

Venøs tromboembolisme (VTE)

– noen aktuelle vurderinger i allmennpraksis

Disponerende faktorer og risikosituasjoner for VTE

- Alder
- Kirurgi, traume/frakturer av ekstremiteter
- Immobilisering, spesielt kombinert med akutt fase reaksjoner som ved hjerteinfarkt, hjerneslag, infeksjoner
- p-piller, østrogen substitusjon
- graviditet
- varicær
- overvekt
- polycytemi, trombocytose
- inflammatorisk tarmsykdom
- nefrotisk syndrom



Eva Marie Jacobsen
Cand.med. Oslo 1984
arbeidet ved med.avd.
Telemark Sentralsjukehus, Hedmark
Centralsykehus,
Ullevål sykehus,
spesialist i Indremedisin 1995,
forskningsstipendiat
Hematologisk forskningslab. Ullevål
1995–99, Kst. overlege hematol.avd.
Ullevål 1999–2000
Seksjonsoverlege
hematol.polikl.
Ullevål 2000 – d.d.

UTREDNING VED VENØS TROMBOEMBOLISME

«Klassisk» familiær trombofili, inhibitor mangler:
Familiær mangel på de naturlige hemmerne av blodkoagulasjonen: antitrombin (AT), protein C (PC) og protein S (PS) (se figur), gir økt risiko for venøse tromboser. Det er så langt ikke sikre holdepunkter for at disse manglene gir økt risiko for arterielle tromboser (hjerteinfarkt, hjernehjerteinfarkt). Derimot er det nå vist at familiær trombofili er assosiert med høyere forekomst av residiverende aborter og/eller intrauterin fosterdød. Patogenesen antas å ha sammenheng med trombotiske komplikasjoner i placentakretsløpet.

1. AT mangel. Sjeldent, prevalens ca. 1/5000. AT mangel er en sterk risikofaktor for VTE. Gravide kvinner med AT mangel har spesielt høy risiko for trombotiske komplikasjoner. En kvinne med familiær AT mangel skal derfor ha tromboseprofylakse med lavmolekylært heparin (LMW heparin) gjennom hele svangerskapet, selv om hun ikke har hatt trombose tidligere. AT kan også bli nedsatt ved DIC, leversykdom og ved akutt trombose.
2. PC mangel. Prevalens ca. 1/350. Moderat høy risiko for VTE. PC er ellers nedsatt under Marevan behandling.

3. PS mangel. Prevalens ca 1/300 (usikkert). Moderat høy risiko for VTE. Selv om man ikke har arvelig PS mangel, vil PS være nedsatt under graviditet, på p-piller eller østrogensubstitusjon og under Marevan behandling. Man kan også se lave verdier ved maligne sykdommer og infeksjoner.

Mutasjoner i koagulasjonsfaktorer:

1. Faktor V Leiden er en punktmutasjon i genet som koder for koagulasjonsfaktor V. Denne mutasjonen ble første gang påvist i 1994. Mutasjonen medfører at aminosyre 506 i faktor V proteinet byttes ut (Arg506 erstattes med Gln). Under den fysiologiske reguleringen av koagulasjonen inaktivert faktor V (og faktor VIII) av aktivert protein C (APC). APC inaktiverer faktor V ved flere spaltninger av proteinet, en av disse spaltningene er ved Arg506. Ved faktor V Leiden mutasjonen skjer denne

Familiær trombofili

- Antitrombin mangel
- Protein C mangel
- Protein S mangel
- Faktor V Leiden (APC-resistens)
- Protrombingen mutasjon

spaltingen mye langsmmere enn ellers, dvs. mindre effektiv inaktivering. Dette fenomenet kan påvises ved koagulasjonstesting og måles da som APC-resistens. Selve mutasjonen kan påvises ved gentest med PCR metodologi. Faktor V Leiden finnes nesten bare hos den kaukasiske rase, dvs. europeere og hvite nordamerikanere, hvor den forekommer hos 2–10%. Prevalensen er høyest i Nord-Europa; i Skåne er det beskrevet en forekomst på 10–15%, i Oslo har 8% av blodgiverne denne mutasjonen. Blant uselekterte pasienter med 1. gangs DVT eller LE finner man at den er tilstede hos 20–40%, og ser man på pasienter fra familier med trombofili er forekomsten enda høyere. Det er imidlertid en mild risikofaktor for trombose, selv om den er hyppig. Risikoene for VTE øker anslagsvis 3–4 ganger.

