
Dyp venetrombose hos yngre kvinner i Norge

KLINIKK OG FORSKNING

ELSE HØIBRAATEN

Hematologisk avdeling
Medisinsk klinikk
Ullevål sykehus
0407 Oslo

TORE AMUNDSEN

Medisinsk avdeling
Regionsykehuset i Trondheim
7006 Trondheim

FINN EGIL SKJELDESTAD

Seksjon for epidemiologisk forskning
Sintef Unimed
7034 Trondheim
og
Kvinneklubben
Det medisinske fakultet
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet
Medisinsk teknisk senter

Insidens og fordeling av risikofaktorer hos ikke-gravide kvinner i fertil alder med diagnosen dyp venetrombose er lite kjent og er i denne studien undersøkt i en tiårsperiode.

Journalene til 102 ikke-gravide kvinner i alderen 15 til 44 år innlagt med førstegangs dyp venetrombose ved Ullevål sykehus i Oslo og Regionsykehuset i Trondheim i tiårsperioden 1988 – 97 ble undersøkt retrospektivt.

Insidensen av førstegangs dyp venetrombose var relativt konstant, estimert til 10,5 per 100 000 kvinneår i tiårsperioden. Insidensen i aldersgruppen 35 – 44 var det dobbelte av insidensen i aldersgruppen 15 – 34 år. Hos 43 pasienter (42 %) ble det ikke påvist risikofaktorer. Hyppigste registrerte risikofaktor var gjennomgått kirurgisk inngrep/traume. Hele 7 % av pasientene hadde malign grunnsykdom. Av åtte pasienter registrert med immobilisering hadde fem pasienter kronisk nevrologisk sykdom. Fem pasienter (5 %), alle ved Ullevål sykehus, var sprøytenarkomane. Bruk av p-piller på tidspunktet for diagnosen var oppgitt i 39 av journalene (38 %). Hos 11 av 12 p-pillebrukere identifisert med en medisinsk risikofaktor utviklet trombosen seg i tilknytning til kirurgi/traume.

Dyp venetrombose blant ikke-gravide kvinner i fertil alder er en lavinsidenssykdom. Insidensen og risikoprofilen blant kvinner som fikk diagnosen for første gang, var uendret i tiårsperioden som studien omfatter.

Venøs tromboembolisme er fortsatt en alvorlig tilstand som kan være livstruende og som kan gi senkomplikasjoner i form av post-trombotisk syndrom og kronisk pulmonal hypertensjon. De vanligste manifestasjonene er overflatiske tromboflebitter og dyp venetrombose med eller uten lungeemboli. Det foreligger relativt få studier fra den generelle befolkningen som rapporterer insidens. Det er viktig å være klar over at et betydelig antall tilfeller av venøs tromboembolisme ikke blir diagnostisert, og at diagnosen ikke alltid lar seg verifisere med tilgjengelige diagnostiske metoder.

Forekomsten av venøs tromboembolisme er svært liten i barnealder og øker med alderen. Hos kvinner i aldersgruppen 20 – 40 år er insidensen rapportert til 10 – 20 per 100 000 kvinneår, mens insidensen er tidoblet i aldersgruppen 50 – 70 år (1).

En rekke disponerende faktorer for venøs tromboembolisme er kjent. Arvelige koagulasjonsdefekter som medfører hyperkoagulabilitet kan påvises hos 20 – 60 % av pasientene (2). Dette gjelder Leiden-mutasjonen eller aktivert protein C-resistens (3), som er den vanligste koagulasjonsdefekten, protrombingen G20210A-allelvariasjonen (4) og medfødte koagulasjonshemmerdefekter som antitrombin-, protein C- og protein S-mangel (2). Det finnes også ervervede koagulasjonsdefekter på grunn av lupusantikoagulant/fosfolipidantistoffer (2) og fibrinolysedefekter (2) som disponerer for både arteriell og venøs tromboembolisme. Medfødte og ervervede defekter i folatmetabolismen med hyperhomocysteinemi kan også disponere for venøs tromboembolisme (2).

