

5.4 Utredning avseende trombofili

Bakgrund

I Kapitel 1.6 har ett antal genetiska och biokemiska rubbningar med betydelse för trombosutveckling redovisats. En viktig fråga är vilka patienter som ska utredas beträffande dessa riskfaktorer. En följdfråga, pga rubbningarnas hereditära natur, är om vid positivt fynd även släktingar ska utredas. Ytterligare frågor uppstår när en rubbning har relativt hög prevalens i befolkningen, och då det kan förefalla indicerat att utnyttja den analysen vid allmän screening inför risksituationer såsom kirurgi, graviditet eller p-pillerförskrivning.

Vår kunskap på detta område baseras på i bästa fall kohort- eller fall–kontrollstudier. Ännu har ingen studie publicerats, där patienter randomiserats till olika åtgärder baserat på fyndet av någon specifik riskfaktor.

Principiellt förefaller det vara så att de svaga riskfaktorerna, som medför låg risk för VTE, är relativt vanliga. De under 1990-talet upptäckta mutationerna faktor V Leiden (som ger APC-resistens) och protrombin G20210A, som i heterozygot form har en prevalens i Sverige motsvarande cirka 7 procent respektive 2 procent. Heterozygoti för endera mutationen medför en oddskvot för trombosinsjuknande på 4–5, vilket bekräftats i ett mycket stort antal publikationer, som därför inte redovisas i tabell.

Oddskvoter för utveckling av VTE hos personer med förhöjd faktor VIII, IX, XI, fibrinogen, TAFI (thrombin activatable fibrinolysis inhibitor), homocystein (i plasma), kardiolipinantikroppar eller lupusantikogulans redovisas i Tabellerna 1–8. Det har diskuterats om hyperhomocysteinemi kan vara ett resultat av trombosinsjukdomen, eftersom den enda prospektiva studien inte visade förhöjd risk [46] (Tabell 7). Den utfördes dock på patienter med systemisk lupus erythematosus (SLE), vilka även har andra

och starkare riskfaktorer för VTE. Genotyp TT677 som orsakar termolabilt metyilentetrahydrofolat reductas (MTHFR) är kopplat till lätt förhöjda plasmanivåer av homocystein, men även om det sistnämnda förefaller associerat till VTE kan en motsvarande koppling mellan mutationen och VTE inte påvisas i 9 av 12 studier (Tabell 10). Förhöjd faktor IX, XI eller TAFI har bara undersökts i en (och samma) studie, och bekräftande resultat från andra källor är nödvändigt.

Faktor XII har paradoxalt ingen påvisbar betydelse för blodets koagulation *in vivo*, men har på senare tid ansetts ha viss funktion för initiering av fibrinolysen. Emellertid har man inte kunnat påvisa någon konsistent effekt på risken för VTE vid sänkta nivåer av denna faktor (Tabell 9).

4G/5G-polymorfismen i PAI-1 genens promoterregion är kopplad till nivån av PAI-1 (både aktivitet och antigen) och har i en metaanalys av studier på hjärtinfarktpatienter visat sig vara en riskfaktor [27]. I fyra fall-kontrollstudier, varav en prospektiv, på VTE kunde någon signifikant riskökning dock inte identifieras (Tabell 11). Trots att "tissue factor pathway inhibitor" (TFPI)-nivåerna tycks vara associerade till VTE har ingen övertygande association mellan 536C→T transition i TFPI-genen (Tabell 12) eller Val264Met-polymorfin – OR 0,75 (0,36 till 1,55) och VTE kunnat upptäckas [5]. I två av tre fall-kontrollstudier på patienter med DVT eller VTE kunde ingen direkt association påvisas, även om en synergistisk interaktion med andra defekter kan föreligga (Tabell 13 och 14).

Faktor XIII Val 34 Leu mutationen har tillskrivits en svag skyddseffekt mot trombos, vilket redovisas i Tabell 5 och 6, men då flera av de ingående studierna inte visade någon skillnad mellan personer med och utan mutationen, kan man inte rekommendera rutinanalys av detta.

Å andra sidan har brist på de starka riskfaktorerna antitrombin, protein C eller protein S, homozygoti för faktor V Leiden mutationen eller för protrombin G20210A eller kombinationer av defekter låg prevalens. Endast det sistnämnda har studerats mer strukturerat än i form av fallserier (Tabell 15). I poolad analys av åtta fall-kontrollstudier med dubbelheterozygoti för faktor V Leiden och protrombin G20210A

konstaterades en oddskvot på 20 för insjuknande i VTE hos dessa patienter jämfört med kontroller [21]. Detta är naturligtvis betydelsefullt, men ett stort antal patienter måste undersökas för att hitta ett fall.

Recidivrisk

Studier av risk för recidiv i VTE med hänsyn till de vanliga mutationerna faktor V Leiden och protrombin G20210A visar ingen signifikant inverkan i 5 av 7 respektive 3 av 3 studier (Tabell 16 och 17). Plasmanivåer av fibrinolysparametrarna PAI-1 aktivitet eller av t-PA antigen före och efter venös stas samt det mer globala testet för fibrinolys – euglobulinlystid – har analyserats och relaterats till recidiv i två studier (Tabell 18). PAI-1 aktivitet hade svag eller ingen korrelation till recidivrisken, beträffande t-PA försvann associationen efter korrigering för ålder och euglobulinlystid hade ingen koppling till recidivrisken.

Faktor VIII över 90:e percentilen (=230 IE/mL) förefaller vara kopplad till en hög risk för recidiv, men denna enda studie behöver bekräftas [37] (Tabell 19). Dock har ett par studier visat att denna förhöjning inte är associerad till inflammationsmarkörer, och dessutom talar familjär förekomst för att denna förhöjning kan ha en hereditär genes [35,45]. Det är än så länge oklart om dessa patienter ska ha förlängd AVK-behandling, då preliminära resultat från en studie i Nederländerna visat att propranolol i hög dos kan sänka faktor VIII-nivån [36].

En ökad risk för recidiv av VTE har rapporterats hos patienter med hyperhomocysteinemi i en studie (Tabell 20). Detta talar för att hyperhomocysteinemi inte enbart är en följd effekt av VTE utan antingen är en etiologisk faktor eller markör för något annat som orsakar VTE. Eftersom behandling med B-vitaminer reducerar homocysteinnivån, bör effekten av detta på recidivfrekvensen studeras närmare innan förlängd AVK-behandling rekommenderas, med tanke på den senares ofördelaktiga biverkningsprofil med blödningsbenägenhet. I en randomiserad studie på artärsidan har sex månaders behandling med folsyra, vitamin B12 och pyridoxin visat sig minska risken för restenosering av kranskärl [54].