- En mutasjon i genet for protrombin (koagulasjonsfaktor II) ble påvist i 1996. Den er vist å være en mild risikofaktor for VTE, anslagsvis 2–3 gangers risikoøkning. På samme måte som for faktor V Leiden, forekommer denne mutasjonen nesten bare hos europeere og hvite amerikanere. I Norge er prevalensen ca 1%. Denne mutasjonen er assosiert med høyere nivå av protrombin i blodet.

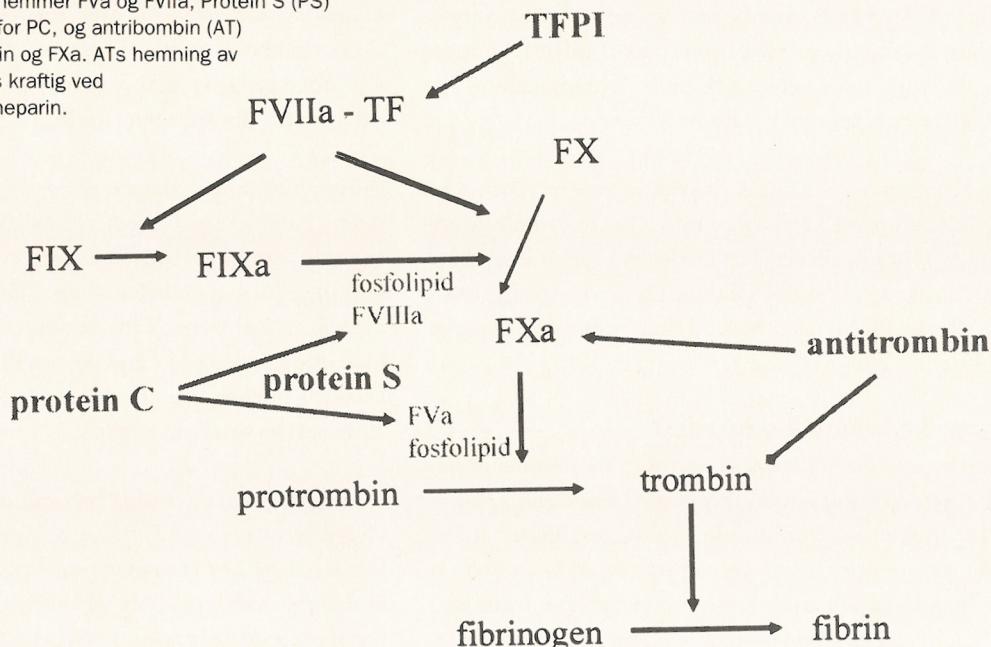
Ved vurdering av en pasient som har hatt en venøs trombose tidligere, er det viktig å være oppmerksom på at heterozygot faktor V Leiden eller protrombingen mutasjon, ikke gir høyere risiko for ny trombose enn det andre pasienter med gjennomgått trombose har. Behandlingstiden blir derfor den samme selv om pasienten har en av disse mutasjonene i heterozygot form. Hvis en pasient er heterozygot for begge mutasjonene, ser det imidlertid ut til at pasienten har høyere residivrisiko, og det er derfor aktuelt å fortsette antikoagulasjonsbehandling lengre (kanskje livslangt).

Pasienter som har inhibitor mangel, har derimot økt risiko for ny trombose. Pasienter med AT mangel skal ha livslang antikoagulasjonsbehandling etter sin første venøse trombose. For pasienter med familiær mangel på protein C eller protein S skal det gjøres en individuell vurdering på behandlingslengden.