I de senere år er det blitt klart at hematologiske risikofaktorer ofte spiller sammen med andre risikofaktorer. Det er grunn til å tro at postoperativ trombose eller trombose i forbindelse med infeksjoner forekommer med høyere frekvens når det foreligger en koagulasjonsdefekt som gir hyperkoagulabilitet. De vanligste ikke-hematologiske risikofaktorene er antatt å være kirurgi, traume, cancer, infeksjonssykdom, immobilisering, betydelig overvekt, alvorlige indremedisinske sykdommer som hjerteinfarkt og hjerneslag og p-pillebruk.

Formålet med vår undersøkelse var å fremskaffe data for insidens og fordeling av risikofaktorer blant ikke-gravide kvinner i fertil alder som har fått diagnosen dyp venetrombose i en tiårsperiode.

Materiale og metode

Journaler for utskrevne pasienter med diagnosen dyp venetrombose (ICD 9: 451.1, 453.0 – 9) ved kirurgisk og indremedisinsk blokk (ortopedisk, bløtdelskirurgisk, hematologisk, lunge- og indremedisinsk avdeling) ved Ullevål sykehus i Oslo og Regionsykehuset i Trondheim ble systematisk undersøkt retrospektivt. Inkludert i studien ble ikke-gravide kvinner i alderen 15 – 44 år, hjemmehørende i Oslo eller i Sør-Trøndelag, med førstegangs dyp venetrombose. Ved hjelp av datalister for utskrevne pasienter med diagnosen dyp venetrombose registrerte vi totalt 164 utskrivninger i tiårsperioden 1.1. 1988 til og med 31.12. 1997.

Av disse ble 62 pasienter, 57 kvinner med 'n eksklusjonsgrunn og fem kvinner med to eksklusjonsgrunner, ekskludert fra videre analyser fordi de enten ikke var hjemmehørende i Oslo eller i Sør-Trøndelag (n = 15), hadde tidligere diagnose med dyp venetrombose (n = 26) eller lungeembolisme (n = 2) eller hadde fått aktuelle diagnose under eller innen 30 dager etter avsluttet svangerskap (n = 24). Inkludert ble 102 kvinner, 15 – 44 år, som fikk diagnosen dyp venetrombose for første gang.

Diagnosen dyp venetrombose ble stilt på grunnlag av kliniske opplysninger, venografi og/eller ultralyddiagnostikk. Kriterier fra Verdens helseorganisasjon ble brukt for diagnostisk sannsynlighet (5). Kriteriet for at dyp venetrombose skal graderes til «sikker», er at diagnosen er stilt ved hjelp av venografi eller ultralyd. Kriteriet for at diagnosen er vurdert til «sannsynlig», er at symptomer, kliniske funn eller dopplerultralydundersøkelse (overflatisk temperaturforskjell mellom affisert ekstremitet sammenliknet med motsatt ekstremitet), ømhet ved palpasjon eller dilaterte overflatiske vener talte for dyp venetrombose og at ingen alternative diagnoser var sannsynlige. Når diagnosen graderes til «mindre sannsynlig», er det i mangel av alternative diagnoser til symptomer/tegn og hvor det finnes hevelse over/under kneet.

I utregningen av insidens for dyp venetrombose er befolkningsgrunnlaget for Ullevål sykehus tilrettelagt av Oslo kommune for hvert av årene 1988 til og med 1997, mens befolkningsstatistikk per 31. desember forut for aktuelle kalenderår som oppgitt av Statistisk sentralbyrå inngår for Sør-Trøndelag.

Registreringsskjemaet som ble brukt i studien, omfattet sosiodemografiske faktorer, potensielle risikofaktorer for venøs tromboembolisme, andre medisinske tilstander, medikamentbruk, røykevaner, diagnostisk metode og behandling. Symptomer og tegn på dyp venetrombose som var beskrevet i journalene ble registrert sammen med høyde, vekt og familiære predisponerende faktorer.

