

Dalle trombosi idiopatiche allo screening per trombofilia: un enigma ancora irrisolto.

Giuseppe Lippi

Istituto di Chimica e Microscopia Clinica, Dipartimento di Scienze Biomediche e Morfologiche, Università degli Studi di Verona, Verona.

Il tromboembolismo venoso (TEV) è patologia complessa, le cui manifestazioni cliniche elettive sono la trombosi venosa profonda (TVP) e l'embolia polmonare (EP). L'incidenza del TEV nei Paesi occidentali industrializzati varia tra 44 e 145 per 100.000 abitanti e, nell'ambito delle patologie cardiovascolari, i disordini tromboembolici sono secondi in termini di prevalenza solo alla sindrome coronarica acuta ed allo stroke (1). In una recente meta-analisi della letteratura, Silverstein e Colleghi hanno stimato un'incidenza annua di 48 episodi per 100.000 d'EP e 69 per 100.000 di TVP (2). Nella pratica ospedaliera, il TEV è causa riconosciuta di circa il 12% dei decessi e contribuisce ad un ulteriore tasso di mortalità variabile dal 19 al 30% nei tre anni successivi alla dimissione (3).

Prima di Virchow, agli albori della biochimica moderna, la genesi dell'evento tromboembolico era considerata di "natura idiopatica". La celebre triade, postulata dal Patologo Teutonico nella prima metà del XIX secolo, rappresentò l'archetipo, la più concreta interpretazione meccanicistica del fenomeno (4). Stasi venosa, danno endoteliale ed attivazione del sistema emostatico sono tuttora i cardini fisiopatologici della patologia. Le condizioni predisponenti l'attivazione del sistema emostatico rappresentano tuttora una sfida aperta per la Medicina. I progressi della ricerca e la progressiva scoperta d'attivatori, inibitori e modulatori fisiologici dei processi emostatici hanno contribuito a chiarire molti aspetti oscuri della genesi e della progressione del trombo venoso. Dapprima la scoperta delle carenze congenite di antitrombina nel 1965 (5), quindi della proteina C (6) ed infine di altre importanti condizioni predisponenti, contribuirono ad abbattere sostanzialmente il numero delle trombosi considerate idiopatiche, fino ai giorni nostri, nei quali oltre il 70% delle trombosi riconosce una causa scatenante, circa il 50% delle quali di natura biochimica, non meccanica (7, 8). Ciononostante, è fin troppo elementare ipotizzare che il restante 30% di trombosi oggi considerate spontanee o "idiopatiche", possa in futuro trovare giustificazione nell'identificazione di fattori di rischio inediti, ma ancora oggi ignoti. Nell'ottica del-

la multifattorialità della genesi del tromboembolismo venoso, il riconoscimento del massimo numero di fattori causali potrebbe consentire, analogamente alle trombosi arteriose, una più accurata stratificazione del rischio e l'adozione di misure profilattiche o terapeutiche più idonee. E' sufficiente considerare, nell'era della diffusione di farmaci a base di proteine ricombinanti, ai potenziali vantaggi terapeutici derivanti dal riconoscimento delle carenze congenite di antitrombina o proteina C, proteine per le quali sono già disponibili concentrati commerciali da utilizzare in alternativa agli anticoagulanti classici, notoriamente gravati da rischio emorragico.

Malgrado nel corso degli anni siano stati proposti contributi molto convincenti, la patogenesi del TEV rimane comunque per molti aspetti contraddittoria. In sintesi, la genesi della trombosi venosa è multifattoriale e la comparsa d'eventi tromboembolici si associa abitualmente alla presenza contestuale di molteplici fattori di rischio, siano essi genetici o acquisiti, biochimici o meccanici (7, 9). In un richiamo alla mitologica figura a due volti di Giano, se da un lato l'ampia messe d'evidenze cliniche proposta dalla letteratura scientifica mitiga l'insaziabile sete di conoscenza del Patologo, essa rende contestualmente ancor più complesso ed intrigato l'approccio pragmatico del Medico di Laboratorio allo screening per trombofilia, termine che sottende la tendenza geneticamente determinata alla trombosi (10). Accanto a test di provata validità clinica (11), di recente sono emerse nuove indagini, sostenute da evidenze cliniche apparentemente attendibili. Appartengono a quest'ultima categoria gli aumenti dei fattori VIII (12), IX (13), XI (14) e del Thrombin Activable Fibrinolysis Inhibitor (TAFI) (15). Indicazioni cliniche contraddittorie e non indicative sono invece emerse dall'analisi della prevalenza degli aumenti di fattore V (16) e XII (17), la cui concentrazione nel plasma non appare significativamente associata a TEV. Sfortunatamente, la mancanza di contributi sostanziali sull'argomento non consente di suggerire un approccio risolutivo al problema e linee guida basate sull'evidenza sono attualmente limitate a raccomandazioni di grado II (18). Almeno in parte, ciò