Selv om man nå kan påvise en eller flere av disse forandringerne eller manglene hos et flertall av pasienter med familiær VTE, så finner man ikke slik årsak hos alle familiene. Dessuten er det stor forskjell på hvor stor «gjennomslagskraft» de har, dvs. hvor mange familiemed-

Forenklet oversikt over koagulasjonssystemet

Koagulasjonskaskaden starter under fysiologiske forhold med at tissue factor (TF, vefs faktor) eksponeres til blodsirkulasjonen og inngår et kompleks med koagulasjonsfaktor VII/aktivert koagulasjonsfaktor VII (FVII/FVIIa). Dette komplekset aktiverer FIX og FX, og FXa spalter protrombin til trombin som igjen spalter fibrinogen til fibrin. Aktiveringene av FX og protrombin er sentrale i dette systemet. Disse reaksjonene skjer på negativt ladet fosfolipidoverflate. En slik overflate finnes på aktiverte trombyetter. Koagulasjonssystemet balanseres av koagulasjonsinhibitorene: tissue factor pathway inhibitor (TFPI) som hemmer VIIa-TF komplekset, Protein C (PC) som hemmer FVa og FVIIa, Protein S (PS) som er en kofaktor for PC, og antitrombin (AT) som hemmer trombin og FXa. ATs hemning av trombin potensieres kraftig ved tilstedeværelse av heparin.



lemmer med trombofilifaktor som faktisk får trombose. Man må derfor regne med at det er flere faktorer vi ikke kjenner ennå som innvirket på tromboserisikoen hos affiserne familier og hos den enkelte.

Ervervet trombofili

I motsetning til de arvelige trombofiliene som er omtalt ovenfor, er tilstedsvarelsen av **antifosfolipid antistoff** assosiert med både arterielle og venøse tromboser. Dessuten er de forbundet med høyere forekomst av svangerskapskomplikasjoner (residiverende aborter og intrauterin fosterdød). Dette er en heterogen gruppe av *ervervete* antistoff som påvises ved koagulasjonstester (***lupus antikoagulant***) eller ved mikrotiterplate-tester (ELISA tester). ELISA testene som hyppigst brukes er **anticardiolipin eller anti β_2 -glycoprotein I antistoff**.

Spesielt ELISA testene kan være svakt positive ved andre tilstander, som malignitet, infeksjoner eller ved visse medikamenter. Positive prøver på fosfolipidantistoff skal derfor alltid konfirmeres med nye prøver etter 8–12 uker. Svakt positive prøver må tolkes med forsiktighet, spesielt gjelder dette cardiolipin antistoff av IgM type.

Pasienter med *lupus antikoagulant* har forlenget koagulasjonstid i fosfolipidavhengige koagulasjonstester, dvs oftest også forlenget APTT (Cephotest). Mange av dem har i tillegg en viss trombocytopeni. Likevel har disse pasientene sjeldent blødningstendens, tvert imot kan de få trombose selv ved samtidig trombocytopeni.

Antifosfolipid antistoff er spesielt hyppig hos pasienter med SLE, ca 40% av SLE pasientene har positive tester på fosfolipidantistoff (derav navnet *lupus antikoagulant*). Omtrent halvparten av pasientene med antifosfolipid antistoff har imidlertid *ingen* tegn til bindevevssykdom.

I flere prospektive studier er det vist at pasienter med antifosfolipid antistoff har høyere risiko for ny trombose enn andre trombosepasienter. Det vil derfor være indisert å forlenge antikoagulasjonsbehandling. Ved alvorlig trombose eller residiv av trombose vil man vurdere livslang behandling.

Hjem skal trombofili utredes?

Pasienter som får VTE må vurderes ut fra familiehistorie, personlig sykehistorie (inkludert forekomst av risikofaktorer for trombose) og utløsende situasjoner. Trombofiliutredning er spesielt aktuelt hos yngre (< 50–60 år), ved trombose uten kjent utløsende årsak (såkalt spontan trombose), ved residiverende tromboser, og ved familiær trombosetendens.

Denne utredningen er i hovedsak aktuell ved *venøs* trombose. Et unntak er prøvene på antifosfolipid antistoff (lupus antikoagulant og cardiolipin antistoff) som også bør rekviseres på yngre (< 50 år) med arteriell trombose (hjerteinfarkt, hjerneslag, TIA); spesielt hvor det ikke er andre, kjente risikofaktorer som hypertensjon og/eller hyperkolesterolemi. Testing på fosfolipidantistoff kan også være aktuelt hos pasienter med SLE, ved trombocytopeni, og ved forlenget APTT (Cephotest) av ukjent årsak.

