisats att grav fetma (BMI >30 kg/m<sup>2</sup>) är en oberoende riskfaktor för plötslig död i lungembolism [29]. En långtidsuppföljning av 1913 års män i Göteborg visade att ett midjemått på mer än 100 cm gav en fyrfaldig riskökning för venös tromboembolism [99]. Ett BMI på  $\geq 29,0$  kg/m<sup>2</sup> ökade risken trefaldigt i en studie av amerikanska sjuksköterskor [88].

## **Varicer**

Närvaro av varicer indikerar en venskada och ökar risken att utveckla DVT 2–3 gånger [176,208]. Eftersom varicer dessutom är vanligt i befolkningen kan man räkna med ett substantiellt bidrag till den totala trombosbördan [77]. Risken som är associerad med varicer tycks minska med stigande ålder [104]. Varicer ökar också risken för postoperativ DVT i viss utsträckning [42,122,235], även vid profylax [216]. Dock är risken för dödlig lungembolism utomordentligt låg [158].

## **Immobilisering**

Denna faktor är svårstuderad eftersom den ofta samvarierar med andra faktorer. Gemensamt för tillstånd med immobilisering är den nedsatta

ventömningsfunktionen. En del sådana situationer diskuteras i Kapitel 1.3: peroperativt, vid ryggmärgsskada med paraplegi och den förlamade sidan vid slaganfall. I samband med trauma är spinalskada en oberoende riskfaktor för trombosuppkomst [81]. I en populationsbaserad nästads fall-kontrollstudie var hospitalisering eller vårdhemsboende såväl som extremitetspares oberoende riskfaktorer för venös tromboembolism [104]. Strikt sängläge ökar trombosrisken högst påtagligt [87]. Även sängläge under kortare tid ger en cirka tre gånger ökad trombosrisk enligt en fall-kontrollstudie [64]. Den påtagliga ökningen av död i lungembolism under Blitzten i London tillskrevs timmar av stillasittande i skyddsrum [231].

### Långa resor

En situation som diskuterats en hel del är långa resor. John Homans beskrev 1954 hur en 19-årig kvinna utvecklade en trombos i samband med en bilresa från Nebraska till Boston [110]. I samband med flygresor har begreppet "the economy class syndrome" myntats [48,85,240]. I flera uppsatser har patientserier därefter beskrivits där framför allt långa flygresor har angivits som utlösande orsak till venös tromboembolism [15,66,163,223,230]. Olika faktorer uppges kunna vara av vikt förutom immobiliseringen: kompression av v politea pga läget i flygplansstolen, relativ hypoxi, intorkning, låg luftfuktighet och ödemutveckling. I den hypobara miljön har dessutom påvisats en ordentligt aktiverad koagulation [22].

Patienter som utvecklade trombos i samband med en lång flygresor uppvisade i en studie i medeltal tre andra riskfaktorer såsom övervikt, kronisk hjärtsjukdom, hormonell terapi, tidigare venös tromboembolism, malignitet etc [15]. I en nyligen publicerad fall-kontrollstudie fann man att långresa (bil, tåg eller flyg) ger en fyrfaldig riskökning för trombosuppkomst [71]. Lungembolism är en viktig orsak till död i samband med flygresor [214]. I en obduktionsstudie orsakades 11 av 61 dödsfall hos personer som just avslutat en flygresor av lungemboli [214]. En annan nypublicerad fall-kontrollstudie har ifrågasatt den ökade risken för DVT hos långresenärer [131]. I denna studie utgick man från patienter med identisk symtombild och där trombos

diagnostiserats med ultraljud eller flebografi hos 186 patienter mot 602 kontroller. Trombosfrekvensen var 5 respektive 7 procent. Korrektion för ålder, kön, symtomduration, tidigare tromboembolism och malignitet samt nyligen genomgången kirurgi eller trauma ändrade inte slutsatserna.

Endast i en studie har man systematiskt undersökt flygresenärer såväl före som efter flygresan för att kartlägga trombosfrekvensen [223]. Man använde ultraljud och fann trombos i 10 procent av fallen, samtliga i underbensvenen. Studien har dock kritiserats starkt av metodologiska skäl och frågan om ekonomiklassyndromets incidens kvarstår att lösa [144].

Som ett indirekt tecken på effekten av immobilisering och nedsatt ventömning kan man se det faktum att metoder som stimulerar ventömningen har en trombosprofylaktisk effekt (för vidare diskussion se Kapitel 2.1).

## **Tidigare venös tromboembolism**

Patienter som haft en trombos, även adekvat behandlad, löper en ordentligt ökad risk att utveckla vidare venös tromboembolism i framtiden [25, 100,172,180,186]. I en studie har risken uppgivits till 30 procent på åtta år [185], i en annan 23 procent på fem år [103], i en tredje 22 procent på fem år [100]. Efter en andragångstrombos stiger den kumulativa femårsincidensen ytterligare, till 28 procent i en studie [100]. Oberoende riskfaktorer för trombosrecidiv var stigande ålder och kroppsmasseindex (BMI), pares, malignitet och neurokirurgiskt ingrepp [103]. Prandoni och medarbetare fann att 8,6 procent av 58 patienter med cancer jämfört med 1,3 procent av 217 patienter utan cancer utvecklade recidiv trots pågående adekvat trombostterapi [184,185]. Liknande siffror förelåg i den så kallade Columbusstudien [8]. Det finns flera mekanismer som kan tänkas ansvariga för ökad trombosrisk om patienten redan en gång haft trombos:

- endotelskada
- klaffdestruktion med reflux och stas
- utveckling av ett posttrombotiskt syndrom med nedsatt fibrinolytisk kapacitet
- en generellt ökad trombogenicitet som kvarstår.

Mot de tre första faktorerna talar en studie som visar att recidiv uppstod minst lika ofta i det kontralaterala benet [150]. Risken för recidiv är större om patienten haft en kryptogen eller idiopatisk trombos än om trombosen haft en klart utlösande faktor [149]. Det faktum att sidolokalisationen av den tidigare trombosen är en dålig predictor för på vilken sida recidivet uppstår talar för att en generell trombosbenägenhet är en viktig faktor [150,220]. Tidigare venös tromboembolism är en oberoende riskfaktor för postoperativ DVT [42,74,75,169]. Ett metodologiskt dilemma vilket man bör vara medveten om är de diagnostiska problem som föreligger när det gäller att fastställa om ett färskt trombosrecidiv föreligger i ett ben med posttrombotiska förändringar [129,143].

## **Blodgrupp**

Se ovan under rubriken Förhöjd halt av faktor VIII.

## **Hormonterapi (HRT, hormone replacement therapy)**

Östrogen för klimakteriebehandling ökar trombosrisken med 2–5 gånger i observationella studier [117,152,205,208] och en signifikant ökning har också rapporterats från randomiserade studier [89,90,109]. Riskökningen är speciellt uttalad vid samtidig trombofili (APC-resistens, antitrombinbrist, protein C-brist, hög halt av faktor IX) [152]. Risken tycks också öka vid samtidig fetma [54,117] samt hos patienter med samtidig fraktur, cancer eller hospitalisering [90]. Trombosrisken ökar med högre östrogendos men inte med behandlingstidens längd [117]. Det föreligger också en riskökning för lungembolism av samma storleksordning som den ökade trombosrisken [94]. Riskökningen för trombos är cirka 2,9 jämfört med kontrollpatienter [111]. Frågan om risken för venös tromboembolism vid östrogenbehandling har nyligen granskats i SBU-rapporten ”Behandling med östrogen” [1].

## P-piller

Efter Jordans fallbeskrivning av lungembolism vid användning av p-piller har sambandet studerats och debatterats intensivt [120]. Ett flertal studier publicerades, de flesta av fall-kontrollkaraktär, med riskökningar på mellan fyra och elva gånger [2,114,213,258]. Den ökade risken (fyra till sju gånger) verifierades i två stora prospektiva kohortstudier med sammanlagt nästan 40 000 kvinnor [3,183]. I relativt tidiga studier visades minskad tromboembolirisk med minskad östrogenmängd [34, 115,259]. Östrogenhaltens betydelse fastställdes av Gerstman och medarbetare som påvisade ett dos-responsförhållande (analys av över 2,5 miljoner recept) [86]. Genom åren har därför östrogeninnehållet i p-piller successivt minskats för att reducera trombosrisken men den är fortfarande ökad med fyra till sex gånger [6,69,254]. Den absoluta risken är fortfarande mycket låg eftersom de som använder p-piller är så unga. Omvänt kan sägas att p-piller är en av de viktigaste riskfaktorerna hos yngre kvinnor som utvecklar venös tromboembolism. Incidensen venös tromboembolism hos kvinnor i åldern 15 till 44 år är mindre än 100 per 1 000 000 kvinnor och år, vid p-pilleranvändning stiger incidensen till åtminstone 300 men detta är ju fortfarande låga siffror [9,206].