è ascrivibile all'incerto comportamento clinico da adottare in pazienti in cui siano scoperti uno o più fattori di trombofilia. Inoltre, è evidente che i molteplici fattori riconosciuti di rischio, genetici o acquisiti, "pesano" diversamente nella genesi della patologia. Generalizzando, i fattori di rischio sono condizioni associate ad aumentata incidenza di patologia, la cui associazione è considerata causale. Al contrario, i predittori o marcatori di rischio sono fattori ancora associati ad aumentata frequenza di patologia, ma non necessariamente mediante un nesso di causalità riconoscibile (19).

In letteratura scientifica, l'effetto dei fattori di rischio è espresso in diversi modi, in relazione al loro impiego. Nel singolo, rischio relativo (rapporto fra prevalenza del fattore tra popolazione malata e sana) o rischio assoluto (differenza di prevalenza del fattore tra popolazione malata e sana) consentono informazioni più accurate rispetto al rischio attribuibile (funzione del rischio relativo e della prevalenza di patologia), il cui impiego appare più indicativo in gruppi consistenti d'individui (19).

Nell'ambito specifico della patogenesi del TEV, la prevalenza ed il rischio relativo associati ai vari parametri appaiono piuttosto eterogenei. Riferendosi alla popolazione generale, l'associazione di rischio relativo e prevalenza nel concetto di rischio attribuibile consente di ottenere una visione d'insieme più razionale ed accurata (Tabella I). Non deve quindi sorprendere se carenze congenite di antitrombina, gravate da elevato rischio relativo ma bassa prevalenza, manifestino un rischio attribuibile globalmente inferiore a carenze ritenute ordinariamente meno gravi, ma più comuni.

Quindi, applicando letteralmente il concetto di screening e limitando l'analisi al rischio attribuibile, la misura di tutti i parametri proposti in Tabella I apparirebbe giustificata. Tuttavia, estendendo il concetto ed investendolo di maggiore valenza clinica, le

considerazioni finali cambiano sostanzialmente. E' bene ricordare che l'identificazione dei diversi fattori di rischio influenza sostanzialmente la gestione del paziente (20). Mentre è universalmente riconosciuta la necessità di adottare efficaci misure profilattiche in pazienti con carenze congenite gravi, ad elevato rischio relativo (antitrombina, proteina C o S), in particolari situazioni a rischio (interventi chirurgici, gravidanza, fratture), non esistono, almeno per ora, indicazioni cliniche univoche sulle misure da adottare in pazienti in cui siano identificate trombofilie più frequenti, ma relativamente meno gravi (aumento di fattore VIII, IX, XI e TAFI) (21). In questo caso, il problema si pone strettamente in termini d'efficacia e, più pragmaticamente, di rapporto costo - beneficio.

Se, infatti, lo screening per identificare portatori di carenze congenite di antitrombina, proteina C ed S o delle mutazioni di FVLeiden e del gene della protrombina appare sostanzialmente giustificato da un atteggiamento clinico consensuale, la ricerca di parametri a basso rischio relativo (le trombofilie minori, appunto) non trova oggi un riscontro clinico univoco, identificabile in linee guida o indicazioni di Evidence Based Medicine, che possano concretamente indurre variazioni nella gestione clinica del paziente (18).