Det har lenge vært kjent at pasienter med antifosfolipid antistoff har en økt forekomst av svangerskapskomplikasjoner. De siste årene er det imidlertid vist at også de familiære trombofiliene er forbundet med økt risiko for habituell abort (≥ 3 spontanaborter) eller intrauterin fosterdød (2. eller 3. trimester). Kvinner med slike komplikasjoner bør derfor også trombofili utredes.

Personer som selv ikke har hatt kliniske symptomer kan være aktuelle å utredet hvis det er kjent familiær trombofili, dvs. at førstegradsslektinger har hatt trombose og fått påvist inhibitor mangel eller mutasjon. Spesielt er dette aktuelt før forskrivning av p-piller eller østrogen (se senere) og før kirurgi. Rutinemessig screening av alle kvinner før oppstart av p-pillar anbefales derimot ikke.

Når skal man ta prøvene?

Trombofiliutredning kan enten gjøres når diagnosen VTE stilles, etter innstilling på Marevan eller etter avsluttet behandling. Prøvetaking når diagnosen stilles, forutsetter at prøvene blir tatt før pasienten har fått behandling. Dette kan ofte være vanskelig å få gjennomført i en travel mottakelsessituasjon. Noen prøver kan dessuten påvirkes ved akutt trombose, typisk er nedsatt antitrombin. Hepariner vil kunne gi falskt positive tester på *lupus antikoagulant*, evt. nedsettet antitrombin ytterligere.

Prøvetaking når pasienten er innstilt på Marevan er ofte bedre. Pasienten er i stabil fase, og de fleste trombofiliprøvene lar seg vurdere. Unntaket er PC og PS som begge blir lave under warfarin behandling. Man kan eventuelt vente med disse to prøvene til etter avsluttet behandling. Ellers vil man ofte kunne få en mistanke om PC/PS mangel ved prøvetaking i denne fasen fordi verdiene sjeldent er lavere enn 50% ved ren warfarin effekt.

Prøvetaking etter avsluttet behandling gir minst risiko for «falskt positiv» svar. Det kan imidlertid føre til at warfarin blir seponert hos pasienter som burde fått forlenget (evt. livslang) behandling. Ofte vil vi velge å ta trombofiliprøver før oppstart av behandling eller på warfarin behandling og så kontrollere evt. patologiske svar etter seponering. Hvis

man er usikker på om pasienten har en familiær PC/PS mangel og ikke føler det trygt å seponere antikoagulasjonsbehandling, kan man sette pasienten over på behandling med LMW heparin en periode. Man må i så fall vente minst 2–3 uker etter seponering av Marevan før man tar prøver på PC/PS.

Hvordan tas prøvene?

Til de fleste av disse testene sendes avpipetert citratplasma i vanlig post. Unntakene er gentestene (PCR på faktor V Leiden og protrombingen mutasjonen) hvor man må ha EDTA fullblod. Helst bør man sende prøvene i begynnelsen av en uke, så ikke pakken blir liggende uåpnet i romtemperatur gjennom helgen.

PROBLEMSTILLING:

Frisk pasient, nær slektning med trombose

En mann på 40 år kommer på ditt kontor. Han er tidligere stort sett frisk, men det siste året har han vært innom noen ganger for kontroll av BT som har ligget litt høyt. Han forteller at hans søster som er i 30-årene har fått påvist DVT under graviditet. Broren lurer på om han også risikerer å få blodpropp. Når du spør om det har vært flere tilfeller av blodpropp i familien forteller han at hans far fikk hjerteinfarkt 65 år gammel og at en tante på morssiden står på Marevan etter å ha hatt blodpropp i bena to ganger tidligere.

Din pasient vet ikke om at hans søster har fått påvist noen arvelig risikofaktor, men lurer på hvor stor risiko han har og om han burde begynne med Albyl-E for å beskytte seg.

Kommentarer:

Pasienten forteller om to forskjellige typer trombose i familien: arteriell trombose som hans far har hatt, og venøs trombose som hans søster nå har fått, og som en tante har hatt to ganger. Utredning og risikovurdering blir forskjellig avhengig av hvilken type trombose som foreligger i familien. I de aller fleste tilfellene er det forskjellige risikofaktorer for de to typene tromboser. Mens lipidstatus, hypertensjon, dia. mell. og røyking er de viktigste risikofaktorene for arteriell trombose, er disse faktorene i hovedsak ikke risikofaktorer for venøs trombose.