Kardiolipinantikroppar och lupusantikoagulans förefaller vara associerade till ökad risk för recidiv, att döma av en analys baserad på två randomiserade studier beträffande behandlingens längd (Tabell 21). Dessutom förelåg i en studie även ökad dödlighet under den fyra år långa uppföljningen [56].

Slutligen var kombination av faktor V Leiden och protrombin G20210A-mutation kopplad till en drygt fördubblad risk för recidiv i en studie, men detta behöver studeras ytterligare med tanke på att endast 11 patienter i studien var dubbelheterozygota [14] (Tabell 22). Med tanke på den höga oddskvoten för ett första insjuknande hos dessa patienter, föranleder dessa resultat att man bör ta ställning till förlängd AVK-behandling.

Sammanfattning

Fosfolipidantikroppar och dubbelheterozygoti för F V Leiden + protrombin G20210A har med stor sannolikhet, och hög F VIII eller hyperhomocysteinemi, med måttlig sannolikhet betydelse för fortsatt handläggning av patienten med konstaterat insjuknande i VTE. Dubbelheterozygoti påvisades dock enbart hos 1 procent av patienter med första insjuknandet i VTE i en större svensk studie [39].

Risk för trombos hos släktingar

Brist på antitrombin, protein C eller protein S påträffas också enbart hos enstaka procent av personer med VTE. Dessa tillstånd har dock associerats till en förhöjd risk för recidiv och kan ha betydelse för asymtomatiska släktingar [62]. I en retrospektiv kohortstudie var dessa bristtillstånd associerade med en 10-faldig ökning av den årliga risken för insjuknande i VTE hos asymtomatiska släktingar jämfört med familjemedlemmar utan brist [59]. Som jämförelse kan nämnas att asymtomatiska medlemmar i släkter med faktor V Leiden mutationen hade 2–3 gånger ökad årlig risk. För de tre nämnda bristtillstånd hos asymtomatiska släktingar medförde kirurgi, trauma eller immobilisering en relativ risk för VTE på 8,3; graviditet och puerperium 8,2 och p-piller 6,4. Motsvarande relativa risker hos bärare av faktor V Leiden var 1,3;

4,2; och 3,3. Det sistnämnda talar för att faktor V Leiden endast skulle vara av möjlig betydelse att utreda hos fertila kvinnliga familjemedlemmar.

I en annan studie av asymtomatiska medlemmar till VTE-patienter med faktor V Leiden mutationen fann man att den årliga incidensen av VTE endast var 0,58 procent, med högsta risken kopplad till kirurgi, trauma eller immobilisering (3,5 procent), vid östrogenerättning (2,9 procent) eller p-pilleranvändning (1,8 procent) [44]. I Sverige är det en utbredd rutin att vid positiv släktanamnes för ventrombos avråda även asymtomatiska kvinnor från kombinerade p-piller eller östrogenerättning, även i frånvaro av analys av mutationen.

Värdet av släktutredningar och av breda utredningar av probander har därför starkt ifrågasatts [7,8,24]. I praktiken har de flesta trombos- eller koagulationscentra dock valt en strategi som innebär att utredningar görs på de VTE-patienter där sannolikheten att hitta en rubbning är störst, dvs

- patienter <50 år
- vid recidiverande VTE, i synnerhet om de är till synes oprovocerade
- vid uppenbar släktanamnes, dvs en förstags- eller två andragsläktingar.

Hälsoekonomiska beräkningar vore av stort värde för att stödja eller motbevisa värdet i denna strategi. Detta är angeläget, eftersom nya genetiska eller biokemiska riskfaktorer upptäcks i snabb takt, och rutinmässig analys av samtliga faktorer skulle innebära höga kostnader.

Etiska synpunkter

Om man väljer att utreda för trombofili hos en patient som redan insjuknat i VTE, måste man göra klart för sig om det syftar till att ändra något för patienten själv eller om det ska leda till utredning av släktingar. I det förstnämnda fallet krävs att man i studier kunnat visa att förekomst

av respektive riskfaktorer innebär ökad risk för recidiv och att därför en förlängd sekundärprofylax kan anses vara motiverad. I det senare fallet ska förekomst av riskfaktorn hos asymtomatiska släktingar medföra en påtagligt ökad risk för VTE i samband med speciella situationer (kirurgi, graviditet, p-piller) så att det motiverar annan åtgärd än vad som är normal rutin. Den enda riskfaktor som är av sådan betydelse, att konsensus i princip råder om att ge primärprofylax vid graviditet, är antitrombinbrist (Se Kapitel 5.1).

Eftersom trombofiliutredningen sällan påverkar det akuta medicinska omhändertagandet men däremot möjligtvis den långsiktiga planeringen, finns det utrymme för etiska aspekter. Å ena sidan finns ett krav från patienten att få så fullständig information som möjligt om etiologin för sitt tillstånd och riskfaktorer för återinsjuknande. Sekundärt uppkommer frågeställningar om hereditet, betydelse för släktingar och primärprofylaktiska åtgärder hos dessa.

Å andra sidan diskuterar vi här trombogena rubbningar, som bara delvis förklarar VTE-insjuknandet, som diagnostiseras i sjunkande frekvens med stigande VTE-debutålder och som för flera av rubbningarna inte påverkar den fortsatta behandlingen.

För asymtomatiska familjemedlemmar kan en situation uppstå där den trombogena rubbningen, som upptäcktes hos släktingen med VTE, inte återfinns. Det betyder dock inte att familjemedlemmen omedelbart kan frias från ökad trombosrisk och t ex rekommenderas kombinerade p-piller. Den insjuknade släktingen kan nämligen ha haft en kombination av genetiska riskfaktorer, som samverkat, och där vi inte haft kunskap att identifiera den/de övriga, som kan ha ärvts av den aktuella familjemedlemmen och ge ökad VTE-risk. I avsaknad av metoder för analys av global trombosrisk, behöver därför familjemedlemmen få informationen att förhöjd trombosrisk inte kan uteslutas, oavsett analysresultat.

Det kan uppstå önskemål eller krav på generell screening för en trombogen riskfaktor inför kirurgi, graviditet eller förskrivning av preventivmedel. För att denna ska bli meningsfull och ekonomiskt

försvarbar, måste den trombogena rubbningen ha hög prevalens i befolkningen i kombination med hög risk för VTE-insjuknande. Tyvärr gäller detta knappast för någon känd rubbning.