Riconoscendo nell'esame di Laboratorio un mezzo per verificare un sospetto diagnostico, per monitorare il decorso della malattia e l'efficacia delle scelte terapeutiche (22), l'ipotetico pannello per lo screening di trombofilia dovrebbe essere strettamente reinterpretato in termini di *outcome*. La possibilità di predire la probabilità di recidiva in pazienti sintomatici ed il rischio di trombosi nei consanguinei rappresentano le principali motivazioni per giustificare la ricerca di condizioni di trombofilia. Inoltre, lo screening per trombofilia ha la finalità di ottimizzare il rapporto tra rischio e beneficio della terapia

Tabella I. Principali fattori di rischio biochimici di tromboembolismo venoso.

Fattore	Popolazione con TEV (%)	Popolazione generale (%)	Rischio relativo	Rischio attribuibile
Fattore VLeiden	20	4	6.0	16.7
Aumento FVII	25	11	2.7	15.6
Aumento TAFI	9	14	1.7	11.9
Aumento FXI	19	10	2.2	11.0
Iperfibrinogenemia	15	8	2.0	7.4
Iperomocisteinemia	10	4.8	2.2	5.4
Allele A 20210	6.2	2.3	2.8	4.0
Deficit proteina S	2.2	0.2	11.2	2.0
Deficit proteina C	2.1	0.3	7.1	1.8
Deficit AT	1.1	0.2	5.6	0.9
Aumento FIX	-	-	2.6	?

anticoagulante, pesato in conformità a (I) rischio di malattia, (II) rischio ed efficacia del trattamento e (III) valore predittivo del test di Laboratorio usato per la diagnosi (18).

Pertanto, il concetto impiegato fino ad oggi di test di “provata validità clinica” non è più pienamente legittimato e dovrebbe essere rivisto in termini di test che “influenzano la gestione clinica del paziente” (Tabella II). In tempi in cui la razionalizzazione delle spese diagnostiche sembra rappresentare il problema preminente del Sistema Sanitario Nazionale, il quesito si pone quindi non più in termini d’approfondimento diagnostico, quanto piuttosto d’efficacia clinica. L’identificazione di uno o più fattori di rischio per TEV a basso rischio relativo aggiunge po-

co, forse nulla, alla diagnosi, ne sembra alterare sostanzialmente il decorso della patologia o la sua terapia (20).

Nemmeno l’associazione di trombofilie minori a condizioni più gravi trova oggi delle linee profilattiche o terapeutiche univoche, senza trascurare che riscontri occasionali richiedono comunque solide conferme cliniche successive (“una rondine non fa primavera...”). A molti quest’approccio potrà sembrare riduttivo, poiché limita sostanzialmente il potere d’indagine del Laboratorio Clinico. Per di più, la classificazione proposta in Tabella II è provvisoria, poiché costantemente condizionata dalla disponibilità d’informazioni cliniche che potrebbero in futuro tradurre un parametro da una categoria all’altra.

Tabella II. Revisione dello screening per trombofilia.

Test che influenzano la gestione clinica del paziente	Test che non influenzano la gestione clinica del paziente
<ul style="list-style-type: none"> • Deficit di AT • Deficit di proteina C • Deficit di proteina S • APCr (Mutazione FVLeiden)¹ • Anticorpi anti-fosfolipidi <ul style="list-style-type: none"> • Anticorpi anti-cardiolipina (ACA) • Lupus Anticoagulant (LAC) • Omocisteina² • Mutazione del fattore II (A 20210)¹ 	<ul style="list-style-type: none"> • APCr (Altre cause) • Aumento di fattore VIII • Aumento di fattore IX • Aumento di fattore XI • Iper e disfibrinogenemie • Aumento di TAFI • Deficit di TFPI • Deficit di t-PA • Aumento di PAI-1 • Deficit di Plasminogeno • Deficit di Trombomodulina • Polimorfismo del gene dell’ACE
<p>1) Identificazione di condizione di omozigosi. 2) Valenza clinica dubbia per trombosi venosa, certa per trombosi arteriosa. Inoltre, il parametro può essere spesso modificato con semplici interventi dietetici.</p>	

Ciononostante, la razionalizzazione delle spese sanitarie impone delle scelte, dolorose ma obbligate. Se, come detto, alcuni parametri, pur significativamente associati a TEV non modificano sostanzialmente la gestione clinica del paziente, l’indagine trova giustificazione solo in termini di ricerca clinica e, come tale, va riservata a Centri di Ricerca, altamente specializzati.