Under senare år har försiggått en debatt om risken för venös trombos med den så kallade tredje generationens p-piller varvid delvis motstridiga uppgifter och åsikter framförts. I en nyligen utförd metaanalys, där all rimlig hänsyn tagits till olika påverkande faktorer av vikt, har påvisats att kvinnor som tar tredje generationens p-piller har en 1,7-faldigt och signifikant ökad risk att utveckla venös trombos jämfört med de som tar andra generationens p-piller [124]. Risken är högst för förstagångs-användare och under det första året som p-pillren används. I absoluta tal innebär detta att övergång från tredje till andra generationens p-piller skulle spara två till fyra dödsfall per 1 000 000 kvinnoår.

Faktor V Leiden verkar synergistiskt med p-piller avseende trombos-risk [30,254]. I åldersgruppen 15–49 år var incidensen DVT 0,8 per 10 000 kvinnor och år utan p-piller och med normal genotyp, 3,0 vid användning av p-piller med normal genotyp, 5,7 utan p-piller med faktor V Leiden genotyp och 28,5 vid kombinationen. I en studie påvisades APC-resistens hos 30 procent av kvinnor med tromboembolism under

p-pillerbruk mot 10 procent hos icke-gravida kontroller (frekvensen var 60 procent hos gravida kvinnor med trombos) [106]. Huruvida APC-resistensscreening är motiverad före förskrivning av p-piller har varit föremål för debatt och frågan torde inte vara avgjord [51,53,165, 175,263].

P-piller leder till ett flertal trombogena förändringar i det hemostatiska systemet såsom ökning av fibrinogen, faktorerna II, VII, IX, X och XII tillsammans med minskning av antitrombin [33,45,78,156,209]. Somliga defekter tar flera veckor att normalisera efter utsättande av p-piller vilket är viktigt att beakta i samband med elektiva kirurgiska ingrepp [200]. Kvinnor som står på p-piller har en ökad lungemboliseringsrisk i samband med kirurgi [191].

## Malignitet

Relationen mellan malignitet och venös tromboembolism är tvåfaldig. Dels kan idiopatisk DVT vara ett paramalignt fenomen och föregå cancerdiagnosen med många månader, vilket diskuteras i Kapitel 5.2, dels har patienter med manifest malign sjukdom en ökad risk att utveckla trombos. Venös tromboembolism hos patienter med malignitet tycks genomsnittligt mer extensiv och svårare att kontrollera terapeutiskt [121,193]. Dödligheten är dessutom signifikant högre än hos patienter med enbart venös tromboembolism [146]. Det är större risk för ockult cancer om man har trombos i båda benen [193].

Förekomsten av cancer är den främsta riskfaktorn för recidiverande venös tromboembolism trots adekvat antikoagulantibehandling [62,241]. Tromboembolirisken ökar vid kemo- och/eller hormonterapi [104,145]. Patienter med ovarialcancer och postoperativ kemoterapi löper risk att utveckla trombos under flera månader efter operationen [266]. Anti-östrogeten tamoxifen är i sig själv trombogent och fördubblar trombosfrekvensen [73,257]. Kombinationen kemoterapi och tamoxifen tycks öka risken för såväl arteriell som venös tromboembolism jämfört med tamoxifen enbart [190,212]. Den ökade risken föreligger både pre- och postmenopausalt. L-asparaginas som används vid akut lymfatisk leukemi ökar trombosrisken genom sänkning av antitrombinnivån [173].

När det gäller malignitet som riskfaktor för postoperativ trombosuppkomst föreligger en komplex situation, där patienter som genomgår kirurgi för malign sjukdom ofta har många andra riskfaktorer dessutom såsom högre ålder, längre operationstid, högre grad av immobilisering etc. Flera studier har påvisat två till tre gånger så hög trombosfrekvens efter operation för malignitet jämfört med operation för benign sjukdom [123,250,261]. Efter korrektion för andra riskfaktorer har dock inflytandet av den maligna sjukdomen minskat [37,42,74,79]. I Tabell 4 sammanfattas data från studier där patienter opererats för malign och benign buksjukdom utan trombosprofilax och där fibrinogenupptagstest använts för trombosdiagnostik.

## **Polycytemi**

Polycytemi är en myeloproliferativ sjukdom med hög erytrocytvolymfraction. Förutom en primär form (polycytemia vera) finns flera orsaker till sekundär polycytemi såsom obstruktiv lungsjukdom, cancer, låga syrgastrick på höga höjder etc. Åtminstone vid polycytemia vera är risken ökad för såväl venös som arteriell tromboembolism [7,17,72,168,215].

## **Antifosfolipidsyndromet**

Patienter med systemisk lupus erythematosus kan ha autoantikroppar mot negativt laddade fosfolipider och uppvisa kliniska manifestationer i form av trombotiska komplikationer och missfall [35,70,151,167,171]. Ett flertal mekanismer har föreslagits för att förklara den trombogena effekten av fosfolipidantikroppar eller lupus antikoagulans. Antikropparnas heterogenicitet avspeglas i att de påverkar exempelvis trombin, trombocyter och kärlväggsendotel. Det är paradoxalt och inte helt utrett hur autoantikroppar med antikoagulanseffekt in vitro kan vara associerade med trombotiska komplikationer in vivo [92]. Lupus antikoagulans är egentligen inget bra begrepp eftersom antikropparna kan förekomma vid andra autoimmuna sjukdomar, i samband med exposition för vissa läkemedel och infektioner, vid malignitet samt av och till utan uppenbar orsak [245]. Det har uppgivits att cirka en tredjedel av patienter med dessa antikroppar utvecklar trombotiska komplikationer [142]. Efter



venös tromboembolism indikerar närvaro av antikardiolipinantikroppar en signifikant ökad risk för tromboembolirecidiv och också för död [221].

Hos patienter med arteriella och/eller venösa tromboser utan annan klar riskfaktor ska antifosfolipidsyndromet misstänkas. Misstanken stärks om patienten har trombocytopeni, livido reticularis, anamnes på graviditetskomplikationer eller autoimmun sjukdom. I en fall–kontrollstudie hade 8,5 procent av trombospatienter lupus antikoagulans mot ingen i kontrollgruppen ( $p=0,007$ ) [228].

### **Antipsykotisk behandling**

Att en relation skulle kunna föreligga mellan antipsykotisk medicinering och venös tromboembolism föreslogs redan på 1950-talet [91,164]. Sambandet har därefter av och till diskuterats [96,160,255]. I en nyligen publicerad rapport har påpekats en risk för att den antipsykotiska substansen klozapin kan ge venös tromboembolism [113]. Tolv fall (medelålder 36,5 år (25–59 år)) presenteras varav fem dödsfall med lungembolism. Liknande samband mellan klozapin och dödlig lungembolism har föreslagits av andra [134,159,237,248]. Klozapin kan också ge en bild av myokardit och kardiomyotoni, även med dödlig utgång [126].

I en populationsbaserad nästads fall–kontrollstudie var risken signifikant ökad för venös tromboembolism hos användare av konventionella antipsykotiska farmakologiska substanser jämfört med icke-användare, odds ratio 7,1 (KI 2,3 till 22) [269]. Risken var högst under den första månadens användning. Man utgick från 29 952 patienter med en medeluppföljningstid på 6,8 år.

### **Rökning**

Rökningens roll är betydligt mer svårvärderad än vad gäller dess betydelse för arteriell sjukdom. I populationsbaserade studier tycks rökning öka risken för lungembolism [88] och trombos [99]. I Nurses' Health Study (en prospektiv kohort av 112 822 kvinnor) påvisades en relativ risk på 1,9 (KI 0,9 till 3,7) vid daglig rökning av 25 till 34 cigaretter och

3,3 (KI 1,7 till 6,5) vid daglig rökning av 35 cigaretter eller mer, alltså en avsevärd konsumtion [88]. Däremot har man inte funnit någon riskökning för uppkomst av postoperativ venös trombos [44,107,154,181,187].