Acetylsalisylsyre har en sentral rolle i profylakse mot arteriell sykdom, men har nærmest ingen plass i profylakse eller behandling av venøs tromboembolisme. Hos denne pasienten med lett hypertensjon og far med koronarsykdom kan det være aktuelt med lavdose ASA som profylakse mot arteriell sykdom, men profylakse mot VTE vil ikke være en indikasjon.

Når man skal vurdere risiko for venøs trombose hos pasient som ikke selv har hatt trombose, men som har nær slekting med trombose, bør man først forsøke å ta rede på hva som eventuelt er påvist hos slekteningen. Denne slekteningen hadde minst en risikofaktor for VTE, nemlig graviditeten. Hvis søsteren i tillegg har fått påvist f.eks. APC-resistens, så må man anta at din pasients risiko for venøs trombose vil avhenge av om han har APC-resistens som sin søster. Hvis han ikke har det, og det ikke er påvist andre risikofaktorer i familien, behøver man ikke gå videre med utredning av ham. Hvis søsteren er utredet, men med normale funn, kan man ikke sikkert konkludere om din pasients risiko. Det er ikke indisert med spesielle tiltak, men han har tross alt en søster og en tante med VTE, slik at han bør informeres om symptomer på VTE og ta rask kontakt med lege hvis slike symptomer skulle oppstå. Hvis man finner at både søsteren og din pasient (evt. også mor og hennes søster) har positive trombofiliprøver, må man anta at han kan ha en økt risiko for venøs trombose. Medikamentell profylakse er aktuelt ved kirurgi.

PROBLEMSTILLING: Forskrivning av p-piller

En ung jente kommer for å få p-piller. Hun er tidligere frisk, bruker ingen medikamenter. På forespørsel tror hun imidlertid at mor hadde en blodpropp da hun gikk gravid med henne. Hun vet ikke om flere i familien som har hatt blodpropp.

Kommentarer:

Først og fremst bør man få klarhet i om mor har hatt venøs tromboembolisme. Trombose hos nær slekting kan være en kontraindikasjon for p-piller. Hvis man får bekreftet mors trombose, bør man imidlertid undersøke om mor har fått påvist noen arvelig trombofili. Hvis ikke mor er undersøkt på trombofili, bør det gjøres. Hvis man da finner en disponerende faktor hos mor, f.eks. APC-resistens, vil datterens risiko kunne antas å ha sammenheng med om hun har samme risikofaktor. Hvis man ikke påviser noen trombofili hos datteren, må man anta at det er forsvarlig at datteren bruker p-piller. Hvis man verken finner arvelig trombofili hos mor eller datter, kan man ikke helt få «frikjent» datteren. Vurderingen vil imidlertid kunne variere avhengig av om mor f.eks. fikk trombose under svangerskap i ung alder eller fikk en postoperativ trombose som 50-åring.

De samme vurderingene gjelder ved forskrivning av østrogen substitusjon. Det er vist at østrogen substitusjon øker risikoen for venøs trombose i samme grad som p-piller (3–4 ganger økt risiko i forhold til kvinner på samme alder som ikke står på p-piller/østrogen).

Man må imidlertid huske på at milde risikofaktorer som faktor V Leiden og protrombingen mutasjonen er relativt hyppig forekommende i befolkningen. Hvis man velger å screene alle som ønsker p-piller, vil man altså få et stort problem med vurderingen av de pasientene hvor verken de selv eller familiemedlemmer har hatt VTE. I ytterste konsekvens må man da finne alternativ prevensjon til ca 10% av kvinnene. I en slik vurdering må man også ta med den økte risikoen for VTE ved evt. ønsket graviditet og/eller abort. Rådet blir derfor å ta en grundig familieanamnese på tromboembolisk sykdom. Der hvor det er VTE i familien, må det gjøres ytterligere utredning.