Trendanalyser over endringer i insidens er gjort direkte i Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Word version 7.0, Microsoft, USA. Aldersstandardisering er gjort etter den direkte metoden basert på totalpopulasjonen for hver aldersgruppe over hele studieperioden. Tiårsperioden er kategorisert til fire tidsvinduer: to treårsperioder (1988 – 90, 1991 – 93) og to toårsperioder (1994 – 95, 1996 – 97).

Resultater

Tabell 1

Insidens av førstegangs dyp venetrombose etter alder for perioden 1.1. 1988 til og med 31.12. 1997 ved Ullevål sykehus i Oslo og Regionsykehuset i Trondheim

Alder (år)	Ullevål sykehus		Regionsykehuset i Trondheim		Totalmaterialet	
	Antall	• Insidens • (n/10 ⁵)	Antall	• Insidens • (n/10 ⁵)	Antall	• Insidens • (n/10 ⁵)
15 – 24	9	8,3	11	6,1	20	6,9
25 – 34	20	11,0	11	5,7	31	8,2
35 – 44	27	20,3	24	13,5	51	16,4

I nedslagsområdet for Ullevål sykehus og Regionsykehuset i Trondheim ble det i tiårsperioden 1.1. 1988 – 31.12. 1997 diagnostisert 102 nye tilfeller av dyp venetrombose blant ikke-gravide kvinner i alderen 15 – 44 år. Tabell 1 viser aldersspesifikke insidenser for hele tiårsperioden etter sykehus og totalt, mens tabell 2 viser insidensen i ulike tidsvinduer etter sykehus og samlet for hele materialet. Det var ingen forskjell i aldersspesifikke insidenser av dyp venetrombose mellom sykehusene eller mellom de ulike tidsvinduene. Insidensen av førstegangs dyp venetrombose hos ikke-gravide kvinner i alderen 15 – 44 år var 10,5 per 100 000 kvinneår for hele tiårsperioden, varierende fra 7,2 blant kvinner i alderen 15 – 24 år, 8,2 blant kvinner i alderen 25 – 34 år til 16,4 blant kvinner i alderen 35 – 44 år. Insidensen varierte mellom 8,6 i første treårsperiode for studien til 14,8 per 100 000 kvinneår i siste toårsperiode for studien.

Tabell 2

Insidens av førstegangs dyp venetrombose etter tidsperiode, 1.1. 1988 til 31.12. 1997, ved Ullevål sykehus i Oslo og Regionsykehuset i Trondheim

Tidsperiode	Ullevål sykehus		Regionsykehuset i Trondheim		Totalmaterialet	
	Antall	• Insidens • (n/10 ⁵)	Antall	• Insidens • (n/10 ⁵)	Antall	• Insidens • (n/10 ⁵)
1988 – 90	13	10,3	12	7,2	25	8,6
1991 – 93	18	14,4	14	8,4	32	11,4
1994 – 95	10	11,8	7	6,4	17	8,7

Tidsperiode	Ullevål sykehus		Regionsykehuset i Trondheim		Totalmaterialet	
	Antall	• Insidens • (n/10 ⁵)	Antall	• Insidens • (n/10 ⁵)	Antall	• Insidens • (n/10 ⁵)
1996 – 97	15	17,1	13	12,0	28	14,8

92 av pasientene (88 %) ble utskrevet med ICD-diagnose 451.1 Årebetennelse i dype vener på underekstremiteten. De øvrige ti pasientene ble utskrevet med diagnosene: Årebetennelse av uspesifisert lokalisasjon og Annen emboli og trombose i venene av uspesifisert lokalisasjon. Av disse var sju tromboser lokalisert i overekstremiteten, en til v. jugularis og to tromboser til indre organ (v. mesenterica og v. cava). Ut fra WHO-kriteriene hadde 95 % av pasientene en sikker diagnose. Venografi var den hyppigst brukte diagnostiske metode og ble benyttet hos 73 pasienter (72 %). 18 pasienter (18 %) fikk utført ultralydundersøkelse, mens fem pasienter ble diagnostisert med både ultralyd og venografi (5 %). To pasienter ble diagnostisert med CT (2 %), mens fire pasienter kun hadde klinisk diagnose (4 %).