## **Alkoholism**

Alkoholism som riskfaktor föreslogs när man fann en klar överrepresentation av alkoholister i en trombospopulation jämfört med normalbefolkningen (20 procent mot 4 procent) [174]. Sambandet är dock oklart och immobilisering torde kunna förklara en del av den ökade risken liksom hemokoncentration.

## **Infektion**

Endast få studier som har studerat infektion som potentiell riskfaktor finns. I några studier av patienter med pneumoni, urinvägsinfektion och erysipelas och med användning av fibrinogenupptagstest (FUT) upptäcktes endast få patienter med trombos [125,148,249]. I en skotsk undersökning, också med användning av FUT, fann man en hög trombosfrekvens (26 procent) i en patientgrupp med bröstinfektion och/eller hjärtsvikt, sannolikt sjukare patienter än i de andra nämnda studierna [21].

Infektion, speciellt lokal infektion i extremiteter och sepsis, har angivits vara en särskild riskfaktor hos barn [265]. Nyligen har antytts att patienter med HIV, som behandlas med proteashämmare, skulle ha en ökad venös trombosfrekvens (7 av 650 fall jämfört med 2 av 1 050 under perioden utan proteashämmare) [83]. Medeltiden till trombosdebut var 72 dagar. Infektionskomplikationer efter kolorektal kirurgi ökar risken för postoperativ DVT (se Kapitel 1.3).

## **Diabetes mellitus**

Med användning av FUT kunde inte någon högre trombosfrekvens hos patienter med diabetes jämfört med personer utan diabetes påvisas [119]. I denna studie hade patienterna ytterligare någon potentiell

riskfaktor såsom hjärtinfarkt, hjärtsvikt, slaganfall eller ett kirurgiskt ingrepp. En patientgrupp där emellertid diabetes mellitus tycks utgöra en klar riskfaktor är diabetespatienter som genomgår njurtransplantation [16,24].

**Tabell 1** Riskklassifikation för postoperativ tromboembolism.

	<b>Låg risk</b>	<b>Moderat risk</b>	<b>Hög risk</b>	<b>Mycket hög risk</b>
Vadtrombos (%)	2	10–20	20–40	40–80
Proximal trombos (%)	0,4	2–4	4–8	10–20
Klinisk lungembolism (%)	0,2	1–2	2–4	4–10
Dödlig lungembolism (%)	0,02	0,1–0,4	0,4–1,0	1–5

Exempel på ingrepp i olika riskkategorier:

Låg risk:	Okomplicerad mindre kirurgi hos patienter <40 år och utan kliniska riskfaktorer.
Moderat risk:	Operation på patienter 40–60 år utan övriga riskfaktorer. Stor kirurgi på patienter under 40 år. Mindre kirurgi på patienter med riskfaktorer.
Hög risk:	Kirurgi på patienter >60 år eller med riskfaktorer. Stor kirurgi på patienter 40–60 år med riskfaktorer.
Mycket hög risk:	Stor kirurgi på patienter >40 år med tidigare tromboembolism, malignitet eller trombofili. Ortopedisk nedre extremitetskirurgi. Slaganfall, multipel-trauma eller ryggmärgsskada.

**Tabell 2** Huvudsaklig orsak till flebografiskt diagnostiserade tromboser (procent).

	<b>Nordström och medarbetare [172] Malmö 1987 (n=366)</b>	<b>Ouriel och medarbetare [178] Cleveland, Rochester 1988–1998 (n=885)</b>
Postoperativ	28	35
Malignitet	9	9,5
Trauma	10	7,9
Trombofili	3	4,1
Neurologisk sjukdom		2,5
Långvarig immobilisering		2,5
Idiopatisk	50	39

**Tabell 3** Riskfaktorer för venös tromboembolism – prevalens och relativ risk [112,135,205].

	Prevalens i befolk- ningen (%)	Prevalens hos patienter med DVT (%)	Prevalens vid recidiv DVT (%)	Riskökning för venös trombo- embolism
Antitrombinbrist	0,02–0,2	1	0,5–0,7	>15 gånger
Protein C-brist	0,2–0,4	3	1–9	cirka 10 gånger
Protein S-brist	0,2	1–2	1–13	cirka 10 gånger
APC Resistens	5*	20	50	cirka 8 gånger
Protrombin G-20210A	2*	6		2–3 gånger
Hög koncentration av faktor VIII	11	25		cirka 6 gånger
Hyperhomocysteinemi (åldersberoende)	5	10–15		3–4 gånger
P-piller	6	20		2–4 gånger
Tidigare DVT	2	14		8 gånger

\* Stora skillnader mellan olika befolkningar

**Tabell 4** Postoperativ trombosfrekvens efter allmänkirurgiska ingrepp utan trombosprofylax på patienter med och utan malign sjukdom (fibrinogenupptagstest för diagnos).

Författare, år	med cancer	utan cancer
The Multicentre Trial Committee 1984 [4]	9/37 (22%)	13/53 (24%)
Allan 1983 [12]	31/100 (31%)	21/100 (21%)
Hills 1972 [108]	8/16 (50%)	7/34 (21%)
Kakkar 1970 [123]	24/59 (41%)	38/144 (26%)
Rosenberg 1975 [202]	28/66 (42%)	29/128 (23%)
Sue-Ling 1986 [234]	12/23 (52%)	16/62 (26%)
Walsh 1974 [250]	16/45 (35%)	22/217 (10%)
	128/346 (37%)	146/738 (20%)

## Referenser

1. Behandling med östrogen. SBU-rapport nr 159, Stockholm 2002.
2. Oral contraceptives and venous thromboembolic disease, surgically confirmed gallbladder disease, and breast tumours. Report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Programme. *Lancet* 1973;1:1399-404.
3. Oral contraceptives, venous thrombosis, and varicose veins. Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *J R Coll Gen Pract* 1978;28:393-9.
4. Dihydroergotamine-heparin prophylaxis of postoperative deep vein thrombosis. A multicenter trial. The Multicenter Trial Committee. *JAMA* 1984;251:2960-6.
5. Risk of and prophylaxis for venous thromboembolism in hospital patients. Thromboembolic Risk Factors (THRIFT) Consensus Group. *BMJ* 1992;305:567-74.
6. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet* 1995;346:1575-82.
7. Polycythemia vera: the natural history of 1213 patients followed for 20 years. Gruppo Italiano Studio Policitemia. *Ann Intern Med* 1995;123:656-64.
8. Low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. The Columbus Investigators. *N Engl J Med* 1997;337:657-62.
9. Consensus conference on combination oral contraceptives and cardiovascular disease. *Fertility and Sterility* 1999;71:1S-6S.
10. Aiach M, Borgel D, Gaussem P, et al. Protein C and protein S deficiencies. *Semin Hematol* 1997;34:205-16.
11. Alhenc-Gelas M, Nicaud V, Gandrille S, et al. The factor V gene A4070G mutation and the risk of venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1999;81:193-7.
12. Allan A, Williams JT, Bolton JP, Le Quesne LP. The use of graduated compression stockings in the prevention of postoperative deep vein thrombosis. *Br J Surg* 1983;70:172-4.
13. Aoki N, Moroi M, Sakata Y, et al. Abnormal plasminogen. A hereditary molecular abnormality found in a patient with recurrent thrombosis. *J Clin Invest* 1978;61:1186-95.
14. Aoki N, Tateno K, Sakata Y. Differences of frequency distributions of plasminogen phenotypes between Japanese and American populations: new methods for the detection of plasminogen variants. *Biochem Genet* 1984;22:871-81.
15. Arfvidsson B, Eklof B, Kistner R, et al. Risk factor for venous thromboembolism following prolonged air travel: a "prospective study". *Vasc Surg* 1999;33:537-44.
16. Arnadottir M, Bergentz SE, Bergqvist D, et al. Thromboembolic complications after renal transplantation: a retrospective analysis. *World J Surg* 1983;7:757-61.