Om vi genomför screening för den vanliga faktorn V Leiden-mutationen i en kohort av 100 000 unga kvinnor kommer 7 000 att ha mutationen. Dock får endast 15 av 100 000 trombos i samband med p-piller, och minst 6 985 kvinnor har därför fått avstå ”i onödan” och kanske tvingats använda ett något mindre effektivt antikonceptionsmedel med ökat antal oönskade graviditeter eller aborter och då med viss morbiditet som följd. Dessutom har bara en del av de 15 presumptiva VTE-fallen eliminerats, eftersom det finns andra kända och okända riskfaktorer. Det finns även en viss risk för stigmatisering hos de 7 000 asymtomatiska kvinnorna som informerats om mutationen, och där majoriteten av dem aldrig kommer att insjukna i VTE. Har vi med andra ord rätt att utsätta så många för oro, bara för att skydda så få? Kan dessutom en diagnos, innebärande ökad trombosrisk, medföra problem i samband med livförsäkring?

Om man å andra sidan betraktar ett tillstånd med hög risk för insjuknande i VTE, utgör hereditär brist på antitrombin ett typiskt exempel. Prevalensen är 0,02 procent, men vid 26 års ålder hade hälften haft minst en episod av VTE och motsvarande siffra var 85 procent vid 50 års ålder (Svenskt register över patienter med hereditär antitrombinbrist, opublicerat). Vid screening av 100 000 kvinnor bör man hitta 20 med brist, och samtliga dessa kan då avrådas från östrogentillförsel, eftersom risken för VTE är hög, dock inte hundra procentig. Kostnaden enbart för laboratorieanalysen för att hitta en kvinna med brist blir $5\,000 \times 120$ kronor = 600 000 kronor. Det bör rimligen vara mer kostnadseffektivt att konsekvent driva släktutredningar så långt det går för att hitta alla asymtomatiska familjemedlemmar till en proband med antitrombinbrist och att därigenom reducera prevalensen av odiagnostiserade personer.

Det förtjänar i sammanhanget att även påpeka att i princip inget av de hereditära, trombogena tillstånden tycks påverka den förväntade livslängden hos bärarna.

Tabell 1 Hög faktor VIII-nivå som riskfaktor för VTE.

Författare År	Design	Pat.population, diagnosmetoder	Analys
Bloemenkamp 1999 [9]	Fall-kontroll	Premenopausala kvinnor med DVT i Leiden Thrombophilia Study (155) Friska köns- och ålders- matchade kontroller (169)	F VIII >1,5 IE/mL (enstegs clotmetod)
Kamphuisen 1999 [28]	Fall-kontroll	Patienter med DVT i Leiden Thrombophilia Study (474) Friska köns- och ålders- matchade kontroller (474)	F VIII >1,5 IE/mL (enstegs clotmetod), fibrinogen, C- reaktivt protein
Koster 1995 [34]	Fall-kontroll	Första DVT, objektivt verifierad, <70 år (301) Friska köns- och ålders- matchade kontroller (301)	F VIII >1,5 IE/mL (enstegs clotmetod) von Willebrand Faktor, blodgrupp
Kraaijenhagen 2000 [35]	Fall-kontroll	VTE, objektivt verifierad. Första insjuknandet (65), recidiv (60), patienter med negativ VTE-diagnostik, ålders- och könsmatchade (60). Taget 6 mån efter VTE	F VIII >2,0 IE/mL (enstegs clotmetod), fibrinogen, C- reaktivt protein

Tabell 2 Hög faktor IX-nivå som riskfaktor för VTE.

Författare År	Design	Pat.population, diagnosmetoder	Analys
van Hylckama Vlieg 2000 [63]	Fall-kontroll	Patienter med DVT i Leiden Thrombophilia Study (426) Friska köns- och ålders- matchade kontroller (473)	F IX antigen >90:e percentilen

Resultat OR (95% KI)	Kommentar
4,0 (2,0; 8,0) För oral antikonception: 3,8 (2,4; 6,0) Hög F VIII + oral antikonception: 10,3 (3,7; 28,9)	Subgruppsstudie till Kamphuisen 1999. Observera att OR gäller risk för förhöjd F VIII hos patienter med VTE jämfört med F VIII <1,0 hos patienter med en VTE-episod
Univariat och multivariat 6,7 (4,0; 11,2)	Se även fibrinogen som riskfaktor
Justerat 4,8 (2,3; 10,0)	Endast faktor VIII föll ut som riskfaktor i multivariatanalys
En VTE-episod 10,8 (2; 71) Flera episoder 45,0 (6; 70)	Observera att OR gäller risk för förhöjd F VIII hos patienter med VTE jämfört med F VIII <1,0 hos patienter med en VTE-episod. Ingen interaktion med fibrinogen eller CRP
Resultat OR (95% KI)	Kommentar
2,0 (1,3; 3,2) justerat för kön, ålder, p-piller, F II, F VII, F VIII, F XI	90:e percentilen 1,29 IE/mL

Tabell 3 Hög faktor XI-nivå som riskfaktor för VTE.

Författare År	Design	Pat.population, diagnosmetoder	Analys
Meijers 2000 [43]	Fall-kontroll	Patienter med DVT i Leiden Thrombophilia Study (474) Friska köns- och ålders- matchade kontroller (474)	F XI antigen >90:e percentilen

Tabell 4 Högt fibrinogen som riskfaktor för VTE.

Författare År	Design	Pat.population, diagnosmetoder	Analys
Kamphuisen 1999 [28]	Fall-kontroll	Patienter med DVT i Leiden Thrombophilia Study (474) Friska köns- och ålders- matchade kontroller (474)	Fibrinogen, F VIII >1,5 IE/mL (enstegs clotmetod), C-reaktivt protein

Tabell 5 Högt TAFI som riskfaktor för VTE.

Författare År	Design	Pat.population, diagnosmetoder	Analys
van Tilburg 2000 [64]	Fall-kontroll	Patienter med DVT i Leiden Thrombophilia Study (474) Friska köns- och ålders- matchade kontroller (474)	TAFI

Resultat OR (95% KI)	Kommentar
2,2 (1,5; 3,2) justerat för kön, ålder, p-piller; F VIII, fibrinogen, homocystein	90:e percentilen 1,21 IE/mL

Resultat OR (95% KI)	Kommentar
Univariat och multivariat 4,3 (1,7; 10,5)	Se även hög F VIII som riskfaktor

Resultat OR (95% KI)	Kommentar
14-9%, 1,7 (1,1; 2,5)	

Tabell 6 Metaanalys av hyperhomocysteinemi som riskfaktor för VTE.

