

Statusartikel

Ugeskr Læger 2021;183:V06200492

Trombofiliudredning

Anne-Mette Hvas¹, Peter Kampmann² & Mads Nybo³

1) Blodprøver og Biokemi, Aarhus Universitetshospital, 2) Afdeling for Blodsygdomme, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 3) Afdeling for Klinisk Biokemi og Farmakologi, Odense Universitetshospital

Ugeskr Læger 2021;183:V06200492

HOVEDBUDSKABER

- Trombofili er arvelige eller erhvervede ændringer i koagulationen, der øger risikoen for trombose.
- Trombofiliudredning anbefales til patienter under 50 år med uprovokeret eller let provokeret venøs trombose.
- Trombofiliudredning udføres efter ophørt eller pauseret antikoagulansbehandling.

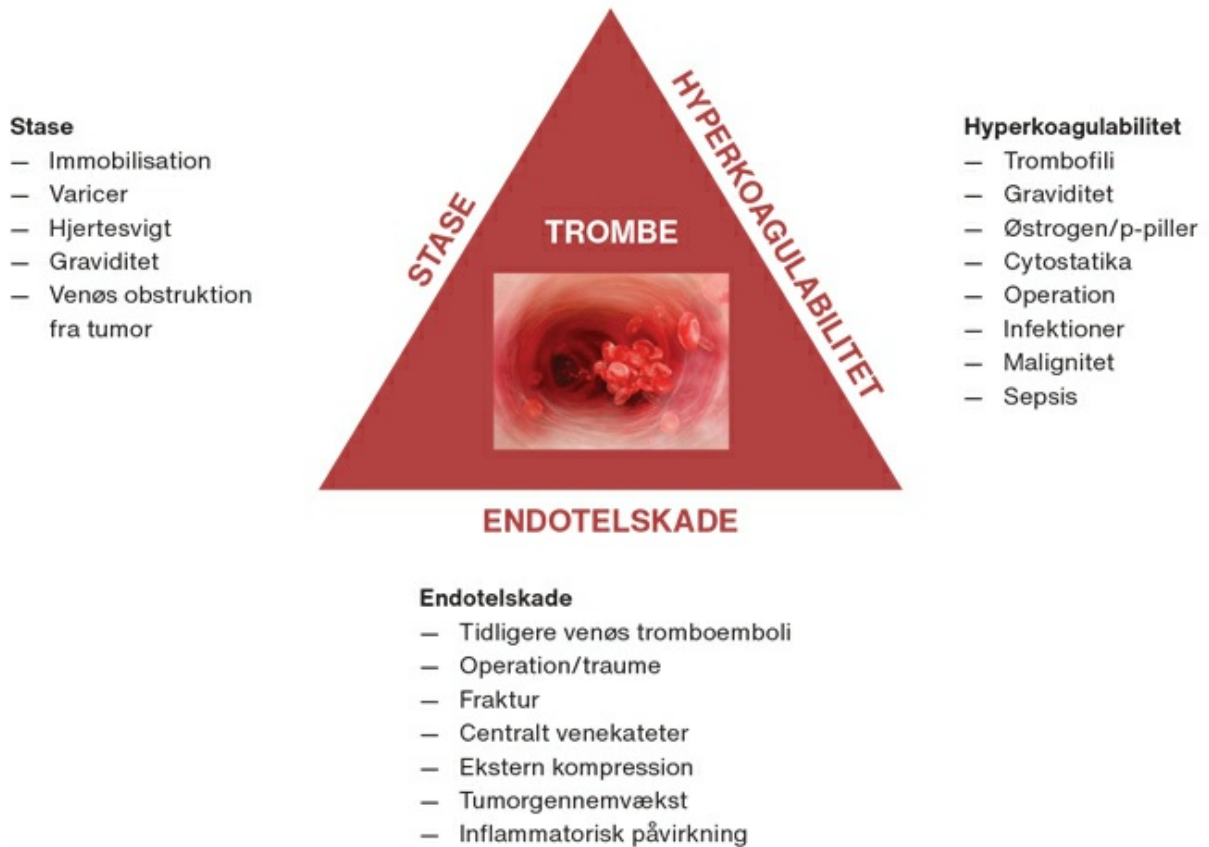
Trombofili er arvelige eller erhvervede ændringer i koagulationen, der øger risikoen for trombose, primært venøs tromboemboli (VTE) [1]. VTE er en samlet betegnelse for dyb venøs trombose (DVT) og lungemboli og kan spænde fra asymptomatiske tilfælde til fatal lungeemboli.