17. Baron JA, Gridley G, Weiderpass E, et al. Venous thromboembolism and cancer. *Lancet* 1998;351:1077-80.
18. Bauer K. The hypercoagulable state. In: Ratnoff O, Forbes C, editors. *Disorders of hemostasis*. Philadelphia: WB Saunders Company; 1996. p. 228-58.
19. Bauer KA. Coumarin-induced skin necrosis. *Arch Dermatol* 1993;129:766-8.
20. Beauchamp NJ, Makris M, Preston FE, et al. Major structural defects in the antithrombin gene in four families with type I antithrombin deficiency – partial/complete deletions and rearrangement of the antithrombin gene. *Thromb Haemost* 2000;83:715-21.
21. Belch JJ, Lowe GD, Ward AG, et al. Prevention of deep vein thrombosis in medical patients by low-dose heparin. *Scott Med J* 1981;26:115-7.
22. Bendz B, Rostrup M, Sevre K, et al. Association between acute hypobaric hypoxia and activation of coagulation in human beings. *Lancet* 2000;356:1657-8.
23. Berg K, Malinow MR, Kierulf P, Upson B. Population variation and genetics of plasma homocyst(e)ine level. *Clin Genet* 1992;41:315-21.
24. Bergqvist D, Bergentz SE, Bornmyr S, et al. Deep vein thrombosis after renal transplantation: a prospective analysis of frequency and risk factors. *Eur Surg Res* 1985;17:69-74.
25. Bergqvist D, Jendteg S, Johansen L, et al. Cost of long-term complications of deep venous thrombosis of the lower extremities: an analysis of a defined patient population in Sweden. *Ann Intern Med* 1997;126:454-7.
26. Bertina RM, Broekmans AW, Krommenhoek-van Es C, van Wijngaarden A. The use of a functional and immunologic assay for plasma protein C in the study of the heterogeneity of congenital protein C deficiency. *Thromb Haemost* 1984;51:1-5.
27. Bertina RM, Ploos van Amstel HK, van Wijngaarden A, et al. Heerlen polymorphism of protein S, an immunologic polymorphism due to dimorphism of residue 460. *Blood* 1990;76:538-48.
28. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994;369:64-7.
29. Blaszyk H, Bjornsson J. Factor V Leiden and morbid obesity in fatal postoperative pulmonary embolism. *Arch Surg* 2000;135:1410-3.
30. Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, et al. 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.
31. Bock SC, Prochownik EV. Molecular genetic survey of 16 kindreds with hereditary antithrombin III deficiency. *Blood* 1987;70:1273-8.
32. Boers GH. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for arterial and venous disease. A review of evidence and relevance. *Thromb Haemost* 1997;78:520-2.

33. Bonnar J. Coagulation effects of oral contraception. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157:1042-8.
34. Bottiger LE, Boman G, Eklund G, Westerholm B. Oral contraceptives and thromboembolic disease: effects of lowering oestrogen content. *Lancet* 1980;1:1097-101.
35. Bowie EJ, Thompson JH, Pascuzzie A, Owen CA. Thrombosis and systemic lupus erythematosus despite circulating anticoagulants. *J Lab Clin Med* 1963;62:416-21.
36. Bovill EG, Bauer KA, Dickerman JD, et al. The clinical spectrum of heterozygous protein C deficiency in a large New England kindred. *Blood* 1989;73:712-7.
37. Brandjes DP, ten Cate JW, Buller HR. Pre-surgical identification of the patient at risk for developing venous thromboembolism post-operatively. *Acta Chir Scand Suppl* 1990;556:18-21.
38. Branson HE, Katz J, Marble R, Griffin JH. Inherited protein C deficiency and coumarin-responsive chronic relapsing purpura fulminans in a newborn infant. *Lancet* 1983;2:1165-8.
39. Brattstrom L, Tengborn L, Lagerstedt C, et al. Plasma homocysteine in venous thromboembolism. *Haemostasis* 1991;21: 51-7.
40. Caprini JA, Arcelus JI, Hasty JH, et al. Clinical assessment of venous thromboembolic risk in surgical patients. *Semin Thromb Hemost* 1991;17:304-12.
41. Clagett GP, Anderson FA, Jr., Geerts W, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 1998;114:531S-60S.
42. Clarke-Pearson DL, DeLong ER, Synan IS, et al. Variables associated with postoperative deep venous thrombosis: a prospective study of 411 gynecology patients and creation of a prognostic model. *Obstet Gynecol* 1987;69:146-50.
43. Clayton JK, Anderson JA, McNicol GP. Preoperative prediction of postoperative deep vein thrombosis. *BMJ* 1976;2:910-2.
44. Clayton JK, Anderson JA, McNicol GP. Effect of cigarette smoking on subsequent postoperative thromboembolic disease in gynaecological patients. *BMJ* 1978;2:402.
45. Cohen H, Mackie IJ, Walshe K, et al. A comparison of the effects of two triphasic oral contraceptives on haemostasis. *Br J Haematol* 1988;69:259-63.
46. Comp PC, Nixon RR, Cooper MR, Esmon CT. Familial protein S deficiency is associated with recurrent thrombosis. *J Clin Invest* 1984;74:2082-8.
47. Crandon AJ, Peel KR, Anderson JA, et al. Postoperative deep vein thrombosis: identifying high-risk patients. *BMJ* 1980; 281:343-4.
48. Cruickshank JM, Gorlin R, Jennett B. Air travel and thrombotic episodes: the economy class syndrome. *Lancet* 1988; 2:497-8.
49. Dahlback B, Stenflo J. High molecular weight complex in human plasma between vitamin K-dependent protein S and complement component C4b-binding protein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1981; 78:2512-6.
50. Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously



unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90:1004-8.

51. Dahlback B. [A test for APC resistance prior to prescription of oral contraceptives? Discussion about screening should be based on facts]. *Läkartidningen* 1995;92:4558, 61.

52. Dahlback B, Hillarp A, Rosen S, Zoller B. Resistance to activated protein C, the FV:Q506 allele, and venous thrombosis. *Ann Hematol* 1996;72:166-76.

53. Dahlback B. [APC resistance, oral contraceptives and thrombosis. Screening is justified for diagnosing high-risk cases]. *Läkartidningen* 1997;94:1522-4.

54. Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, et al. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996;348:977-80.

55. D'Angelo A, Selhub J. Homocysteine and thrombotic disease. *Blood* 1997;90:1-11.

56. David M, Andrew M. Venous thromboembolic complications in children. *J Pediatr* 1993;123:337-46.

57. de Moerloose P, Reber G, Perrier A, et al. Prevalence of factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations in unselected patients with venous thromboembolism. *Br J Haematol* 2000;110:125-9.

58. De Stefano V, Finazzi G, Mannucci PM. Inherited thrombophilia: pathogenesis, clinical syndromes, and management. *Blood* 1996;87:3531-44.

59. De Stefano V, Martinelli I, Mannucci PM, et al. The risk of recurrent deep venous thrombosis among heterozygous carriers of both factor V Leiden and the G20210A prothrombin mutation. *N Engl J Med* 1999;341:801-6.

60. Demers C, Ginsberg JS, Hirsh J, et al. Thrombosis in antithrombin-III-deficient persons. Report of a large kindred and literature review. *Ann Intern Med* 1992;116:754-61.

61. den Heijer M, Koster T, Blom HJ, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996;334:759-62.

62. Douketis JD, Foster GA, Crowther MA, et al. Clinical risk factors and timing of recurrent venous thromboembolism during the initial 3 months of anticoagulant therapy. *Arch Intern Med* 2000;160:3431-6.

63. Dunn ST, Trong S. Evaluation of role of factor V Leiden mutation in fatal pulmonary thromboembolism. *Thromb Res* 1998;91:7-14.

64. Eckhoff EM, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP. Minor events and the risk of deep venous thrombosis. *Thromb Haemost* 2000;83:408-11.

65. Eichinger S, Stumpflen A, Hirschl M, et al. Hyperhomocysteinemia is a risk factor of recurrent venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1998;80:566-9.

66. Eklof B, Kistner RL, Masuda EM, et al. Venous thromboembolism in association with prolonged air travel. *Dermatol Surg* 1996;22:637-41.