Opplysninger om symptomer og tegn på dyp venetrombose i underekstremiteten var gjennomgående dårlig beskrevet i journalene. Hevelse i underekstremiteten var registrert i legg hos 90 %, ømhet i legg hos 89 % og varme hos 58 % av pasientene. Angivelse av centimeterforskjell i omkrets på affiserte legg eller lår var kun oppgitt hos 28 pasienter (27 %).

Tabell 3 gir oversikt over sykdommer/tilstander som er kjent som disponerende for og/eller utløsende faktorer for dyp venetrombose. Hos 43 av pasientene (42 %) fant vi ingen predisponerende/utløsende faktorer. De resterende 59 pasientene ble identifisert med 72 sykdommer/tilstander som karakteriseres som risikofaktor for dyp venetrombose. Hyppigst utviklet dyp venetrombose seg i tilknytning til operasjoner (ortopediske) og/eller i tilknytning til ytre traume (n = 37, 36 %). Det er vanskelig å avgjøre i et retrospektivt journalmateriale om graden av immobilisering etter «lette» operasjoner er avgjørende i patogenesen av dyp venetrombose. Blant våre åtte tilfeller klassifisert med immobilisering utviklet fem tilfeller seg blant pasienter med kroniske nevrologiske sykdommer. Ni tilfeller ble identifisert med førstegrads slektning med dyp venetrombose, lungeemboli, hjerteinfarkt eller cerebrale insulter i ung alder (< 45 år). Fem pasienter, alle innlagt ved Ullevål sykehus, var sprøytenarkomane og fikk trombose i forbindelse med intravenøs sprøytesetting («bomskudd»).

Tabell 3

Forholdet mellom sykdom/tilstand og predisponerende/utløsende faktorer blant kvinner med førstegangs dyp venetrombose. Antall kvinner

Sykdom/tilstand	Predisponerende faktorer			Utløsende faktorer		
	Totalt	Sykdom	Familiær disposisjon	Operasjoner/traume	Immobilisering	Infeksjoner
Ingen	44	0	5	0	0	0
Operasjon/traume	35	0	3	35	1	2

Sykdom/tilstand	Predisponerende faktorer			Utløsende faktorer		
	Totalt	Sykdom	Familiær disposisjon	Operasjoner/traume	Immobilisering	Infeksjoner
Kroniske nyresykdommer	3	3	0	0	0	1
Sepsis	1	1	0	0	0	0
Salpingitt	1	0	0	0	0	1
Kroniske nevrologiske sykdommer	5	0	1	0	5	0
Malignitet	8	8	0	2	2	1
Stoffmisbruk	5	0	0	0	0	1

Tabell 4 viser antall risikofaktorer etter alder. Blant de 59 pasientene med kjente predisponerende/utløsende faktorer hadde 47 pasienter ‘n risikofaktor, 11 pasienter to risikofaktorer og en pasient tre risikofaktorer. Pasienten med tre risikofaktorer var en 38 år gammel kvinne som fikk dyp venetrombose i forbindelse med en postoperativ infeksjon etter eksisjon av malignt melanom i venstre legg. Seks av 11 pasienter med to risikofaktorer utviklet dyp venetrombose etter kirurgi og/eller traume.

Tabell 4

Predisponerende og utløsende sykdommer/tilstander (risikofaktorer) for dyp venetrombose etter alder. Antall kvinner

Alder (år)	Antall risikofaktorer				Totalt N
	• 0	• 1	• 2	• 3	
	• n	• n	• n	• n	
15 – 24	11	8	1	0	20
25 – 34	18	10	3	0	31
35 – 44	14	29	7	1	51

Mens 32 av 51 pasienter som var 34 år og yngre brukte p-piller under sykdomsutviklingen, fant vi p-pillebruk blant sju av 51 kvinner i aldersgruppen 35 – 44 år ($p < 0,01$). Tilsvarende var predisponerende/utløsende medisinske risikofaktorer langt hyppigere blant kvinner i aldersgruppen 35 – 44 år (73 %) enn blant kvinner i alderen 15 – 34 år (43 %) ($p < 0,05$).