Trombofili præsenteres første gang i 1856 af *Virchow*, som anførte ændringer i koagulationen som en af de mekanismer, der bidrager til dannelse af VTE (Figur 1) [2]. Ud over trombofili er der en række patientrelaterede risikofaktorer for VTE, herunder stigende alder, højt body mass index, rygning, medicinsk komorbiditet og familiær disposition.

Fokus for denne artikel er udelukkende betydningen af trombofili som risikofaktor for trombose. Antallet af trombofiliudredninger har været støt stigende gennem årene, men det kan diskuteres, i hvor stort omfang behandlingen kvalificeres af resultaterne fra disse udredninger.

I denne artikel gives en oversigt over hyppighed og alvorlighed af forskellige trombofilier, der diskuteres indikation for trombofiliudredning, hvilke analyser udredningen bør indeholde, samt hvilke kliniske implikationer resultaterne kan have. Dette gøres med udgangspunkt i en nyligt opdateret retningslinje fra Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase om udredning for trombofili, som er baseret på den publicerede litteratur samt internationale og nationale ekspertudtalelser.

FIGUR 1 Virchows triade.



TROMBOFILI – HYPPIGHED OG ALVORLIGHED

De hyppigste arvelige trombofilier er faktor V_{Leiden}- og faktor II (protrombin 20210A)-varianten. Faktor V_{Leiden}-varianten ses i heterozygot form hos ca. 7% af den danske befolkning [3], mens faktor II-varianten ses i heterozygot form hos ca. 2% [4]. Begge trombofilier medfører en let øget risiko for VTE med en hazard ratio på henholdsvis 2,2 og 1,5 [5]. Personer, der er homozygote for faktor V_{Leiden}- eller faktor II-varianten, eller som har en dobbelt heterozygoti, har en forhøjet risiko for VTE [5]. Arvelig mangel på de naturlige antikoagulanter antitrombin, protein C og protein S er betydeligt sjældnere og ses hos under 1% af befolkningen [6]. Mangel på en af de naturlige antikoagulanter medfører en betydeligt øget VTE-risiko [6].

Den væsentligste erhvervede trombofili er tilstedeværelse af antifosfolipidantistoffer (APA), som omfatter lupus antikoagulans, β₂-glykoprotein-1-antistoffer og kardiolipinantistoffer. Diagnosen antifosfolipidsyndrom (APS) stilles, når en person – ud over at have APA – har haft venøs eller arteriel trombose (trombotisk APS) og/eller har haft placentamedierede graviditetskomplikationer (obstetrisk APS). En forudsætning for diagnosen APS er, at APA påvises to gange med mindst 12 ugers mellemrum, og at der er mindre end fem år mellem det kliniske event og påvisning af APA [7]. Forhøjede niveauer af koagulationsfaktor VIII [8], men også af koagulationsfaktorerne IX og XI [9, 10], fører ligeledes til en hyperkoagulabel tilstand. Vanligvis inkluderes kun faktor VIII i trombofilitestpanelet, da studier tyder på, at et vedvarende niveau af forhøjet faktor VIII (> 2 kIE/l) er forbundet med øget risiko for recidiv af VTE [11].

TROMBOFILIUDDREDNING – HVAD OG HVEM?

Som vist i **Tabel 1** kan udredningen være mere eller mindre omfattende afhængigt af den kliniske situation. Det er vigtigt, at udredningen danner grundlag for en beslutningsproces, f.eks. om en patient skal have profylaktisk eller længerevarende behandling, eller om der er behov for familieudredning.

TABEL 1 Testpanelet i en trombofiliudredning.