67. Engesser L, Broekmans AW, Briet E, et al. Hereditary protein S deficiency: clinical manifestations. *Ann Intern Med* 1987;106:677-82.
68. Eriksson BI, Eriksson E, Gyzander E, et al. Thrombosis after hip replacement. Relationship to the fibrinolytic system. *Acta Orthop Scand* 1989;60:159-63.
69. Farmer RD, Preston TD. The risk of venous thromboembolism associated with low oestrogen oral contraceptives. *J Obstet Gyn* 1995;15:195-200.
70. Feinstein DI, Rapaport SI. Acquired inhibitors of blood coagulation. *Prog Hemost Thromb* 1972;1:75-95.
71. Ferrari E, Chevallier T, Chapelier A, Baudouy M. Travel as a risk factor for venous thromboembolic disease: a case-control study. *Chest* 1999;115:440-4.
72. Fiessinger JN. Thrombotic complications of polycythemia. The venous and arterial risk factors. *Nouv Rev Fr Hematol* 1994;36:179-81.
73. Fisher B, Redmond C, Legault-Poisson S, et al. Postoperative chemotherapy and tamoxifen compared with tamoxifen alone in the treatment of positive-node breast cancer patients aged 50 years and older with tumors responsive to tamoxifen: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-16. *J Clin Oncol* 1990;8:1005-18.
74. Flordal PA, Bergqvist D, Ljungstrom KG, Torngren S. Clinical relevance of the fibrinogen uptake test in patients undergoing elective general abdominal surgery – relation to major thromboembolism and mortality. *Fragmin Multicentre Study Group. Thromb Res* 1995;80:491-7.
75. Flordal PA, Bergqvist D, Burmark US, et al. Risk factors for major thromboembolism and bleeding tendency after elective general surgical operations. The *Fragmin Multicentre Study Group. Eur J Surg* 1996;162:783-9.
76. Flute PT. Disorders of plasma fibrinogen synthesis. *Br Med Bull* 1977;33:253-9.
77. Franks PJ, Wright DD, Moffatt CJ, et al. Prevalence of venous disease: a community study in west London. *Eur J Surg* 1992;158:143-7.
78. Gallus AS, Chooi CC, Konetschnik F, Goodall KT. Oral contraceptives and surgery: reduced antithrombin and antifactor Xa levels without postoperative venous thrombosis in low-risk patients. *Thromb Res* 1984;35:513-26.
79. Gallus AS. Prevention of post-operative deep leg vein thrombosis in patients with cancer. *Thromb Haemost* 1997;78:126-32.
80. Gandrille S, Borgel D, Ireland H, et al. Protein S deficiency: a database of mutations. For the Plasma Coagulation Inhibitors Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 1997;77:1201-14.
81. Geerts WH, Code KI, Jay RM, et al. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1994;331:1601-6.

82. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001;119:132S-75S.
83. George SL, Swindells S, Knudson R, Stapleton JT. Unexplained thrombosis in HIV-infected patients receiving protease inhibitors: report of seven cases. *Am J Med* 1999;107:624-30.
84. Gerhardt A, Scharf RE, Beckmann MW, et al. Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *N Engl J Med* 2000;342:374-80.
85. Geroulakos G, Hossain J, Tran T. Economy-class syndrome presenting as phlegmasia caerulea dolens. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000;20:102-4.
86. Gerstman BB, Piper JM, Tomita DK, et al. Oral contraceptive estrogen dose and the risk of deep venous thromboembolic disease. *Am J Epidemiol* 1991;133:32-7.
87. Gibbs NM. Venous thrombosis of the lower limbs with particular reference to bed-rest. *Br J Surg* 1957;45:209-36.
88. Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ, et al. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. *JAMA* 1997;277:642-5.
89. Grady D, Hulley SB, Furberg C. Venous thromboembolic events associated with hormone replacement therapy. *JAMA* 1997;278:477.
90. Grady D, Wenger NK, Herrington D, et al. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Intern Med* 2000;132:689-96.
91. Grahmann H, Suchenwirth R. Ergebnisse, Kasuistik und Diskussionen. Die Thrombosegefahr bei der Chlorpromacin- und Reserpinbehandlung endogener Psychosen. *Der Nervenarzt* 1959;30:224-5.
92. Greaves M. Antiphospholipid antibodies and thrombosis. *Lancet* 1999;353:1348-53.
93. Griffin JH, Evatt B, Zimmerman TS, et al. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest* 1981;68:1370-3.
94. Grodstein F, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, et al. Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. *Lancet* 1996;348:983-7.
95. Haas S. The role of low-molecular-weight heparins in the prevention of venous thrombosis in surgery with special reference to enoxaparin. *Haemostasis* 1996;26:39-48.
96. Hafner H, Brehm I. Thromboembolic complications in neuroleptic treatment. *Comprehensive Psychiatry* 1965;6:25-34.
97. Hainaut P, Gala JL, Lesage V, et al. The prothrombin gene G20210A variant in an unselected thromboembolic population. A Belgian prospective clinical study. *Acta Clin Belg* 1998;53:344-8.
98. Haktan M, Deniz U, Ozbag G, Ulutin ON. Two cases of homozygous antithrombin III deficiency in a family with congenital deficiency of AT III.

- In: Senzinger H, Vinazzer H, editors. Thrombosis and haemorrhagic disorders. Würzburg: Schmitt und Meyer GmbH; 1989. p. 177-81.
99. Hansson PO, Eriksson H, Welin L, et al. Smoking and abdominal obesity: risk factors for venous thromboembolism among middle-aged men: "the study of men born in 1913". Arch Intern Med 1999;159:1886-90.
100. Hansson PO, Sorbo J, Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: incidence and risk factors. Arch Intern Med 2000;160:769-74.
101. Haverkate F, Samama M. Familial dysfibrinogenemia and thrombophilia. Report on a study of the SSC Subcommittee on Fibrinogen. Thromb Haemost 1995;73:151-61.
102. Hedlund PO. Postoperative venous thrombosis in benign prostatic disease. A study of 316 patients, using the 125I-fibrinogen uptake test. Scand J Urol Nephrol 1975;(27 Suppl):1-100.
103. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, et al. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. Arch Intern Med 2000;160:761-8.
104. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. Arch Intern Med 2000;160:809-15.
105. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. Thromb Haemost 2001;86:452-63.
106. Hellgren M, Svensson PJ, Dahlback B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thromboembolism associated with pregnancy and oral contraceptives. Am J Obstet Gynecol 1995;173:210-3.
107. Hendolin H. The influence of continuous epidural analgesia and general anaesthesia on the peri- and postoperative course of patients subjected to retropubic prostatectomy. Kuopio: University of Kuopio; 1980.
108. Hills NH, Pflug JJ, Jeyasingh K, et al. Prevention of deep vein thrombosis by intermittent pneumatic compression of calf. BMJ 1972;1:131-5.
109. Hoibraaten E, Qvigstad E, Arnesen H, et al. Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy – results of the randomized, double-blind, placebo-controlled estrogen in venous thromboembolism trial (EVTET). Thromb Haemost 2000;84:961-7.
110. Homans J. Thrombosis of the deep leg veins due to prolonged sitting. N Engl J Med 1954;250:48-9.
111. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. JAMA 1998; 280:605-13.
112. Hyers TM. Venous thromboembolism. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:1-14.
113. Hagg S, Spigset O, Soderstrom TG. Association of venous thromboembolism and clozapine. Lancet 2000;355:1155-6.