Blant 39 kvinner som utviklet dyp venetrombose under p-pillebruk fikk 11 av 12 pasienter med ‘n kjent medisinsk risikofaktor dyp venetrombose i tilknytning til kirurgi/traume (tab 5). Blant de to pasientene med to kjente medisinske risikofaktorer, utviklet en pasient i en alder av 36 år dyp venetrombose som komplikasjon til operasjon av nukleusprolaps (L4) og langvarig sengeleie, til tross for at bruk av p-piller

ble seponert. Den andre pasienten, en 20 år gammel kvinne hvis mor fikk diagnostisert lungeemboli i ung alder (familiær disposisjon), utviklet dyp venetrombose under p-pillebruk mens hun var sengeliggende for isjias.

Tabell 5

Predisponerende og utløsende sykdommer/tilstander (risikofaktorer) for dyp venetrombose blant p-pillebrukere etter alder. Antall kvinner

Alder (år)	Antall risikofaktorer				Totalt N
	• 0	• 1	• 2	• 3	
	• n	• n	• n	• n	
15 – 24	7	5	1	0	13
25 – 34	12	7	0	0	19
35 – 44	6	0	1	0	7

Medisinske risikofaktorer forekom langt hyppigere blant dem som hadde født barn sammenliknet med dem uten barn ($p < 0,06$). Blant pasienter identifisert med p-pillebruk var paritetsforholdene omvendt. P-pillebruk forekom langt hyppigere blant kvinner med diagnostisert dyp venetrombose som ikke hadde født barn (30 : 48) sammenliknet med pasienter som hadde barn (9 : 54) ($p < 0,01$). Blant p-pillebrukere var det ingen forskjell i fordeling av medisinske risikofaktorer etter barnetall.

Ut fra foreliggende journalopplysninger er det ikke mulig å påvise at noen av pasientene som fikk diagnosen dyp venetrombose har brukt p-piller på feil indikasjon. De aller fleste (11 : 14) medisinske risikofaktorene blant p-pillebrukere var kategorisert til kirurgi/traume.

Diskusjon

Det er antatt at insidensen av akutt venøs tromboembolisme er ca. 50 – 100 per 100 000 observasjonsår (1), tilsvarende 4 000 – 5 000 årlige tilfeller i Norge. Det foreligger få totalmaterialer for dyp venetrombose blant ikke-gravide kvinner i fertil alder.

Nordström og medarbeidere (1) beskriver en insidens av dyp venetrombose på seks per 100 000 kvinneår i alderen 20 – 29 år og 25 per 100 000 kvinneår i alderen 30 – 39 år. Denne studien ekskluderte gravide kvinner, som i vår studie, men inkluderte pasienter med tidligere venøs tromboembolisme. Rosendaal beskriver en økning i insidens av venøs tromboembolisme for kvinner og menn fra 20,2 per 100 000 observasjonsår i alderen 15 – 24 år til 39,3 per 100 000 observasjonsår i alderen 25 – 39 år (6). Dyp venetrombose forekommer blant gravide i omkring ett av 2 000 svangerskap, dvs. fem ganger oftere enn hos ikke-gravide kvinner (7).

Vårt materiale inkluderte kun førstegangstrombose hos ikke-gravide kvinner i alderen 15 – 44 år. Dette kan forklare at insidensen i vår studie, 10,5 per 100 000 kvinneår, er lavere enn i tidligere studier (5, 6). Vi fant en klart økende insidens med alder, med mer

enn en dobling fra aldersgruppen 15 – 24 år til aldersgruppen 35 – 44 år.