Arvelig trombofili	Erhvervet trombofili	Øvrige analyser
<i>Almindelig udredning</i>		
Faktor V _{Leiden} : genotype	P-lupus-antikoagulan: dilute Russell viper venom-test og lupusfølsom APTT	<i>Screening, koagulation</i> P-koagulation, overfladeinduceret: APTT
Faktor II G20210A: genotype	P-β2-glykoprotein 1-antistoffer: IgG og IgM	P-koagulation, vævsfaktorinduceret: KFNT/INR
P-antitrombin: enzymatisk metode; faktor Xa- og/eller IIa-metode	P-kardiolipinantistoffer: IgG og IgM	<i>Differentialdiagnostiske analyser</i>
P-protein C: enzymatisk metode	P-koagulationsfaktor VIII: enzymatisk eller blodprop	B-hæmoglobin
P-protein S: frit		B-trombocytter
		B-erythrocytter: volumenfraktion
		B-leukocytter
		P-C-reaktivt protein; massekoncentration
		P-fibrin D-dimer
		P-fibrinogen: funktionel
<i>Evt. supplement hvis trombofiliudredningen er normal men:</i>		
<i>Patienten har haft multiple tromboser</i>		
<i>Der er tromboser hos flere familiemedlemmer</i>		
<i>Tromboser hos personer < 18 år</i>		
P-protein S: total antigen		P-trombintid
P-protein S: blodprop		IgA-bestemmelse af anti-β2-glykoprotein 1-antistoffer og kardiolipinantistoffer
P-protein C: antigen		P-fibrinogen: antigen
P-antitrombin: antigen		P-plasminogenaktivatorinhibitor-1
P-protein C: aktiveret resistens, release-tid med/uden faktor V		

APTT = aktiveret partiel tromboplastintid; B = blod; Ig = immunoglobulin; INR = international normaliseret ratio; KFNT = koagulationsfaktor normal-test; P = plasma.

Tabel 2 viser, hvornår der er indikation for trombofiliudredning. Udredning anbefales *ikke* til uselekterede patienter med trombose. Det anbefales således kun til patienter under 50 år, hvor den venøse trombose er uprovokeret eller med mindre udløsende risikofaktor (f.eks. p-piller, mindre kirurgi eller rejse > 6 timer). Udredning for arvelig trombofili hos patienter med provokeret førstegangs-VTE er således ikke indiceret. Dog er der indikation for undersøgelse for APA hos patienter med uprovokeret VTE og kronisk inflammatorisk grundsygdom, uanset alder, medmindre grundsygdommen er i remission.

TABEL 2 Indikation for udredning af arvelig eller erhvervet trombofili [11-19].

Anbefales

VTE < 50 år: uprovokeret eller let provokation som p-piller, graviditet eller mindre kirurgi
 Recidiverende tilfælde af uprovokeret VTE
 Kvinder, hvis 1.-gradsslægtning har fået påvist arvelig trombofili og hvor der overvejes hormonbehandling
 1.-gradsslægtning til person med alvorlig arvelig trombofili: antitrombinmangel, protein S- eller protein C-mangel eller mistanke om homozygoti for faktor V_{Leiden}-varianten eller faktor II-varianten

Kan overvejes

Habituel spontan abort: antifosfolipidantistoffer
 Arteriel trombose: < 50 år, ingen kendt patogenese, kun antifosfolipidantistoffer
 Cerebrale venetromboser
 Vena porta-trombose: ved fravær af cirrose eller andre disponerende faktorer

Anbefales ikke

Forud for fertilitetsbehandling af asymptomatiske kvinder uden familiær trombosedisposition
 Overekstremitetstromboser
 Retinal venetrombose
 Splanchnicustromboser
 Trombose i centralt venekateter

VTE = venøs tromboemboli.

Særlige patientgrupper

Patienter med arteriel trombose

Hos patienter med arteriel trombose bidrager trombofili relativt lidt som risikofaktor i forhold til allerede etablerede risikofaktorer som rygning, hypertension, hyperkolesterolemie og diabetes [5]. Generelt er der derfor ikke indikation for trombofiliudredning hos patienter med arteriel trombose [12]. Hos patienter under 50 år, som har arteriel trombose uden anden patogenese, er der dog indikation for undersøgelse af APA, da tilstedeværelse af dette kan være afgørende for valg af antitrombotisk behandling.