Pertanto, l’esecuzione di test che non modificano concretamente la gestione clinica del paziente non appare auspicabile nel comune Laboratorio Clinico. E’ verosimile che l’indagine di questi fattori consentirà in futuro di comprendere pienamente la fisiopatologia degli eventi tromboembolici, ridimensionando ulteriormente il numero di “trombosi idiopatiche”, fin quando l’aggettivo rappresenterà una eccezione e non più una regola, come fu largamente prima del 1965 (5).

Tra le varie manifestazioni cliniche della trombosi venosa, particolare menzione meritano gli incidenti ostetrici maggiori, rappresentati principalmente da preeclampsia, aborto, trombosi e distacchi placentari

e per i quali è stata recentemente dimostrata un’importante base trombofilica (23, 24). Il contributo della trombofilia in queste caratteristiche patologie sembrava inizialmente limitato alla sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi; è stato invece dimostrato che altre condizioni trombofiliche maggiori, quali deficit di antitrombina, proteina C, proteina S, fattore VLeiden, mutazione del gene della protrombina ed iperomocisteinemia (23-25) possono contribuire alla genesi.

Inoltre, poiché la profilassi antitrombotica può risultare efficace nel prevenire l’insorgenza della patologia (24), lo screening per trombofilia, limitato ai test per i quali esiste ad oggi un reale riscontro clinico (Tabella II), appare giustificato in tutte le pazienti con gravi patologie ostetriche.

Limitando l’estensione del concetto e la finalità dello screening per trombofilia ad esclusive situazioni cliniche, è necessario differenziare soggetti apparentemente sani da soggetti con pregressi episodi di trombosi venosa ed, infine, da soggetti che devono fronteggiare particolari condizioni aggiuntive di ri-

schio. Queste ultime si differenziano tra condizioni aggiuntive di rischio inevitabili (ad esempio interventi chirurgici, neoplasie) od evitabili (ad esempio assunzione di contraccettivi orali, terapia postmenopausale). Mentre nel primo caso l'ineluttabilità dell'evento a rischio limita alla profilassi un eventuale intervento, nel secondo caso, considerati il rischio relativo tutt'altro che insignificante e la reale possibilità di evitare l'evento, è possibile intervenire bidirezionalmente, instaurando particolari terapie profilattiche e supportive o, in alternativa, rinviando o eliminando l'evento.

E' descritto, ad esempio, che l'assunzione di contraccettivi orali eleva il rischio relativo di eventi tromboembolici di 3-4 volte, innalzando l'incidenza da 0.8 a 3.0 casi per 10000 donne/anno; l'associazione di una condizione trombofilica determina un aggravio significativo del rischio di base, con ripercussioni sostanziali nella gestione clinica del paziente (26, 27).

Anche in questo caso, l'analisi deve ponderare la tipologia del difetto. Nonostante sia dimostrato che l'associazione tra contraccettivi orali e deficit gravi, quali carenze di antitrombina, proteina C, proteina S, fattore VLeiden, comporti un concreto aggravio del rischio di eventi trombotici (nel caso di donne portatrici di mutazione del fattore VLeiden, l'assunzione dei contraccettivi orali eleva il rischio basale di TEV da 6 a 24), è ben lungi dall'essere chiarita l'entità dell'effetto sinergico tra fattori di rischio secondari e trombofilie minori, quali aumenti di fattore VIII, XI, IX e TAFI.

A titolo d'esempio è descritto che, contrariamente al fattore VLeiden, elevati livelli plasmatici di fattore VIII non agiscono sinergicamente ai contraccettivi orali, il che priva di ogni ricaduta clinica il riconoscimento di questa condizione in donne che desiderino assumere estrogeni-progestinici (28). In effetti, nonostante sia plausibile che l'associazione di trombofilie minori e fattori di rischio secondari determini un aggravio del rischio basale, condizione della quale il paziente deve essere informato, non esistono ad oggi conferme cliniche attendibili, né è dimostrabile che l'adozione di misure profilattiche sia realmente efficace in pazienti portatori di alterazioni minori multiple (es. associazione di aumenti di fattore XI e TAFI), con condizioni aggiuntive acquisite di rischio (es. interventi chirurgici, gravidanza).