PROBLEMSTILLING:

Forholdsregler ved Marevan behandling

Halveringstiden for K-vitaminavhengige koagulasjonsfaktorer er opp til 3 dager. Full antikoagulasjonseffekt kommer derfor først etter 5–7 dager, selv om INR verdien evt. er i ønsket nivå tidligere. De K-vitaminavhengige inhibitorene Protein C og Protein S har derimot kort halveringstid. De første dagene av warfarin behandling kan derfor pasienten være hyperkoagulabel hvis han ikke dekkes med heparin/lavmolekylært heparin. Spesielt viktig er dette hvis pasienten har en hereditær Protein C eller Protein S mangel.

Pga de lange halveringstidene bør også dosejustering av Marevan vanligvis skje ut fra endring av *ukedose*. Det vil sjeldent være grunnlag for å justere med mer enn 5–10% av ukedosen. En for kraftig justering eller doseendring ved alle mindre svingninger av INR vil ofte føre til en «jo-jo effekt» hvor det til slutt synes umulig å oppnå stabile INR verdier.

Behandlingsvarighet etter venøs tromboembolisme vil oftest være 6 mnd., men kan være kortere (3 mnd) ved postoperativ trombose uten andre risikofaktorer eller ved leggvennetrombose. Hvis det er residiverende trombose, eller det er påvist permanente risikofaktorer vil behandlingen ofte forlenges til 1–2 år, enkelte ganger til livslang behandling. Ønsket behandlingsnivå ved venøs trombose er INR 2,0–3,0, eventuelt noe høyere de første ukene av behandlingen (INR 2,5–3,5). I spesielle tilfeller, f.eks. residivtrombose under pågående antikoagulasjonsbehandling, kan ønsket INR nivå være høyere.

Effekten av warfarin påvirkes av en rekke faktorer. Pasientene må informeres om at alle endringer i kosthold, alkoholbruk eller medikamentbruk bør diskuteres med behandlerende lege. Pasientene bør ha et regelmessig kosthold uten store endringer i inntaket av (K-vitaminrike) grønnsaker. De bør være måteholdne med alkohol og vite at de skal

unngå bruk av acetylsalisylsyre og NSAIDs, men at de kan bruke paracetamol holdige preparater ved forbigående plager som feber eller smerter. Også paracet kan imidlertid påvirke INR (økt effekt av warfarin) hvis forbruket er høyt.

For høy INR verdi hos en pasient som ikke har pågående blødning, vil kunne tasles med endring av *ukedosen* (INR 3,0 – ca. 4,5) eller ved «utnulling» av warfarin i 1–2 dager før ny INR prøve (INR > 4,5).

PROBLEMSTILLING:

Forholdsregler hos pasient med tidligere trombose

En av dine pasienter, en kvinne på 50 år, har hatt DVT for 7–8 år siden etter en mindre gynekologisk operasjon. Det ble den gang ikke funnet andre disponerende faktorer. Hun skal nå på feriereise til Thailand og har lest i avisene at lange flyreiser kan gi blodpropp og er blitt litt bekymret.

Kommentarer:

Immobilisering, både ved sengeleie, skader eller lange reiser, gir økt risiko for VTE. Ved flyreiser er forholdsreglene først og fremst aktivitet og god hydrering. Hos pasienter med tidligere trombose kan man anbefale bruk av støttestrømper og eventuelt LMW heparin subkutan.

Når er det så aktuelt med LMW heparin ved flyreiser? Pasienter som har hatt VTE tidligere, men som ikke lengre står på antikoagulasjonsbehandling, og som skal på flyreiser på mer enn 6–8 timer, kan eventuelt sette 1 profylaksdose av LMW heparin like før de går ombord i flyet.

Hos pasienter som har blitt utredet i forbindelse med trombose for mange år siden, kan det være aktuelt å supplere tidligere utredning. Pasienter som ble utredet før ca 1995 vil ikke ha blitt testet på APC-resistens/FV Leiden og testing på protrombingen mutasjonen kom først i gang ca 1997/98. Testing på antifosfolipid antistoff er også blitt forbedret siste 10 år.

Kvinner med tidligere VTE skal ikke bruke kombinasjons p-piller og bør i de fleste tilfeller heller ikke få østrogensubstitusjon i forbindelse med klimakteriet. Man har ikke sikre holdepunkter for at minipillen, p-sprøyten (kun gestagen) eller hormonspiral gir økt risiko for venøs tromboembolisme og dette kan derfor brukes.