Familiemedlemmer til personer med trombofili

Data fra tidligere studier indikerer, at udredning af familiemedlemmer kan begrænses til familier med antitrombin-, protein C- eller protein S-mangel [13, 14]. Udredning af raske familiemedlemmer til patienter uden VTE, men med lavrisikotrombofili såsom heterozygoti for faktor V_{Leiden}- eller faktor II-varianten, er ikke indiceret, medmindre det har betydning for rådgivning, f.eks. i forbindelse med hormonbehandling.

Forud for valg af kontraception

Kvinder med trombofili har forhøjet risiko for VTE ved brug af kombinationspræparater (østrogen-gestagen kontraception). Hos kvinder, der er heterozygote for faktor V_{Leiden} og bruger p-piller, stiger den relative risiko for VTE 6-40 fold, og tilstedeværelse af faktor II-varianten i heterozygot form øger risikoen for VTE ca. ti gange sammenlignet med kvinder, som ikke har varianten og ikke anvender p-piller [20]. Den absolutte VTE-risiko er dog fortsat lav. Udredning bør kun foretages hos kvinder, hvor svaret forventes at have en betydning for valget af kontraception. Det skal bemærkes, at VTE blandt førstegradsslægtninge før 50-årsalderen *ikke* medfører indikation for trombofiliudredning forud for ordination af kontraception, da brug af østrogenholdig kontraception hos disse kvinder er relativt kontraindiceret uanset resultatet. For kvinder med høj VTE-risiko

anbefales brug af kontraception uden østrogener som f.eks. hormonspiral eller gestagenpræparater (minipiller).

Børn

Børn har en meget lav tromboserisiko [21, 22], og der er en løbende diskussion om, hvorvidt tilstedeværelse af trombofili har betydning for den tromboemboliske risiko hos børn.

Flere studier har vist, at både arteriel og venøs trombose hos børn i meget høj grad er forbundet med tilstedeværelse af eksogene faktorer som centralt venekateter, alvorlig infektion, kronisk sygdom eller aktiv kræftsygdom [15, 23]. Trombofiliudredning af børn med VTE er kun indiceret, når eksogene faktorer er udelukket. Trombofiliudredning af børn med arteriel tromboembolisk sygdom, særligt perinatal iskæmisk apopleksi, er ikke indiceret [12, 24]. Da udredning af børn er problematisk, herunder fordi det kan være vanskeligt at opnå det nødvendige blodvolumen, kan man ved indikation for udredning af nyfødte eller små børn indlede med at udrede barnets forældre, og eventuel udredning af barnet kan vente, indtil barnet har en alder, hvor barnet – under vejledning – selv vil kunne tage stilling til trombofiliudredning.

Atypiske tromboser

Dyb venøs trombose i overekstremiteterne

Overekstremitets-DVT er en sjælden tilstand, hvis hyppighed dog er steget gennem de seneste 20 år pga. hyppigere anvendelse af centrale venekatetre og pacemakerimplantering. Der er ingen sikker viden om, at trombofili spiller en særlig rolle for overekstremitets-DVT [16], og derfor anbefales rutinemæssig trombofiliudredning af disse patienter ikke.

Cerebral sinustrombose

Der er beskrevet en svag sammenhæng mellem *cerebral sinustrombose* og arvelig trombofili, men evidensniveauet er lavt [17]. Det anbefales derfor, at man kun udreder, hvis der er familiær disposition til VTE og relativt ung alder (< 50 år), eller hvis der ikke var risikofaktorer til stede ved debut af trombosen [17].

Trombose i v. centralis retinae

Patienter med trombose i *v. centralis retinae* bør ikke rutinemæssigt undersøges for trombofili, da en systematisk litteraturgennemgang har vist, at trombofili ikke bidrager væsentligt og ikke har behandlingsmæssige konsekvenser [25]. I stedet bør man afdække risikofaktorer såsom åbenvinklet glaukom, hypertension, diabetes og hyperkolesterolæmi [18].