114. Inman WH, Vessey MP. Investigation of deaths from pulmonary, coronary, and cerebral thrombosis and embolism in women of child-bearing age. *BMJ* 1968;2: 193-9.
115. Inman WH, Vessey MP, Westerholm B, Englund A. Thromboembolic disease and the steroidal content of oral contraceptives. A report to the Committee on Safety of Drugs. *BMJ* 1970; 2:203-9.
116. Jick H, Slone D, Westerholm B, et al. Venous thromboembolic disease and ABO blood type. A cooperative study. *Lancet* 1969;1:539-42.
117. Jick H, Derby LE, Myers MW, et al. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. *Lancet* 1996; 348:981-3.
118. Jones DR, Macintyre IM. Venous thromboembolism in infancy and childhood. *Arch Dis Child* 1975;50:153-5.
119. Jones EW, Mitchell JR. Venous thrombosis in diabetes mellitus. *Diabetologia* 1983;25:502-5.
120. Jordan WM. Pulmonary embolism. *Lancet* 1961;2:1146-7.
121. Kakkar AJ. Treatment of deep vein thrombosis in cancer: a comparison of unfractionated and low molecular heparin. *Blood* 2000;96:449a.
122. Kakkar VV, Howe CT, Flanc C, Clarke MB. Natural history of post-operative deep-vein thrombosis. *Lancet* 1969;2:230-2.
123. Kakkar VV, Howe CT, Nicolaides AN, et al. Deep vein thrombosis of the leg. Is there a "high risk" group? *Am J Surg* 1970;120:527-30.
124. Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ* 2001;323:131-4.
125. Kierkegaard A, Norgren L, Olsson CG, et al. Incidence of deep vein thrombosis in bedridden non-surgical patients. *Acta Med Scand* 1987;222:409-14.
126. Killian JG, Kerr K, Lawrence C, Celermajer DS. Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine. *Lancet* 1999;354:1841-5.
127. Kjaergaard J, Esbensen K, Wille-Jørgensen P, et al. A multivariate pattern recognition study of risk-factors indicating postoperative thromboembolism despite low-dose heparin in major abdominal surgery. *Thromb Haemost* 1985;54:409-12.
128. Koeleman BP, Reitsma PH, Allaart CF, Bertina RM. Activated protein C resistance as an additional risk factor for thrombosis in protein C-deficient families. *Blood* 1994; 84:1031-5.
129. Koopman MM, Buller HR, ten Cate JW. Diagnosis of recurrent deep vein thrombosis. *Haemostasis* 1995;25: 49-57.
130. Koster T, Blann AD, Briet E, et al. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *Lancet* 1995;345:152-5.
131. Kraaijenhagen RA, Haverkamp D, Koopman MM, et al. Travel and risk of

- venous thrombosis. *Lancet* 2000;356:1492-3.
132. Kraaijenhagen RA, in't Anker PS, Koopman MM, et al. High plasma concentration of factor VIIIc is a major risk factor for venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2000;83:5-9.
133. Kyrle PA, Minar E, Hirschl M, et al. High plasma levels of factor VIII and the risk of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000;343:457-62.
134. Lacika S, Cooper JP. Pulmonary embolus possibly associated with clozapine treatment. *Can J Psychiatry* 1999;44:396-7.
135. Laffan M, Tuddenham E. Science, medicine, and the future: assessing thrombotic risk. *BMJ* 1998;317:520-3.
136. Lane DA, Ireland H, Olds RJ, et al. Antithrombin III: a database of mutations. *Thromb Haemost* 1991;66:657-61.
137. Lane DA, Olds RJ, Boisclair M, et al. Antithrombin III mutation database: first update. For the Thrombin and its Inhibitors Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 1993;70:361-9.
138. Lane DA, Kunz G, Olds RJ, Thein SL. Molecular genetics of antithrombin deficiency. *Blood Rev* 1996;10:59-74.
139. Lane DA, Bayston T, Olds RJ, et al. Antithrombin mutation database: 2nd (1997) update. For the Plasma Coagulation Inhibitors Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 1997;77:197-211.
140. Langman LJ, Ray JG, Evrovski J, et al. Hyperhomocyst(e)inemia and the increased risk of venous thromboembolism: more evidence from a case-control study. *Arch Intern Med* 2000;160:961-4.
141. Lassen MR, Borris LC, Backs S, et al. Clinical limitations of risk assessment models. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1999;10 Suppl 2:S45-51.
142. Lechner K. Lupus anticoagulants and thrombosis. In: Verstraete M, Vermynen J, Lijnen R, Arnout J, editors. *Thrombosis and haemostasis*. Leuven: Leuven University Press; 1987. p. 525-47.
143. Lensing AW, Prandoni P, Prins MH, Buller HR. Deep-vein thrombosis. *Lancet* 1999;353:479-85.
144. Lethagen S. [The connection of increased risk of thrombosis and long-haul flights is not proved]. *Läkartidningen* 2001;98:4063.
145. Levine MN, Gent M, Hirsh J, et al. The thrombogenic effect of anticancer drug therapy in women with stage II breast cancer. *N Engl J Med* 1988;318:404-7.
146. Levitan N, Dowlati A, Remick SC, et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore)* 1999;78:285-91.
147. Lindahl TL, Lundahl TH, Nilsson L, Andersson CA. APC-resistance is a risk factor for postoperative thromboembolism in elective replacement of the hip or knee – a prospective study. *Thromb Haemost* 1999;81:18-21.

148. Lindblad B, Wallmark E, Bergqvist D, Cronberg S. Low specificity of the 125I-fibrinogen uptake test for the diagnosis of deep vein thrombosis in patients with erysipelas of the leg. *Acta Med Scand* 1988; 224:399-400.
149. Lindmarker P, Schulman S, Sten-Linder M, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in carriers and non-carriers of the G1691A allele in the coagulation factor V gene and the G20210A allele in the prothrombin gene. DURAC Trial Study Group. Duration of Anticoagulation. *Thromb Haemost* 1999; 81:684-9.
150. Lindmarker P, Schulman S. The risk of ipsilateral versus contralateral recurrent deep vein thrombosis in the leg. The DURAC Trial Study Group. *J Intern Med* 2000;247:601-6.
151. Lockshin MD, Druzin ML, Goei S, et al. Antibody to cardiolipin as a predictor of fetal distress or death in pregnant patients with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1985;313:152-6.
152. Lowe G, Woodward M, Vessey M, et al. Thrombotic variables and risk of idiopathic venous thromboembolism in women aged 45-64 years. Relationships to hormone replacement therapy. *Thromb Haemost* 2000;83:530-5.
153. Lowe GD, Osborne DH, McArdle BM, et al. Prediction and selective prophylaxis of venous thrombosis in elective gastrointestinal surgery. *Lancet* 1982;1:409-12.
154. Lowe GD, Haverkate F, Thompson SG, et al. Prediction of deep vein thrombosis after elective hip replacement surgery by preoperative clinical and haemostatic variables: the ECAT DVT Study. European Concerted Action on Thrombosis. *Thromb Haemost* 1999;81: 879-86.
155. Mahasandana C, Suvatte V, Chuansumrit A, et al. Homozygous protein S deficiency in an infant with purpura fulminans. *J Pediatr* 1990;117:750-3.
156. Mammen EF. Oral contraceptives and blood coagulation: a critical review. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142:781-90.
157. Mattson JC, Crisan D. Inherited Thrombophilia due to Factor V Leiden Mutation. *Mol Diagn* 1998;3:55-61.
158. May R. Surgery of the veins of the leg and pelvis. Stuttgart: Thieme; 1979.
159. Maynes D. Bilateral pulmonary embolism in a patient on clozapine therapy. *Can J Psychiatry* 2000;45:296-7.
160. Meier-Ewert K, Baumgart HH, Friedenberg P. [Thromboembolism complications in neuro- and thymoleptic therapy]. *Dtsch Med Wochenschr* 1967; 92:2174-8.
161. Meijers JC, Tekelenburg WL, Bouma BN, et al. High levels of coagulation factor XI as a risk factor for venous thrombosis. *N Engl J Med* 2000;342: 696-701.
162. Mellbring G, Dahlgren S. Prediction of postoperative venous thrombosis. *Lancet* 1983;1:1382.
163. Mercer A, Brown JD. Venous thromboembolism associated with air travel: a report of 33 patients. *Aviat Space Environ Med* 1998;69:154-7.