PROBLEMSTILLING: Profylakse i risikosituasjoner?

Pasienter som avslutter warfarin behandlingen etter f.eks. 6 måneder, må informeres om hvordan de skal forholde seg videre. Først og fremst må de informeres om å kontakte

lege uten opphold ved symptomer på venøs tromboembolisme, dvs. ensidige smerter/hevelse/rubor i en ekstremitet eller akutte brystsmerter eller dyspnoe. De skal også informeres om hvilke situasjoner som kan gi økt risiko for ny trombose, og instrueres om å opplyse om at de har hatt trombose til behandelnde lege ved f.eks. kirurgi eller immobilisering.

Hvilke situasjoner som skal føre til profylakse med medikamenter, vil variere noe avhengig av hvor tromboseutsatt pasienten er. Generelt vil det være LMW heparin i en daglig dose som er aktuelt. ASA gir dårlig beskyttelse mot venøs tromboembolisme og brukes ikke på den indikasjonen. Generelt vil pasienter som fikk sin første trombose i forbindelse med en forbigående risikofaktor som kirurgi eller pillebruk ha lavere risiko for residiv enn pasienter som har hatt trombose uten kjent utløsende faktor. Pasienter med arvelig trombofili eller fosfolipidantistoff vil ha en høyere residivrisiko enn pasienter uten kjent permanent risikofaktor.

Det har vært en del oppmerksomhet rundt evt. trombosefare ved lange (fly-)reiser. Den viktigste profylaksen vil være å drikke rikelig væske, unngå høyt alkoholinntak, gå i midtgangen så mye som mulig og også bevege bena/bruke leggmuskulatur når man sitter i setet. Medikamentell profylakse kan være aktuelt hos pasienter med høy tromboserisiko hvis den stillesittende perioden varer svært lenge, f.eks. ved interkontinentale flyreiser.

Profylakse under svangerskap vil vanligvis være aktuelt hos kvinner som har hatt venøs tromboembolisme. Den høyeste

risikoen foreligger de siste ukene før og de første ukene etter fødselen. Det kan derfor ofte være aktuelt å vente med oppstart av LMW heparin til midtveis i svangerskapet. Finnes man indikasjon for tromboseprophylakse under svangerskapet bør man imidlertid fortsette i 4–6 uker etter fødselen.

Litteratur

1. Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA, Bertina RM, Bochkov NP, Boulyjenkov V, Chandy M, Dahlbäck B, Ginter EK, Miletich JP et al. Inherited thrombophilia: Part 1. [Review] Thromb Haemost 1996;76:651–62.
 2. Lane DA, Mannucci PM, Bauer KA, Bertina RM, Bochkov NP, Boulyjenkov V, Chandy M, Dahlbäck B, Ginter EK, Miletich JP et al. Inherited thrombophilia: Part 2. [Review] Thromb Haemost 1996;76:824–34.
 3. Bauer KA. The thrombophilias: well-defined risk factors with uncertain therapeutic implications. Ann Intern Med 2001;135:367–73.
 4. Bertina RM, Koeleman BPC, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, van der Velden PA, Reitsma PH. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. Nature 1994;369:64–7.
 5. Moland L, Sandset PM. Aktivert protein C-resistens – ein nytt oppdaga arveleg trombofili. Tidsskr Nor Laegeforen 1998;118:3590–5.
 6. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the pro-thrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. Blood 1996;88:3698–703.
 7. Wisløff F, Sletnes KE, Schjetlein R. Fosfolipidantistoffer (lupus antikoagulant og kardiolipinantistoffer). Påvisning og klinisk betydning. Tidsskr Nor Lægeforen 1993;113:2269–72.
 8. Triplett DA. Protean clinical presentation of antiphospholipid-protein antibodies (APA). Thromb Haemost 1995;74:329–37.