Splanchnicusvenetrombose

Splanchnicusvenetrombose kan omfatte trombose i de hepatiske vener, ekstrahepatisk venetrombose og mesenterial venetrombose. Arvelig trombofili kan tilsyneladende spille en rolle for udvikling af vena portatrombose [19, 26], men det skal understreges, at cirrose må anses for at være den væsentligste risikofaktor, og at trombofili på grund af den lave incidens af vena porta-trombose kun er undersøgt i mindre studier med ikkekonsistente resultater. Ved splanchnicusvenetrombose bør udredningen primært rette sig mod risikofaktorer som myeloproliferativ sygdom, paroksyttisk nokturn hæmoglobinuri og cancer. Patienter med splanchnicusvenetrombose bør ikke rutinemæssigt undersøges for trombofili, men det kan overvejes ved vena porta-trombose hos patienter, der ikke har cirrose.

Superficiel venøs trombose

Ved superficiel venøs trombose er der inflammation og trombose i en superficiel vene. Det potentielt farlige ved superficiel venøs trombose er, at tilstanden kan progrediere til eller være kompliceret med DVT og lungeemboli [27]. Der er ikke fundet indikation for at trombofiliudrede disse patienter, da dette ikke påvirker valget af

behandling.

HVORNÅR SKAL DER FORETAGES TROMBOFILIUDBEDNING?

Det er mest hensigtsmæssigt at udføre trombofiliudredning, når patienten er i sin habitualltilstand, dvs. 2-4 uger efter ophør af antikoagulantia (AK)-behandling (Tabel 3). Dette skyldes, at både den akutte fase efter trombosen og selve AK-behandlingen påvirker analyserne og kan medføre falsk positive resultater. Endvidere vil tilstedeværelse af trombofili sjældent påvirke den akutte behandling, medmindre patienten har APS. Fordelen ved at vente med udredningen er, at man har et fuldstændigt behandlingsforløb at træffe den videre beslutning om AK-behandling på. Ulempen er den langsommelige proces, hvilket kan komplicere det samlede udredningsforløb.

TABEL 3 Anbefalinger for tidspunkt for udførelse af trombofiliudredning.

Anbefaling	Begrundelse
<i>Generelt</i>	
Flere af analyserne er påvirket af akutfasereaktion og kan derfor blive falsk positive Protein S og protein C kan være falsk nedsat i den akutte fase	
<i>Venøs trombose</i>	
Udføres ikke umiddelbart efter trombosen, men udføres ca. 3 mdr. efter debut af VTE	Udredningen har ikke betydning for den initiale antitrombotiske behandling
<i>Arteriel trombose</i>	
Antifosfolipidantistoffer kan evt. undersøges i den akutte fase da det kan være afgørende for valg af antitrombotisk behandling	Tilstedeværelse af antifosfolipidantistoffer kan have betydning for om der vælges behandling med trombocyt hæmmere eller VKA
<i>Tidspunkt</i>	
Udføres ikke under behandling med VKA eller DOAK	Antitrombotisk behandling påvirker analyserne i forskellig grad og kan derved medføre falsk positive resultater
Udføres efter 14 dages pause med VKA evt. under bridging med LMH	
Udføres efter 2 dages pause med DOAK	
Udføres efter 12-24 t.s pause med LMH, afhængigt af om der gives profylakse eller behandlingsdosis	

DOAK = direkte orale antikoagulantia; LMH = lavmolekylært heparin; VKA = vitamin K-antagonist; VTE = venøs tromboemboli.

Trombofiliudredning bør først finde sted mindst tre måneder efter debut af den aktuelle VTE. Da AK-behandling påvirker en del af analyserne i udredningen, skal den udføres mindst to uger efter ophør af vitamin K-antagonist (VKA)-behandling eller to dage efter ophør med direkte orale antikoagulantia (DOAK). Hvis det vurderes at være for risikabelt at ophøre med AK-behandlingen, skal der i pausen bridges med lavmolekylært heparin hos patienter i VKA-behandling, hvorimod der ikke er behov for bridging under de to dages pause med DOAK.