Författare År	Design	Pat.population, diagnosmetoder	Analys
den Heijer 1998 [17]	10 fall-kontrollstudier, varav 8 analyseras. Sökning i Medline, engelsk litteratur från 1984–1998	DVT eller LE	Plasma homocystein >95:e percentilen
Ray 1998 [48]	9 fall-kontrollstudier Sökning i Medline, översiktsartiklar, engelsk litteratur från 1980–1997	VTE	Faste-homocystein i plasma, serum eller helblod >2 SD eller >95:e percentilen

Statistisk metod	Resultat OR (95% KI)	Kommentar
Mantel-Haenszel	Poolad OR 2,5 (1,8; 3,5)	Bara första DVT-insjuknandet
Random effects model (DerSimonian and Laird), homogenitetstest (Breslow & Day)	Poolad OR 2,95 (2,08; 4,17) Pat >60 år: 4,37 (1,94; 9,84)	Skiljer inte på första VTE och recidiv. Studie med inälvstromboser ingår

Tabell 7 Hyperhomocysteinemi som riskfaktor för VTE, enskilda studier efter metaanalysen.

Författare År	Design	Pat.population, diagnosmetoder	Analys
Bozic 2000 [10]	Fall-kontroll	Objektivt verifierad VTE, ålder <60 (157) Friska kontroller (138)	Plasma homocystein
De Stefano 1999 [15]	Fall-kontroll	Minst en objektivt verifierad DVT (111) Friska kontroller (121)	Plasma homocystein >2 SD, FV Leiden, protrombin G20210A
Fujimura 2000 [22]	Fall-kontroll	Japanska pat med DVT (72) Friska kontroller (85)	Plasma homocystein
Koch 1999 [32]	Fall-kontroll	Barn med VTE (60) Friska kontroller (80)	Plasma homocystein >95:e percentilen
Petri 1996 [46]	Prospektiv kohortstudie	SLE-patienter med VTE följda 4,8 år (337)	Plasma homocystein >14,1 mmo/L
Quéré 1998 [47]	Fall-kontroll	Konsekutiva med objektivt verifierad VTE (120) Friska kontroller (120)	Plasma homocystein >95:e percentilen

Resultat OR (95% KI)	Kommentar
2,3 (0,8; 7,0)	
Justerat OR 3,7 (1,1; 12,3)	Interaktion mellan homocysteinemi och F V Leiden resp protrombin G20210A kunde inte bekräftas pga frånvaro av kombinationer hos kontrollerna
≈1,0 (11,6 nmol/mL i båda grupperna)	
22 (2,64; 183)	
1,15 (0,66; 2,00)	Däremot riskfaktor för stroke eller arteriella trombotiska problem
2,43 (1,27; 4,7)	

Tabell 8 Metaanalys av kardiolipinantikroppar och lupusantikoagulans som riskfaktor för VTE.

Författare År	Design	Pat.population, diagnosmetoder	Analys
Wahl 1998 [61]	7 fall-kontrollstudier, sökning i Medline, PASCAL, Cochrane Library, bibliografier 1983–1996 och manuellt i special-tidskrifter jan–jun 1997	Första VTE, objektivt verifierad, utan SLE. Kontrollerna patienter med symtom men där VTE exkluderats (5 studier), friska (1), nested fall-kontroller (1)	a) Kardiolipinantikroppar (6 studier) b) lupusantikoagulans (4 studier)

Tabell 9 F XII-brist som riskfaktor för VTE.

Författare År	Design	Pat.population, diagnosmetoder	Analys
Halbmayer 1994 [25]	Kohort	Friska blodgivare utan (274) eller med (26) hereditet för tromboembolism	F XII
Koster 1994 [33]	Fall-kontroll	Patienter med DVT i Leiden Thrombophilia Study (350) Friska köns- och ålders-matchade kontroller (350)	F XII <57%
Mannhalter 1987 [40]	Fall-kontroll	VTE, objektivt verifierad, med AVK-beh (107) Icke-matchade kontroller (55)	F XII <60%

Statistisk metod	Resultat OR (95% KI)	Kommentar
Random effects model (DerSimonian and Laird), fixed effects model, homogenitetstest (Breslow & Day)	a) Random effects: 1,64 (0,93; 2,89); fixed effects 1,56 (1,10; 2,24) Enbart höga titrar (>98:e percentilen eller 10 SD) 3,21 (1,11; 9,28) med båda modellerna b) 11,1 (3,8; 45,2) med båda modellerna	Heterogenitet pga olika detektionsgränser i kardiolipinantikroppsanalyserna

Resultat OR (95% KI)	Kommentar
1,52 (0,18; 12,9)	OR är en approximation
6–5%, OR 1,2 (0,6; 2,4)	
6,3 (0,8; 50,1)	27% hade enbart ytlig tromboflebit OR är en approximation

Tabell 10 MTHFR TT677 genotyp som riskfaktor för VTE.

Författare År	Design	Pat.population, diagnosmetoder	Analys
Akar 2000 [1]	Fall-kontroll	DVT enligt ultraljud (68) Friska kontroller (66)	MTHFR-homozygoti
Alhenc-Gelas 1999 [3]	Fall-kontroll	VTE, objektivt verifierad, <61 år	MTHFR-homozygoti, F V Leiden, protrombin G20210A
Arruda 1997 [6]	Fall-kontroll	Patienter med trombos (318) varav med VTE (127) Friska icke-matchade kontroller (296)	MTHFR-homozygoti
Cattaneo 1997 [11]	Fall-kontroll	DVT (77) Friska kontroller matchade för kön och ålder (154) OR (KI)	MTHFR-homozygoti
Cattaneo 1999 [12]	Fall-kontroll	Första episoden av DVT (118) Friska kontroller (416)	MTHFR-homozygoti
Fujimura 2000 [22]	Fall-kontroll	Japanska pat med DVT (72) Friska kontroller (85)	MTHFR-homozygoti
Kluijtmans 1998 [31]	Fall-kontroll	Patienter med DVT i Leiden Thrombophilia Study (471) Friska köns- och ålders- matchade kontroller (474)	MTHFR-homozygoti
Koch 1999 [32]	Fall-kontroll	Barn med VTE (141) Friska kontroller (345)	MTHFR-homozygoti
Lin 2000 [38]	Fall-kontroll	Kineser (Taiwan) med VTE (112) Friska kontroller (125)	MTHFR-homozygoti