164. Mielke FA. Über das Rauwolfia-Alkaloid Reserpin (Serpasil) in der Psychiatrie. *Arch Psychiatrie* 1956;194:263.
165. Milsom I, Od lind V. [P pills and APC resistance. General screening is not justified]. *Läkartidningen* 1997;94:1208-9.
166. Mosesson MW. Dysfibrinogenemia and thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 1999;25:311-9.
167. Mueh JR, Herbst KD, Rapaport SI. Thrombosis in patients with the lupus anticoagulant. *Ann Intern Med* 1980;92:156-9.
168. Najean Y, Dresch C, Rain JD. The very-long-term course of polycythaemia: a complement to the previously published data of the Polycythaemia Vera Study Group. *Br J Haematol* 1994;86:233-5.
169. Nicolaides AN, Irving D. Clinical factors and the risk of deep venous thrombosis. In: Nicolaides AN, editor. *Thromboembolism: Aetiology, advances in prevention and management*. Lancaster: MTP Press; 1975. p. 193-204.
170. Nicolaides AN, Breddin HK, Fareed J, et al. Prevention of venous thromboembolism. International Consensus Statement. Guidelines compiled in accordance with the scientific evidence. *Int Angiol* 2001;20:1-37.
171. Nilsson IM, Astedt B, Hedner U, Berezin D. Intrauterine death and circulating anticoagulant ("antithromboplastin"). *Acta Med Scand* 1975;197:153-9.
172. Nordstrom M, Lindblad B, Bergqvist D, Kjellstrom T. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med* 1992;232:155-60.
173. Nowak-Gottl U, Kuhn N, Wolff JE, et al. Inhibition of hypercoagulation by antithrombin substitution in *E. coli* L-asparaginase-treated children. *Eur J Haematol* 1996;56:35-8.
174. Nylander G, Olivercrona H, Hedner U. Earlier and concurrent morbidity of patients with acute lower leg thrombosis. *Acta Chir Scand* 1977;143:425-9.
175. Od lind V, Bygdeman M, Milsom I. [Oral contraceptives in perspective – benefit-risk evaluation]. *Läkartidningen* 1995;92:4547-9.
176. Oger E, Leroyer C, Le Moigne E, et al. The value of a risk factor analysis in clinically suspected deep venous thrombosis. *Respiration* 1997;64:326-30.
177. Olds RJ, Fitches AC, Geary CP. The multigenic basis for venous thrombosis. *Br J Haematol* 2000;109:508-11.
178. Ouriel K, Green RM, Greenberg RK, Clair DG. The anatomy of deep venous thrombosis of the lower extremity. *J Vasc Surg* 2000;31:895-900.
179. Persson KE, Hillarp A, Dahlback B. Analytical considerations for free protein S assays in protein S deficiency. *Thromb Haemost* 2001;86:1144-7.
180. Piccioli A, Prandoni P, Ewenstein BM, Goldhaber SZ. Cancer and venous thromboembolism. *Am Heart J* 1996;132:850-5.
181. Pollock AV, Evans M. Cigarette smoking and postoperative deep-vein thrombosis. *BMJ* 1978;2:637.



182. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996;88:3698-703.
183. Porter JB, Hunter JR, Danielson DA, et al. Oral contraceptives and nonfatal vascular disease – recent experience. *Obstet Gynecol* 1982;59:299-302.
184. Prandoni P, Lensing AW, Buller HR, et al. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med* 1992;327:1128-33.
185. Prandoni P. Antithrombotic strategies in patients with cancer. *Thromb Haemost* 1997;78:141-4.
186. Prandoni P, Villalta S, Bagatella P, et al. The clinical course of deep-vein thrombosis. Prospective long-term follow-up of 528 symptomatic patients. *Haematologica* 1997;82:423-8.
187. Prescott RJ, Jones DR, Vasilescu C, et al. Smoking and risk factors in deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1978;40:128-33.
188. Price DT, Ridker PM. Factor V Leiden mutation and the risks for thromboembolic disease: a clinical perspective. *Ann Intern Med* 1997;127:895-903.
189. Prins MH, Hirsh J. A critical review of the evidence supporting a relationship between impaired fibrinolytic activity and venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 1991;151:1721-31.
190. Pritchard KI, Paterson AH, Paul NA, et al. Increased thromboembolic complications with concurrent tamoxifen and chemotherapy in a randomized trial of adjuvant therapy for women with breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Breast Cancer Site Group. *J Clin Oncol* 1996;14:2731-7.
191. Quinn DA, Thompson BT, Terrin ML, et al. A prospective investigation of pulmonary embolism in women and men. *JAMA* 1992;268:1689-96.
192. Rakoczi I, Chamone D, Collen D, Verstraete M. Prediction of postoperative leg-vein thrombosis in gynaecological patients. *Lancet* 1978;1:509-10.
193. Rance A, Emmerich J, Guedj C, Fiessinger JN. Occult cancer in patients with bilateral deep-vein thrombosis. *Lancet* 1997;350:1448-9.
194. Ray JG. Meta-analysis of hyperhomocysteinemia as a risk factor for venous thromboembolic disease. *Arch Intern Med* 1998;158:2101-6.
195. Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. *Lancet* 1995;346:1133-4.
196. Rees DC, Chapman NH, Webster MT, et al. Born to clot: the European burden. *Br J Haematol* 1999;105:564-6.
197. Reitsma PH. Protein C deficiency: summary of the 1995 database update. *Nucleic Acids Res* 1996;24:157-9.
198. Ridker PM, Hennekens CH, Selhub J, et al. Interrelation of hyperhomocyst(e)inemia, factor V Leiden, and risk of future venous thromboembolism. *Circulation* 1997;95:1777-82.

199. Ridker PM, Hennekens CH, Miletich JP. G20210A mutation in prothrombin gene and risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in a large cohort of US men. *Circulation* 1999;99:999-1004.
200. Robinson GE, Burren T, Mackie IJ, et al. Changes in haemostasis after stopping the combined contraceptive pill: implications for major surgery. *BMJ* 1991;302: 269-71.
201. Rocha E, Alfaro MJ, Paramo JA, Canadell JM. Preoperative identification of patients at high risk of deep venous thrombosis despite prophylaxis in total hip replacement. *Thromb Haemost* 1988;59: 93-5.
202. Rosenberg IL, Evans M, Pollock AV. Prophylaxis of postoperative leg vein thrombosis by low dose subcutaneous heparin or peroperative calf muscle stimulation: a controlled clinical trial. *BMJ* 1975;1:649-51.
203. Rosendaal FR. Thrombosis in the young: epidemiology and risk factors. A focus on venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1997;78:1-6.
204. Rosendaal FR, Doggen CJ, Zivelin A, et al. Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant. *Thromb Haemost* 1998;79:706-8.
205. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999;353: 1167-73.
206. Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP. Female hormones and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:201-10.
207. Rosing J, Hemker HC, Tans G. Molecular biology and pathophysiology of APC resistance: current insights and clinical implications. *Semin Thromb Hemost* 1998; 24:329-35.
208. Saarinen J, Laurikka J, Sisto T, et al. The incidence and cardiovascular risk indicators of deep venous thrombosis. *Vasa* 1999;28:195-8.
209. Sagar S, Stamatakis JD, Thomas DP, Kakkar VV. Oral contraceptives, anti-thrombin-III activity, and postoperative deep-vein thrombosis. *Lancet* 1976;1: 509-11.
210. Salzman E, Hirsch J. Prevention of venous thromboembolism. In: Colman RW, Hirsch J, Marder VJ, editors. *Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practise*. Philadelphia: Lippincott; 1994. p. 1332.
211. Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Arch Intern Med* 2000;160:3415-20.
212. Saphner T, Tormey DC, Gray R. Venous and arterial thrombosis in patients who received adjuvant therapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1991;9:286-94.
213. Sartwell PE, Masi AT, Arthes FG, et al. Thromboembolism and oral contraceptives: an epidemiologic case-control study. *Am J Epidemiol* 1969;90:365-80.
214. Sarvesvaran R. Sudden natural deaths associated with commercial air travel. *Med Sci Law* 1986;26:35-8.
215. Schafer AI. Bleeding and thrombosis in the myeloproliferative disorders. *Blood* 1984;64:1-12.