Klinisk konsekvens af trombofili

Baggrunden for at udføre en trombofiliudredning kan dels være at afdække eventuel årsag til trombosens opståen, dels at indhente bidrag til vurdering af behandlingsvarighed og valg af AK-behandling.

Behandlingsvalg

Tilstedeværelse af APA hos personer, der har haft VTE eller arteriel trombose, og som dermed har APS, er den eneste trombofili, der kan påvirke valget af behandling. Der er gennem de seneste år tilkommet data, der tyder på, at DOAK er inferiøre i forhold til VKA-behandling af patienter, der er triplepositive for APA [28]. Vi må derfor i udgangspunktet anbefale VKA som førstevalg til disse patienter, alternativt lavmolekylært heparin (LMH).

Patienter med arvelig trombofili kan anvende DOAK, og det kan patienter med mangel på naturlige antikoagulanter også [29]. Det kan tilføjes, at protein C og protein S begge er vitamin K-afhængige antikoagulerende proteiner, og at VKA-behandling derfor også nedsætter aktiviteten af disse. Dette er grunden til, at VKA-behandling bør startes under dække af LMH, hvilket ikke er nødvendigt i forbindelse med DOAK, da disse ikke

påvirker aktiviteten af protein C og protein S.

Behandlingsvarighed

Resultatet af trombofiliudredningen afgør kun sjældent varigheden af AK-behandling efter førstegangs-VTE [30]. Der anbefales dog ofte længerevarende AK-behandling til patienter med trombotisk APS, mangel på naturlige antikoagulanter eller vedvarende forhøjet faktor VIII.

KONKLUSION

Undersøgelse for arvelig trombofili ændrer sjældent den kliniske behandling af patienter med venøs eller arteriel trombose. Påvisning af APA eller mangel på de naturlige antikoagulanter kan påvirke varighed af AK-behandlingen, og vedvarende tilstedeværelse af APA kan derudover påvirke valg af behandling. Udredning for arvelig trombofili bør reserveres til udvalgte patienter, som debuterer med trombose før 50-årsalderen, og hvor anden årsag ikke er påvist.

Korrespondance *Anne-Mette Hvas.*

E-mail: annehvas@rm.dk

Antaget 16. februar 2021

Publiceret på ugeskriftet.dk 12. april 2021

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2021;183:V06200492

SUMMARY

Work-up of thrombophilia

Anne-Mette Hvas, Peter Kampmann & Mads Nybo

Ugeskr Læger 2021;183:V06200492

The number of thrombophilia investigations has been steadily increasing over the past decade. However, it is debatable to what extent treatment of thromboembolic events is further qualified by thrombophilia investigations. Based on the most recent literature as well as international and national expert opinions, this review provides a status on the frequency and severity of inherited and acquired thrombophilia, discusses indication for thrombophilia assessment, states the analyses to be included in the test panel, and the clinical implications that presence of thrombophilia may have.

REFERENCER

1. Lane DA, Grant PJ. Role of hemostatic gene polymorphisms in venous and arterial thrombotic disease. *Blood* 2000;95:1517-32.
2. Bagot CN, Arya R. Virchow and his triad: a question of attribution. *Br J Haematol* 2008;143:180-90.
3. Larsen TB, Lassen JF, Brandslund I et al. The Arg506Gln mutation (FV Leiden) among a cohort of 4188 unselected Danish newborns. *Thromb Res* 1998;89:211-5.
4. Gaustadnes M, Rüdiger N, Ingerslev J. The 20210 A allele of the prothrombin gene is not a risk factor for juvenile stroke in