Resultat OR (95% KI)	Kommentar
1,97 (0,6; 2,7)	Viss interaktion med FV Leiden
1,04 (0,62; 1,72)	Ingen interaktion mellan MTHFR och FV Leiden
2,93 (1,23; 7,0) Efter exklusion av annan trombofili: 2,63	Resterande patienter med arteriell trombos
0,8 (0,4; 2,0)	
1,0 (0,7; 1,2)	Ingen interaktion med protrombin G20210A
2,12 (0,73; 6,16) Tillsammans med annan trombofili: 5,99 (1,56; 22,96)	
1,01 (0,7; 1,5)	Ingen interaktion med FV Leiden
1,02 (0,54; 1,93)	
1,4 (0,5; 4,0)	

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 10 fortsättning

Författare År	Design	Pat.population, diagnosmetoder	Analys
Margaglione 1998 [41]	Fall-kontroll	Patienter med objektivt verifierad DVT (277) Friska kontroller (431)	MTHFR-homozygoti
Quéré 1998 [47]	Fall-kontroll	Konsekutiva med objektivt verifierad DVT (120). Friska kontroller (120)	MTHFR-homozygoti
Rintelen 1999 [52]	Fall-kontroll	Tidigare VTE och heterozygoti för F V Leiden (81) Friska kontroller (77)	MTHFR-homozygoti

Resultat OR (95% KI)	Kommentar
1,6 (1,1; 2,3) Justerat för kön, faktor V Leiden och protrombin G20210A: 1,7 (1,2; 2,6)	
1,12 (0,57; 2,21)	
0,94 (0,37; 2,40)	Ingen interaktion med FV Leiden

Tabell 11 4G/5G-polymorfism i PAI-1 genen som riskfaktor för VTE.

Författare År	Design	Pat.population, diagnosmetoder	Analys
Akar 2000 [2]	Fall-kontrollstudie	Första DVT, verifierade med ultraljud (136), friska (113)	PCR-analys, F V Leiden
Ridker 1997 [50]	Nested fall- kontrollstudie, prospektiv	Physicians' Health Study, 14 916 manliga läkare, 40-84 år. VTE (121), inte VTE, matchat för ålder och rökning (495)	PCR-analys. Uppföljning 8,6 år
Sartori 1998 [53]	Fall-kontrollstudie	Första DVT, objektivt verifierad (70), kontroller matchade för ålder och kön (100)	PCR-analys, PAI-1 aktivitet och antigen, euglobulinlystid
Segui 2000 [57]	Fall-kontrollstudie	DVT (190), friska (152)	PCR-analys, PAI-1 aktivitet och antigen, protein C och S, F V Leiden, protrombin G20210A, antitrombin
Stegnar 1998 [60]	Fall-kontrollstudie	VTE, objektivt verifierad, <61 år (158), friska (145)	PCR-analys, PAI-1 aktivitet och antigen

Resultat OR (95% KI)	Kommentar
1,8 (0,8; 3,8)	Interaktion med FV Leiden, så att risken ökade vid samtidig 4G-polymorfism
1,12 (0,7; 1,7)	
1,36 (0,59; 3,16)	
0,95 (0,58; 1,55)	Ökar dock risken för DVT hos pat med andra trombofilidefekter
1,56 (0,79; 3,11)	Associerat till PAI-1 nivå, som i sin tur var associerat till VTE

Tabell 12 536C→T transition i TFPI-genen som riskfaktor för VTE.

Författare År	Design	Pat.population, diagnosmetoder	Analys
González-Conejero 2000 [23]	Fall-kontrollstudie	DVT, objektivt verifierad (149), matchad frisk kontroll (149)	536C→T, F V Leiden, protrombin G20210A
Hessner 2000 [26]	Fall-kontrollstudie	VTE (257), friska blodgivare (475), samt bärare av F V Leiden med (225) eller utan VTE (150)	536C→T, F V Leiden
Kleesiek 1999 [30]	Fall-kontrollstudie	Tyska blodgivare som haft VTE (7) eller inte (5 120)	536C→T

Resultat OR (95% KI)	Kommentar
0,99 (0,36; 2,71)	Interaktion inte möjlig att bedöma, pga låg frekvens
1,23 (0,20; 7,41)	Ingen interaktion med FV Leiden
9,3 (1,8; 48,6)	Kontrollerna inte matchade. Bara 1/7 DVT-patienter hade polymorfin

Tabell 13 Metaanalys av faktor XIII Val 34 Leu mutation som **skyddsfaktor** för VTE.

Författare År	Design	Pat.population, diagnosmetoder	Analys
Alhenc-Gelas 2000 [4]	5 fall-kontrollstudier, sökmetod inte angiven	VTE (1 340), friska (2 211) kontroller	XIII Val 34 Leu med PCR och restriktions- enzym

Tabell 14 Faktor XIII Val 34 Leu mutation som **skyddsfaktor** för VTE, studie efter metaanalysen.

Författare År	Design	Pat.population, diagnosmetoder	Analys
Margaglione 2000 [42]	Fall-kontroll	VTE, inkl inålvstrombos, armven m m (491), Könsmatchade friska kontroller (1 045)	XIII Val 34 Leu

Tabell 15 Kombination av F V Leiden och protrombin G20210A som riskfaktor för VTE, metaanalys.

Författare År	Design	Pat.population, diagnosmetoder	Analys
Emmerich 2001 [21]	8 fall-kontrollstudier. Ingen litteratursökning	Minst en objektivt verifierad VTE (2 310), varav 52 dubbel- heterozygota och friska kontroller (3 204)	Dubbelheterozygoti

Statistisk metod	Resultat OR (95% KI)	Kommentarer
Ref: Cucherat M et al. Computer Methods Programs Biomed 1997;53:187–90	Leu Val vs Val Val 0,86 (0,74; 0,99) Leu Leu vs Val Val 0,58 (0,41; 0,82)	

	Resultat OR (95% KI)	Kommentarer
	Justerat OR Leu Val vs Val Val 1,0 (0,8; 1,1) Leu Leu vs Val Val 1,3 (0,8; 2,1)	

Statistisk metod	Resultat OR (95% KI)	Kommentarer
Poolad analys	20,0 (11,1; 36,1)	

Tabell 16 Faktor V Leiden-mutation som riskfaktor för recidiv av VTE.