<p>UTPOSTEN <i>blad for allmenn- og samfunnsmedisin</i></p> <p>Sjøbergvn. 32 - 2050 Jessheim Tlf. 63 97 32 22 - Fax 63 97 16 25 - E-mail rmtrove@online.no</p> <p>Unn deg et eget eksemplar av UTPOSTEN Det koster kr. 375,- pr år!</p> <p>Jeg ønsker å abonnere på UTPOSTEN:</p> <p>Navn</p> <p>Adresse</p> <p>Poststed</p>	 <p>Nr. 3 - 2002 Årgang 21</p> <p>Blad for allmenn- og samfunnsmedisin</p> <p>Imhoff:</p> <table border="0"> <tr> <td>Landsbygda med helse og alle slags helseforetak</td> <td>x 1</td> </tr> <tr> <td>Salg av landbruksvarer til allmennhet og landbruket</td> <td>x 1</td> </tr> <tr> <td>Café, For Dager Og nærmiljø med en rekke spennende artikler</td> <td>x 1</td> </tr> <tr> <td>Forside</td> <td>x 1</td> </tr> <tr> <td>Arbeidsliv, Helse og Miljø</td> <td>x 1</td> </tr> <tr> <td>Helse og opptak i landet</td> <td>x 1</td> </tr> <tr> <td>Hele landet med helse og miljø</td> <td>x 1</td> </tr> <tr> <td>Bilder og dokumenter om landbruksvarer</td> <td>x 1</td> </tr> <tr> <td>Landbruksvarer oppdaget av helse og miljø</td> <td>x 1</td> </tr> <tr> <td>Merkedager og helse og allmennhetsdager</td> <td>x 12</td> </tr> <tr> <td>Arbeidsliv, helse og allmennhetsdager</td> <td>x 12</td> </tr> <tr> <td>Stigende interesser om allmennhetsdager</td> <td>x 12</td> </tr> <tr> <td>Ny produksjon og behov for landbruksvarer</td> <td>x 10</td> </tr> <tr> <td>Landbruksvarer og helse og allmennhetsdager</td> <td>x 10</td> </tr> <tr> <td>Utvandringspolitikk og allmennhetsdager</td> <td>x 10</td> </tr> <tr> <td>Tidlig spredning</td> <td>x 10</td> </tr> </table>	Landsbygda med helse og alle slags helseforetak	x 1	Salg av landbruksvarer til allmennhet og landbruket	x 1	Café, For Dager Og nærmiljø med en rekke spennende artikler	x 1	Forside	x 1	Arbeidsliv, Helse og Miljø	x 1	Helse og opptak i landet	x 1	Hele landet med helse og miljø	x 1	Bilder og dokumenter om landbruksvarer	x 1	Landbruksvarer oppdaget av helse og miljø	x 1	Merkedager og helse og allmennhetsdager	x 12	Arbeidsliv, helse og allmennhetsdager	x 12	Stigende interesser om allmennhetsdager	x 12	Ny produksjon og behov for landbruksvarer	x 10	Landbruksvarer og helse og allmennhetsdager	x 10	Utvandringspolitikk og allmennhetsdager	x 10	Tidlig spredning	x 10								
Landsbygda med helse og alle slags helseforetak	x 1																																								
Salg av landbruksvarer til allmennhet og landbruket	x 1																																								
Café, For Dager Og nærmiljø med en rekke spennende artikler	x 1																																								
Forside	x 1																																								
Arbeidsliv, Helse og Miljø	x 1																																								
Helse og opptak i landet	x 1																																								
Hele landet med helse og miljø	x 1																																								
Bilder og dokumenter om landbruksvarer	x 1																																								
Landbruksvarer oppdaget av helse og miljø	x 1																																								
Merkedager og helse og allmennhetsdager	x 12																																								
Arbeidsliv, helse og allmennhetsdager	x 12																																								
Stigende interesser om allmennhetsdager	x 12																																								
Ny produksjon og behov for landbruksvarer	x 10																																								
Landbruksvarer og helse og allmennhetsdager	x 10																																								
Utvandringspolitikk og allmennhetsdager	x 10																																								
Utvandringspolitikk og allmennhetsdager	x 10																																								
Utvandringspolitikk og allmennhetsdager	x 10																																								
Utvandringspolitikk og allmennhetsdager	x 10																																								
Utvandringspolitikk og allmennhetsdager	x 10																																								
Tidlig spredning	x 10																																								