Risikoprofil

Hos 43 pasienter (42 %) fant vi ikke predisponerende/utløsende årsaker. 37 pasienter (36 %) hadde gjennomgått kirurgisk inngrep og/eller traume, og dette var den hyppigste utløsende faktor. Traume og/eller kirurgisk inngrep har lenge vært kjent som tilstander som disponerer for dyp venetrombose. Vårt materiale viser at disse risikofaktorer er hyppige hos unge kvinner. I Leiden thrombophilia study (LETS) var dette tallet 30 %, men redusert til 24 % for gruppen over 55 år (8). Strekerud og medarbeidere (9) viste i sitt materiale fra Aker sykehus, som inkluderte alle pasienter med venøs tromboembolisme i treårsperioden 1993 – 95, at kun 13 % var assosiert med kirurgisk inngrep og 6 % var assosiert med traume. Dette er betydelig lavere enn i vårt materiale. En mulig forklaring kan være at studien fra Aker omfatter alle aldersgrupper, og at høy alder i større grad er assosiert med økt komorbiditet og i mindre grad kirurgi/traume som disponerende faktorer for venøs tromboembolisme.

Hele 37 kvinner fikk trombose i forbindelse med kirurgi/traume, og det er påfallende at 11 av disse var p-pillebrukere. Vi registrerte ikke opplysninger om anvendelse av postoperativ tromboseprofylakse. Imidlertid er 40 år en vanlig aldersgrense for å gi tromboseprofylakse, og det er sannsynlig at flere av disse kvinnene ikke har fått slik profylakse (10).

Til tross for at vår pasientpopulasjon bestod av unge kvinner, hadde åtte pasienter dyp venetrombose i tilknytning til cancer, fem i tilknytning til kroniske nevrologiske sykdommer og tre i tilknytning til kronisk nyresykdom. Forekomsten av dyp venetrombose blant sprøytenarkomane er tidligere beskrevet (11). Vi identifiserte fem sprøytenarkomane pasienter, som alle var hjemmehørende i Oslo. Det var kun hos ni pasienter registrert førstegradsslektninger med trombose i form av dyp venetrombose, lungeemboli, hjerteinfarkt eller cerebrale insulter. Dette er sannsynligvis et underestimat, da opplysninger om sykdommer i familien generelt underreporteres i anamnesen, samt at det sannsynligvis ikke er spurt konkret om dette ved journalopptak. Opplysninger om høyde og vekt, samt trombofilitendens, var også svært mangelfullt registrert i journalene.

47 pasienter (46 %) hadde kun 'n risikofaktor, og svært få hadde flere risikofaktorer. Dette skiller seg fra materialet fra Aker sykehus, hvor det i alt var registrert 643 risikofaktorer hos 242 pasienter (9).

P-piller

Forekomsten av venøs tromboembolisme er tidligere rapportert å øke 3 – 7 ganger blant brukere av p-piller (5). I vårt materiale var 39 kvinner (38 %) p-pillebrukere. Bare en tredel av p-pillebrukerne under 34 år hadde medisinske risikofaktorer i tillegg. Hos p-pillebrukere med 'n kjent risikofaktor var kirurgi/traume den hyppigste utløsende faktor. I gruppen med andre kjente risikofaktorer for å utvikle dyp venetrombose var det få p-pillebrukere. Dette kan forstås i forhold til hvem p-piller forskrives til. Det er grunn til å tro at p-piller forskrives til friske unge kvinner, mens kvinner som har kjente risikofaktorer for utvikling av dyp venetrombose, sjeldnere får p-piller. Ut fra foreliggende journaldata kan vi ikke konkludere med at noen har fått p-piller som hadde kontraindikasjoner mot å bruke slike. Blant diagnostiserte tilfeller av dyp venetrombose var det signifikant flere p-pillebrukere som var barnløse sammenliknet

med pasienter med barn. En av grunnene til dette kan være aldersbetinget, men denne forskjellen kan også forklares ved at kvinner med trombose tendens allerede har eksponert sin risiko gjennom graviditet, og dermed ikke er forskrevet p-piller.