Författare År	Design	Pat.population, diagnosmetoder
De Stefano 1999 [14]	Retrospektiv kohort, 624 pat, 1994–1998	Första VTE. Heterozygota (112), heterozygota för F V Leiden och protrombin G20210A (17), icke bärare (283)
Eichinger 1997 [18]	Prospektiv kohort, multicenter (4), 1992–1996	Objektivt verifierad, idiopatisk VTE Homozygota (3), heterozygota (109), normala (268)
Kearon 1999 [29]	Fall–kontroll baserad på RCT, DB, multicenter (15) 1994–1997	Första DVT, idiopatisk, objektivt verifierad. Enbart patienter randomiserade till 3 mån AVK. Bärare (20), icke bärare (55)
Lindmarker 1999 [39]	Fall–kontroll baserad på RCT, öppen, multicenter (16), 1988–1995	Första VTE (DURAC I) resp andra VTE (DURAC II), objektivt verifierad. Heterozygota (118) Icke bärare (338)
Ridker 1995 [49]	Prospektiv kohortstudie	Första VTE, objektivt verifierad (Physician's Health Study). Bärare (14), icke bärare (63)
Rintelen 1996 [51]	Retrospektiv fall–kontroll	VTE, objektivt verifierad. Bärare (21), ålders- och könsmatchade VTE pat, icke bärare (21)
Simioni 1997 [58]	Prospektiv kohort	Första DVT, enligt flebografi Bärare (41), icke bärare (210)

Effektått	Resultat OR (95% KI)	Kommentarer
Symt VTE Flebografi, ultraljud el pletysmografi/lungskint el datortomografi	30–30% 1,1 (0,7; 1,6)	Se även tabell för protrombin G20210A resp. kombinerad defekt
Symt DVT/LE Flebografi el lungskint Uppföljning 24 mån efter avslutad sekundärprofylax	Homozygota + heterozygota vs, normala 12,4–10,6%, OR 1,3 (0,7; 2,4)	
Symt DVT/LE ultraljud, ev flebografi/ lungskint, ev pulmonalisangio Uppföljning 10 mån	15–25% Hazard ratio 0,5 (0,1; 1,8)	
Symt DVT/LE flebografi, lungskint Uppföljning 4 år	17,8–17,6% 1,3 (0,7; 2,5)	
Symt DVT/LE flebografi el ultraljud, lungskint el angio	29–11% OR 4,1 (1,0; 15)	Liten studie
Symt VTE Flebografi, ultraljud, skint	25–24% OR 1,1 (0,2; 6,2)	
Symt DVT/LE flebografi el ultraljud, lungskint el angio Uppföljning 4 år	39,7–18,3% OR 2,4 (1,3; 4,5)	

Tabell 17 Protrombin G20210A-mutation som riskfaktor för recidiv av VTE.

Författare År	Design	Pat.population, diagnosmetoder
De Stefano 2001 [16]	Retrospektiv kohort, 624 pat, 1994–1998	Första VTE. Heterozygota för protrombin G20210A (52), icke bärare (283)
Eichinger 1999 [20]	Prospektiv kohort, 492 pat, multicenter (4), 1992–1996	Objektivt verifierad, idiopatisk VTE heterozygota (42), normala (450)
Lindmarker 1999 [39]	Fall-kontroll baserad på RCT, öppen, multicenter (16), 1988–1995	Första VTE (DURAC I), objektivt verifierad. Bärare (129) Icke bärare (338)

Tabell 18 Nedsatt fibrinolys som riskfaktor för recidiv av VTE.

Författare År	Design	Pat.population, diagnosmetoder
Crowther 2001 [13]	Kohort, baserad på 4 prospektiva studier, 1990–1996	VTE, objektivt verifierad med (41) eller utan (262) recidiv under ≤3 års uppföljning
Schulman 1996 [55]	Fall-kontroll baserad på RCT, öppen, multicenter (16), 1988–1994	Första VTE (DURAC I) resp andra VTE (DURAC II), objektivt verifierad, med (177) eller utan (814) recidiv under 3–6 år

Effektmått	Resultat OR (95% KI)	Kommentar
Symt VTE Flebografi, ultraljud el pletysmografi/lungskint el datortomo	1,3 (0,7; 2,3)	
Symt DVT/LE Flebografi el lungskint Uppföljning 24 mån efter avslutad sekundärprofylax	7–12% OR 0,7 (0,2; 2,1)	
Symt DVT/LE flebografi, lungskint Uppföljning 4 år	0,9 (0,2; 2,9)	

Effektmått	Resultat OR (95% KI)	Kommentar
t-PA antigen, PAI-1 aktivitet och euglobulin lystid (alla före och efter venös stas)	Ingen systematisk skillnad	
t-PA antigen före och efter venös stas >10 ng/mL, PAI-1 aktivitet >30 AU/mL	t-PA före stas: 1,83 (1,31; 2,55) efter justering för ålder inte signifikant; efter stas inte signifikant; PAI-1 1,37 (0,88; 2,12)	

Tabell 19 Hög faktor VIII-nivå som riskfaktor för recidiv av VTE.

Författare År	Design	Pat.population, diagnosmetoder
Kyrle 2000 [37]	Kohort, prospektiv, 1 259 pat enrollerade 1992–1999	Första VTE, ingen annan biokemisk defekt eller cancer. F VIII >90:e percentilen (36) eller lägre (324)

Tabell 20 Hyperhomocysteinemi som riskfaktor för recidiv av VTE.

Författare År	Design	Pat.population, diagnosmetoder
Eichinger 1998 [19]	Fall-kontroll Prospektiv kohortstudie	Objektivt verifierad, idiopatisk VTE Plasma homocystein >95:e percentilen (66) Normal nivå (198)

Effektmått	Resultat OR (95% KI)	Kommentar
Symt VTE flebografi, lungskint följda i medeltal 30 mån efter avslutad AVK-behandling	Univariat 6,6 (2,4; 18,4) Multivariat 11,4 (3,1; 42,5) (justerat för kön, ålder, F V mutation, protrombin G20210A, längd av AVK-beh)	Faktor VIII med enstegs clotmetod. 90:e percentilen 2,34 IE/mL

Effektmått	Resultat OR (95% KI)	Kommentar
Symt DVT/LE Flebografi el lungskint Uppföljning 24 mån efter avslutad sekundärprofylax	18,2–8,1% RR 2,7 (1,3; 5,8)	

Tabell 21 Kardiolipinantikroppar/lupusantikoagulans som riskfaktor för recidiv av VTE.