216. Schippinger G, Wirnsberger GH, Obernosterer A, Babinski K. Thromboembolic complications after arthroscopic knee surgery. Incidence and risk factors in 101 patients. *Acta Orthop Scand* 1998; 69:144-6.
217. Schmidt B, Andrew M. Neonatal thrombosis: report of a prospective Canadian and international registry. *Pediatrics* 1995;96:939-43.
218. Schramm W, Heinemann LA, Spannagl M, et al. [The Bavarian Thromboembolic Risk Cohort Study (BATER). Study protocol, state of the investigation and first results]. *Dtsch Med Wochenschr* 2000;125:2-6.
219. Schulman S, Tengborn L. Treatment of venous thromboembolism in patients with congenital deficiency of antithrombin III. *Thromb Haemost* 1992;68:634-6.
220. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1995;332:1661-5.
221. Schulman S, Svenungsson E, Granqvist S. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. Duration of Anticoagulation Study Group. *Am J Med* 1998;104:332-8.
222. Schwarz HP, Fischer M, Hopmeier P, et al. Plasma protein S deficiency in familial thrombotic disease. *Blood* 1984;64:1297-300.
223. Scurr JH, Machin SJ, Bailey-King S, et al. Frequency and prevention of symptomless deep-vein thrombosis in long-haul flights: a randomised trial. *Lancet* 2001; 357:1485-9.
224. Seligsohn U, Berger A, Abend M, et al. Homozygous protein C deficiency manifested by massive venous thrombosis in the newborn. *N Engl J Med* 1984;310: 559-62.
225. Shen L, Dahlback B. Factor V and protein S as synergistic cofactors to activated protein C in degradation of factor VIIIa. *J Biol Chem* 1994;269:18735-8.
226. Shigekiyo T, Uno Y, Tomonari A, et al. Type I congenital plasminogen deficiency is not a risk factor for thrombosis. *Thromb Haemost* 1992;67:189-92.
227. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998;158:585-93.
228. Simioni P, Prandoni P, Zanon E, et al. Deep venous thrombosis and lupus anticoagulant. A case-control study. *Thromb Haemost* 1996;76:187-9.
229. Simioni P, Prandoni P, Lensing AW, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with an Arg506->Gln mutation in the gene for factor V (factor V Leiden). *N Engl J Med* 1997; 336:399-403.
230. Simon R. [Coach-class thrombosis – a potential risk for long distance-travelers]. *Wien Klin Wochenschr* 1999;111:596-602.
231. Simpson K. Shelter deaths from pulmonary embolism. *Lancet* 1940;ii:744.

232. Snell AM. The relation of obesity to fatal postoperative pulmonary embolism. *Arch Surg* 1927;12:237-44.
233. Soria J, Soria C, Hedner U, et al. Episodes of increased fibronectin level observed in a patient suffering from recurrent thrombosis related to congenital hypodysfibrinogenaemia (fibrinogen Malmoe). *Br J Haematol* 1985;61:727-38.
234. Sue-Ling HM, Johnston D, McMahon MJ, et al. Pre-operative identification of patients at high risk of deep venous thrombosis after elective major abdominal surgery. *Lancet* 1986;1:1173-6.
235. Sue-Ling HM, Johnston D, Verheijen JH, et al. Indicators of depressed fibrinolytic activity in pre-operative prediction of deep venous thrombosis. *Br J Surg* 1987;74:275-8.
236. Sugahara Y, Miura O, Yuen P, Aoki N. Protein C deficiency Hong Kong 1 and 2: hereditary protein C deficiency caused by two mutant alleles, a 5-nucleotide deletion and a missense mutation. *Blood* 1992;80:126-33.
237. Suttman I, Dittert S, Landgraf R, et al. Clozapine and sudden death. *Lancet* 2000;355:842-3; discussion 3.
238. Svensson PJ, Dahlback B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. *N Engl J Med* 1994;330:517-22.
239. Svensson PJ, Benoni G, Fredin H, et al. Female gender and resistance to activated protein C (FV:Q506) as potential risk factors for thrombosis after elective hip arthroplasty. *Thromb Haemost* 1997;78:993-6.
240. Symington IS, Stack BH. Pulmonary thromboembolism after travel. *Br J Dis Chest* 1977;71:138-40.
241. Sørensen HT, Mellemkjaer L, Steffensen FH, et al. The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998;338:1169-73.
242. Talbot S, Wakley EJ, Ryrrie D, Langman MJ. ABO blood-groups and venous thromboembolic disease. *Lancet* 1970;1:1257-9.
243. Thaler E, Lechner K. Antithrombin III deficiency and thromboembolism. *Clin Haematol* 1981;10:369-90.
244. Tonn T, Seifried E. Zusammenhang zwischen ABO-Blutengruppe und Epiphenomenon. *Infusionsther Transfusionsmed* 1998;26:14-9.
245. Triplett DA, Brandt JT. Lupus anticoagulants: misnomer, paradox, riddle, epiphenomenon. *Hematol Pathol* 1988;2:121-43.
246. Tsai MY, Welge BG, Hanson NQ, et al. Genetic causes of mild hyperhomocysteinemia in patients with premature occlusive coronary artery diseases. *Atherosclerosis* 1999;143:163-70.
247. Ubbink JB, Vermaak WJ, van der Merwe A, Becker PJ. Vitamin B-12, vitamin B-6, and folate nutritional status in men with hyperhomocysteinemia. *Am J Clin Nutr* 1993;57:47-53.
248. Walker AM, Lanza LL, Arellano F, Rothman KJ. Mortality in current and former users of clozapine. *Epidemiology* 1997;8:671-7.

249. Wallmark E, Lindblad B, Bergqvist D, Cronberg S. Frequency of thromboembolic complications in patients with acute pneumonia and pyelonephritis. *Scand J Infect Dis* 1988;20:453-4.
250. Walsh JJ, Bonnar J, Wright FW. A study of pulmonary embolism and deep leg vein thrombosis after major gynaecological surgery using labelled fibrinogen-plebography and lung scanning. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1974;81:311-6.
251. van Boven HH, Reitsma PH, Rosendaal FR, et al. Factor V Leiden (FV R506Q) in families with inherited antithrombin deficiency. *Thromb Haemost* 1996;75:417-21.
252. van den Belt AG, Sanson BJ, Simioni P, et al. Recurrence of venous thromboembolism in patients with familial thrombophilia. *Arch Intern Med* 1997;157:2227-32.
253. van Hylckama Vlieg A, van der Linden IK, Bertina RM, Rosendaal FR. High levels of factor IX increase the risk of venous thrombosis. *Blood* 2000;95:3678-82.
254. Vandenbroucke JP, Koster T, Briet E, et al. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* 1994;344:1453-7.
255. Varia I, Krishnan RR, Davidson J. Deep-vein thrombosis with antipsychotic drugs. *Psychosomatics* 1983;24:1097-8.
256. Wermes C, von Depka Prondzinski M, Lichtinghagen R, et al. Clinical relevance of genetic risk factors for thrombosis in paediatric oncology patients with central venous catheters. *Eur J Pediatr* 1999;158 Suppl 3:S143-6.
257. Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A, et al. Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the Italian randomised trial among hysterectomised women. Italian Tamoxifen Prevention Study. *Lancet* 1998;352:93-7.
258. Vessey MP, Doll R. Investigation of relation between use of oral contraceptives and thromboembolic disease. *BMJ* 1968;2:199-205.
259. Vessey MP, Mann JI. Female sex hormones and thrombosis. Epidemiological aspects. *Br Med Bull* 1978;34:157-62.
260. Westerholm B, Wiechel B, Eklund G. Oral contraceptives, venous thromboembolic disease, and ABO blood type. *Lancet* 1971;2:664.
261. Veth G, Meuwissen OJ, van Houwelingen HC, Sixma JJ. Prevention of postoperative deep vein thrombosis by a combination of subcutaneous heparin with subcutaneous dihydroergotamine or oral sulphinyprazone. *Thromb Haemost* 1985;54:570-3.
262. Vigano D'Angelo S, 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.
263. Wiholm BE, Victor A, Alfredsson L, et al. [Contemporary contraceptives are efficient and safe. Prevention of thrombosis should be considered in certain cases]. *Läkartidningen* 1996;93:3109-10, 15-6.

264. Wille-Jørgensen P, Ott P. Predicting failure of low-dose prophylactic heparin in general surgical procedures. *Surg Gynecol Obstet* 1990;171:126-30.
265. Wise RC, Todd JK. Spontaneous, lower-extremity venous thrombosis in children. *Am J Dis Child* 1973;126:766-9.
266. von Tempelhoff GF, Dietrich M, Niemann F, et al. Blood coagulation and thrombosis in patients with ovarian malignancy. *Thromb Haemost* 1997;77:456-61.
267. Zoller B, Svensson PJ, He X, Dahlback B. Identification of the same factor V gene mutation in 47 out of 50 thrombosis-prone families with inherited resistance to activated protein C. *J Clin Invest* 1994;94:2521-4.
268. Zoller B, Garcia de Frutos P, Hillarp A, Dahlback B. Thrombophilia as a multigenic disease. *Haematologica* 1999;84:59-70.
269. Zornberg GL, Jick H. Antipsychotic drug use and risk of first-time idiopathic venous thromboembolism: a case-control study. *Lancet* 2000;356:1219-23.