Det er flest p-pillebrukere i aldersgruppen under 25 år i Norge (12). Samvariasjonen mellom p-pillebruk og alder i vår studie av pasienter med førstegangs dyp venetrombose avspeiler brukermønsteret for p-piller generelt.

I 1995 antydte fire epidemiologiske studier (13 – 16) at tredjegerasjons p-piller (gestodene og desogestrel) førte til at risikoen for venøs tromboembolisme økte til det dobbelte i forhold til andregenerasjons p-piller. Dette resulterte i at Statens legemiddelkontroll begrenset indikasjonsstillingen på bruk av desogestrel (Marvelon) i Norge. Ved Regionsykehuset i Trondheim og ved Ullevål sykehus er det for få pasienter med dyp venetrombose og samtidig p-pillebruk til at fenomenet kan analyseres over tid på preparatnivå. Over de ulike tidsvinduene for studien har antall innleggelser av p-pillebrukere med dyp venetrombose variert fra ett til sju tilfeller per år til sammen ved Ullevål sykehus og Regionsykehuset i Trondheim.

Konklusjon

Dyp venetrombose blant ikke-gravide kvinner i fertil alder er en lavinsidenssykdom. Insidensen har vært nærmest konstant i tiårsperioden 1988 – 97, likeledes har risikoprofilen blant diagnostiserte tilfeller vært uendret.

LITTERATUR

1. Nordström M, Lindblad B, Bergquist D, Kjellström T. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med* 1992; 232: 55 – 60.
2. De Stefano V, Finazzi G, Mannucci PM. Inherited thrombophilia: pathogenesis, clinical syndromes and management. *Blood* 1996; 87: 3531 – 44.
3. Dahlback B, Carlsson M, Svensson P. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poorly anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 1004 – 8.
4. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene associated with elevated plasma prothrombin levels and increase in venous thrombosis. *Blood* 1996; 88: 3698 – 703.
5. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. A multinational case-control study of cardiovascular disease and steroid hormone contraceptives. Description and validation of methods. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 1513 – 47.

6. Rosendaal FR. Thrombosis in the young: epidemiology and riskfactors. A focus on venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1997; 78: 1 – 6.
7. Hervig T, Haram K, Sandset PM. Dyp venetrombose hos gravide. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1998; 118: 4093 – 7.
8. van der Meer FJ, Koster T, Vandenbroucke JP, Briët E, Rosendaal FR. The Leiden Thrombophilia Study (LETS). *Thromb Haemost* 1997; 78: 631 – 5.
9. Strekerud F, Johansen AM, Abildgaard U. Venøs tromboembolisme – insidens og risikofaktorer i Oslo. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1998; 118: 3934 – 7.
10. Bergqvist D. Postoperativ tromboembolism. Frekvens, etiologi, profylax. Uddevalla, Sverige: David Bergqvist, 1981.
11. Jensensius M, Holm B, Calisch TE, Haugen K, Sandset PM. Dyp venetrombose hos intravenøse stoffmisbrukere. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1996; 116: 2556 – 5.
12. Skjeldestad FE. Choice of contraceptive modality by women in Norway. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 73: 48 – 52.
13. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular disease and Steroid Hormone Contraception. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. *Lancet* 1995; 346: 1575 – 82.
14. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular disease and Steroid Hormone Contraception. Effect of different progestagen in low oestrogen oral contraceptives on venous thromboembolic disease. *Lancet* 1995; 346: 1582 – 8.
15. Jick H, Jick SS, Gurewich V, Myers MW, Vasilakis C. Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with different progestagen components. *Lancet* 1995; 46: 1589 – 93.
16. Bloemkamp KWM, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Buller HR, Vandenbroucke JP. Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep-vein thrombosis with oral contraceptives containing third-generation progestagen. *Lancet* 1995; 346: 1593 – 6.

Publisert: 10. februar 2000. *Tidsskr Nor Lægeforen*.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 9. september 2026.