Författare År	Design	Pat.population, diagnosmetoder
Kearon 1999 [29]	Fall-kontroll baserad på RCT, DB, multicenter (15) 1994–1997	Första DVT, idiopatisk, objektivt verifierad. Enbart pat randomiserade till 3 mån AVK. Kardiolipinantikroppar förhöjda eller lupusantikoagulans pos vid 3 mån (3 resp 3) negativa (3 resp 3)
Schulman 1998 [56]	Fall-kontroll baserad på två RCT, öppen, multicenter (16), 1988–1995	Första VTE (DURAC I) resp andra VTE (DURAC II), objektivt verifierad. Enbart pat randomiserade till 6 mån AVK. Kardiolipinantikroppar vid 6 mån >2 SD (68 resp 15) negativa (344 resp 90)

Tabell 22 Kombination av faktor V Leiden och protrombin G20210A-mutation som riskfaktor för recidiv av VTE.

Författare År	Design	Pat.population, diagnosmetoder
De Stefano 1999 [14]	Retrospektiv kohort, 624 pat, 1994–1998	Första VTE. Heterozygota för protrombin G20210A och F V Leiden (11), icke bärare (283)

Effektmått	Resultat OR (95% KI)	Kommentar
Symt DVT/LE ultraljud, ev flebografi/ lungskint, ev pulmonalis- angio Uppföljning 10 mån	67–19% för båda analyserna (olika pat), RR 3,5	
a) dödlighet b) symt DVT/LE flebografi, lungskint Uppföljning 4 år	a) Första VTE 15–6% 1,8 (0,9; 3,6) b) Första VTE 29–14%, 2,1 (1,3; 3,3) Andra VTE 22–20%	Få patienter i studien med andra VTE-insjuknandet

Effektmått	Resultat OR (95% KI)	Kommentar
Symt VTE Flebografi, ultraljud el pletysmografi/lungskint el datortomografi	65–30% 2,7 (1,4; 5,0)	

Referenser

1. Akar N, Akar E, Akcay R, et al. Effect of methylenetetrahydrofolate reductase 677 C-T, 1298 A-C, and 1317 T-C on factor V 1691 mutation in Turkish deep vein thrombosis patients. *Thromb Res* 2000;97:163-7.
2. Akar N, Yilmaz E, Akar E, et al. Effect of plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism in Turkish deep vein thrombotic patients with and without FV1691 G-A. *Thromb Res* 2000;97:227-30.
3. Alhenc-Gelas M, Arnaud E, Nicaud V, et al. Venous thromboembolic disease and the prothrombin, methylene tetrahydrofolate reductase and factor V genes. *Thromb Haemost* 1999;81:506-10.
4. Alhenc-Gelas M, Reny JL, Aubry ML, et al. The FXIII Val 34 Leu mutation and the risk of venous thrombosis. *Thromb Haemost* 2000;84:1117-8.
5. Amini-Nekoo A, Futers TS, Moia M, et al. Analysis of the tissue factor pathway inhibitor gene and antigen levels in relation to venous thrombosis. *Br J Haematol* 2001;113:537-43.
6. Arruda VR, von Zuben PM, Chiapparini LC, et al. The mutation Ala677→Val in the methylene tetrahydrofolate reductase gene: a risk factor for arterial disease and venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1997;77:818-21.
7. Baglin T. Thrombophilia testing: what do we think the tests mean and what should we do with the results? *J Clin Pathol* 2000;53:167-70.
8. Bauer KA. The thrombophilias: well-defined risk factors with uncertain therapeutic implications. *Ann Intern Med* 2001;135:367-73.
9. Bloemenkamp KW, Helmerhorst FM, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP. Venous thrombosis, oral contraceptives and high factor VIII levels. *Thromb Haemost* 1999;82:1024-7.
10. Bozic M, Stegnar M, Fermo I, et al. Mild hyperhomocysteinemia and fibrinolytic factors in patients with history of venous thromboembolism. *Thromb Res* 2000;100:271-8.
11. Cattaneo M, Tsai MY, Bucciarelli P, et al. A common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene (C677T) increases the risk for deep-vein thrombosis in patients with mutant factor V (factor V:Q506). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1662-6.
12. Cattaneo M, Chantarangkul V, Taioli E, et al. The G20210A mutation of the prothrombin gene in patients with previous first episodes of deep-vein thrombosis: prevalence and association with factor V G1691A, methylenetetrahydrofolate reductase C677T and plasma prothrombin levels. *Thromb Res* 1999;93:1-8.
13. Crowther MA, Roberts J, Roberts R, et al. Fibrinolytic variables in patients with recurrent venous thrombosis: a prospective cohort study. *Thromb Haemost* 2001;85:390-4.
14. 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.
15. De Stefano V, Zappacosta B, Persichilli S, et al. Prevalence of mild hyperhomocysteinaemia and association with thrombophilic genotypes (factor V Leiden and prothrombin G20210A) in Italian patients with venous thromboembolic disease. *Br J Haematol* 1999;106:564-8.
16. De Stefano V, Martinelli I, Mannucci PM, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism among heterozygous carriers of the G20210A prothrombin gene mutation. *Br J Haematol* 2001;113:630-5.
17. den Heijer M, Rosendaal FR, Blom HJ, et al. Hyperhomocysteinemia and venous thrombosis: a meta-analysis. *Thromb Haemost* 1998;80:874-7.
18. Eichinger S, Pabinger I, Stümpflen A, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with and without factor V Leiden. *Thromb Haemost* 1997;77:624-8.
19. Eichinger S, Stümpflen A, Hirschl M, et al. Hyperhomocysteinemia is a risk factor of recurrent venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1998;80:566-9.
20. Eichinger S, Minar E, Hirschl M, et al. The risk of early recurrent venous thromboembolism after oral anticoagulant therapy in patients with the G20210A transition in the prothrombin gene. *Thromb Haemost* 1999;81:14-7.
21. Emmerich J, Rosendaal FR, Cattaneo M, et al. Combined effect of factor V Leiden and prothrombin 20210A on the risk of venous thromboembolism – pooled analysis of 8 case-control studies including 2310 cases and 3204 controls. Study Group for Pooled-Analysis in Venous Thromboembolism. *Thromb Haemost* 2001;86:809-16.
22. Fujimura H, Kawasaki T, Sakata T, et al. Common C677T polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene increases the risk for deep vein thrombosis in patients with predisposition of thrombophilia. *Thromb Res* 2000;98:1-8.
23. González-Conejero R, Lozano ML, Corral J, et al. The TFPI 536C→T mutation is not associated with increased risk for venous or arterial thrombosis. *Thromb Haemost* 2000;83:787-8.
24. Greaves M, Baglin T. Laboratory testing for heritable thrombophilia: impact on clinical management of thrombotic disease annotation. *Br J Haematol* 2000;109:699-703.
25. Halbmayer WM, Haushofer A, Schon R, et al. The prevalence of moderate and severe FXII (Hageman factor) deficiency among the normal population: evaluation of the incidence of FXII deficiency among 300 healthy blood donors. *Thromb Haemost* 1994;71:68-72.
26. Hessner MJ, Luhm RA. The C536T transition in the tissue factor pathway inhibitor (TFPI) gene does not contribute to risk of venous thrombosis among carriers of factor V Leiden. *Thromb Haemost* 2000;84:724-5.