- the Danish population. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998;9:663-4.
5. Sode BF, Allin KH, Dahl M et al. Risk of venous thromboembolism and myocardial infarction associated with factor V Leiden and prothrombin mutations and blood type. *CMAJ* 2013;185:E229-37.
 6. Middeldorp S, van Hylckama AV. Does thrombophilia testing help in the clinical management of patients? *Br J Haematol* 2008;143:321-35.
 7. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295-306.
 8. Timp JF, Lijfering WM, Flingerman LE et al. Predictive value of factor VIII levels for recurrent venous thrombosis: results from the MEGA follow-up study. *J Thromb Haemost* 2015;13:1823-32.
 9. van Hylckama AV, van der Linden IK, Bertina RM et al. High levels of factor IX increase the risk of venous thrombosis. *Blood* 2000;95:3678-82.
 10. Meijers JC, Tekelenburg WL, Bouman BN et al. High levels of coagulation factor XI as a risk factor for venous thrombosis. *N Engl J Med* 2000;342:696-701.
 11. Jenkins PV, Rawley O, Smith OP et al. Elevated factor VIII levels and risk of venous thrombosis. *Br J Haematol* 2012;157:653-63.
 12. Baglin, T, Gray E, Greaves M et al. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 2010;149:209-20.
 13. Lijfering WM, Brouwer JL, Veeger N et al. Selective testing for thrombophilia in patients with first venous thrombosis: results from a retrospective family cohort study on absolute thrombotic risk for currently known thrombophilic defects in 2479 relatives. *Blood* 2009;113:5314-22.
 14. Heijboer H, Brandjes DP, Büller HR et al. Deficiencies of coagulation-inhibiting and fibrinolytic proteins in outpatients with deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1990;323:1512-6.
 15. Hedegaard SS, Klein AC, Hvas AM. The significance of thrombophilia in paediatric thromboembolism. *Scand J Clin Lab Invest* 2018;78:1-5.
 16. Flinterman LE, van Der Meer FJ, Rosendaal FR et al. Current perspective of venous thrombosis in the upper extremity. *J Thromb Haemost* 2008;6:1262-6.
 17. Ferro JM, Bousser MG, Canhao P et al. European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis - endorsed by the European Academy of Neurology. *Eur Stroke J* 2017;2:195-221.
 18. Coscas, G, Loewenstein A, Augustin A et al. Management of retinal vein occlusion – consensus document. *Ophthalmologica* 2011;226:4-28.
 19. Dentali F, Galli M, Gianni M et al. Inherited thrombophilic abnormalities and risk of portal vein thrombosis. a meta-analysis. *Thromb Haemost* 2008;99:675-82.
 20. Konkle BA. Counseling of women with thrombophilia. *Thromb Res* 2005;115(suppl 1):44-6.
 21. van Ommen CH, Heijboer H, Büller et al. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. *J Pediatr* 2001;139:676-81.
 22. Tuckuviene R, Christensen AL, Helgestad J et al. Pediatric venous and arterial noncerebral thromboembolism in Denmark: a nationwide population-based study. *J Pediatr* 2011;159:663-9.
 23. Raffini L, Huang YS, Witmer C et al. Dramatic increase in venous thromboembolism in children's hospitals in the United States from 2001 to 2007. *Pediatrics* 2009;124:1001-8.
 24. Kenet G, Lütkehoff LK, Albisetti M et al. Impact of thrombophilia on risk of arterial ischemic stroke or cerebral sinovenous thrombosis in neonates and children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circulation* 2010;121:1838-47.
 25. Kirkegaard K, Heegaard S, Hvas AM. No evidence for thrombophilia in patients with retinal venous occlusion: a systematic GRADE-based review. *Acta Ophthalmol* 2017;95:12-19.
 26. Qi X, Ren W, de Stefano V et al. Associations of coagulation factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations with Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1801-12.e7.
 27. Nybo J, Nybo M, Hvas AM. Diagnostik og behandling af superficiel venøs trombose. *Ugeskr Læger* 2018;180:V01180014.
 28. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood*

2018;132:1365-71.

29. Elsebaie MAT, van Es N, Langston A et al. Direct oral anticoagulants in patients with venous thromboembolism and thrombophilia: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2019;17:645-56.
30. Favaloro EJ, McDonald D, Lippi G. Laboratory investigation of thrombophilia: the good, the bad, and the ugly. *Semin Thromb Hemost* 2009;35:695-710.