27. Iacoviello L, Burzotta F, Di Castelnuovo A, et al. The 4G/5G polymorphism of PAI-1 promoter gene and the risk of myocardial infarction: a metaanalysis. *Thromb Haemost* 1998; 80:1029-30.
28. Kamphuisen PW, Eikenboom JC, Vos HL, et al. Increased levels of factor VIII and fibrinogen in patients with venous thrombosis are not caused by acute phase reactions. *Thromb Haemost* 1999;81: 680-3.
29. Kearon C, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of three months of anti-coagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999; 340:901-7.
30. Kleesiek K, Schmidt M, Gotting C, et al. The 536C→T transition in the human tissue factor pathway inhibitor (TFPI) gene is statistically associated with a higher risk for venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1999;82:1-5.
31. Kluijtmans LA, den Heijer M, Reitsma PH, et al. Thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase and factor V Leiden in the risk of deep-vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1998;79:254-8.
32. Koch HG, Nabel P, Junker R, et al. The 677T genotype of the common MTHFR thermolabile variant and fasting homocysteine in childhood venous thrombosis. *Eur J Pediatr* 1999;158 Suppl 3:S113-6.
33. Koster T, Rosendaal FR, Briet E, Vandenbroucke JP. John Hageman's factor and deep-vein thrombosis: Leiden thrombophilia Study. *Br J Haematol* 1994;87: 422-4.
34. 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.
35. 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.
36. Kraaijenhagen RA, Hoppener MR, Levi M, et al. Beta-blockade decreases factor VIIIc levels in patients with venous thromboembolism and high levels of factor VIIIc. *Thromb Haemost* 2001;86:Abstract OC846.
37. 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.
38. Lin JS, Shen MC, Tsai W, Lin B. The prevalence of C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene and its association with venous thrombophilia in Taiwanese Chinese. *Thromb Res* 2000;97:89-94.
39. 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.
40. Mannhalter C, Fischer M, Hopmeier P, Deutsch E. Factor XII activity and antigen concentrations in patients suffering from recurrent thrombosis. *Fibrinolysis* 1987;1: 259-63.

41. Margaglione M, D'Andrea G, d'Addetta M, et al. The methylenetetrahydrofolate reductase TT677 genotype is associated with venous thrombosis independently of the coexistence of the FV Leiden and the prothrombin A20210 mutation. *Thromb Haemost* 1998;79: 907-11.
42. Margaglione M, Bossone A, Brancaccio V, et al. Factor XIII Val34Leu polymorphism and risk of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 2000;84: 1118-9.
43. 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.
44. Middeldorp S, Meinardi JR, Koopman MM, et al. A prospective study of asymptomatic carriers of the factor V Leiden mutation to determine the incidence of venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2001;135:322-7.
45. O'Donnell J, Mumford AD, Manning RA, Laffan M. Elevation of FVIII: C in venous thromboembolism is persistent and independent of the acute phase response. *Thromb Haemost* 2000; 83:10-3.
46. Petri M, Roubenoff R, Dallal GE, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for atherothrombotic events in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1996;348:1120-4.
47. Quéré I, Chassé JF, Dupuy E, et al. [Homocysteine, 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase and deep venous thrombosis. Survey of 120 patients in internal medicine]. *Rev Med Interne* 1998; 19:29-33.
48. Ray JG. Meta-analysis of hyperhomocysteinemia as a risk factor for venous thromboembolic disease. *Arch Intern Med* 1998;158:2101-6.
49. Ridker PM, Miletich JP, Stampfer MJ, et al. Factor V Leiden and risks of recurrent idiopathic venous thromboembolism. *Circulation* 1995;92:2800-2.
50. Ridker PM, Hennekens CH, Lindpaintner K, et al. Arterial and venous thrombosis is not associated with the 4G/5G polymorphism in the promoter of the plasminogen activator inhibitor gene in a large cohort of US men. *Circulation* 1997;95:59-62.
51. Rintelen C, Pabinger I, Knobl P, et al. Probability of recurrence of thrombosis in patients with and without factor V Leiden. *Thromb Haemost* 1996;75:229-32.
52. Rintelen C, Mannhalter C, Lechner K, et al. No evidence for an increased risk of venous thrombosis in patients with factor V Leiden by the homozygous 677 C to T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1999;10:101-5.
53. Sartori MT, Wiman B, Vettore S, et al. 4G/5G polymorphism of PAI-1 gene promoter and fibrinolytic capacity in patients with deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1998;80:956-60.
54. Schnyder G, Roffi M, Pin R, et al. Decreased rate of coronary restenosis after lowering of plasma homocysteine levels. *N Engl J Med* 2001;345:1593-600.

55. Schulman S, Wiman B. The significance of hypofibrinolysis for the risk of recurrence of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation (DURAC) Trial Study Group. *Thromb Haemost* 1996;75:607-11.
56. 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.
57. Segui R, Estelles A, Mira Y, et al. PAI-1 promoter 4G/5G genotype as an additional risk factor for venous thrombosis in subjects with genetic thrombophilic defects. *Br J Haematol* 2000;111:122-8.
58. 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.
59. Simioni P, Sanson BJ, Prandoni P, et al. Incidence of venous thromboembolism in families with inherited thrombophilia. *Thromb Haemost* 1999;81:198-202.
60. Stegnar M, Uhrin P, Peternel P, et al. The 4G/5G sequence polymorphism in the promoter of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene: relationship to plasma PAI-1 level in venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1998;79:975-9.
61. Wahl DG, Guillemin F, de Maistre E, et al. Meta-analysis of the risk of venous thrombosis in individuals with antiphospholipid antibodies without underlying autoimmune disease or previous thrombosis. *Lupus* 1998;7:15-22.
62. 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.
63. 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.
64. van Tilburg NH, Rosendaal FR, Bertina RM. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and the risk for deep vein thrombosis. *Blood* 2000;95:2855-9.