Inoltre, considerando la dubbia sinergia e l'ipotetico basso rischio relativo risultante dall'associazione delle trombofilie minori, in contrapposizione al tangibile rischio di eventi emorragici gravi o fatali in pazienti sottoposti ad anticoagulanti o antiaggreganti, non esiste ad oggi nessuna linea di evidenza che supporti la validità dello screening per trombofilie minori in queste particolari situazioni (21). In altri termini anche in questo caso la conoscenza dei difetti minori non influenza oggi la gestione clinica

del paziente (20, 21). Al contrario, un atteggiamento troppo audace e non suffragato da evidenze cliniche inequivocabili può apparire ancor più criticabile ed azzardato, alla luce delle possibili conseguenze medico - legali derivanti dall'attuazione di misure scarsamente oggettivabili.

Oltre a considerazioni prettamente cliniche, l'approccio allo screening per trombofilia subisce l'influenza di un'ampia serie di problematiche analitiche, troppo estese perché sia possibile sintetizzarle in poche righe (18).

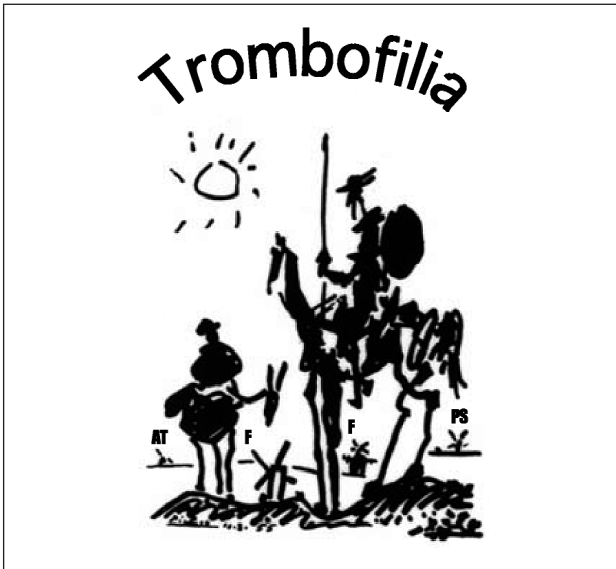
In Medicina, ogni livello decisionale è subordinato, più o meno consciamente, dall'accuratezza del test diagnostico su cui diagnosi e monitoraggio pongono i propri cardini. Tralasciando il rischio relativo, nell'articolo di Meihers e Colleghi la concentrazione di fattore XI differisce significativamente tra pazienti (104.2 ± 22.6 %) e controlli (97.0 ± 19.5 %); tuttavia, la differenza è risibile (7%) e ben inferiore ai coefficienti di variabilità analitica (fino al 14%) e biologica (prossima al 10%) dell'analita in esame (14).

In quest'ottica, la considerevole sovrapposizione di valori tra soggetti di controllo e pazienti rende impossibile l'esclusione a priori della casualità dell'osservazione. Queste considerazioni assumono ancor più rilevanza analizzando fattori di rischio ad elevata variabilità biologica ed analitica, tra i quali il fattore VIII, la cui concentrazione è notoriamente influenzata da molteplici variabili, tra le quali fase acuta, esercizio, età, gravidanza (29).

Malgrado nei pazienti con TEV sia stata descritta una relativa indipendenza dell'aumento di FVIII:C dalla fase acuta (29), nella pratica clinica la distinzione tra aumenti di natura genetica (persistenti) o di natura acquisita (transitori) è impossibile se non ripetendo l'esame o misurando altri parametri (proteina C reattiva, velocità di eritrosedimentazione) ed aumentando quindi sostanzialmente il costo dello screening, con fatali ripercussioni sul rapporto tra costo e beneficio. Pertanto, quanto maggiore è l'efficienza analitica del test, intesa in termini d'estensione del concetto di predittività, tanto esso apparirà concretamente più utile e sostanziale nel "decision making".

In conclusione, l'accurata selezione dei test di screening per trombofilia e delle relative tecniche analitiche rappresenta aspetto essenziale (11), meritevole d'accurata riflessione, al fine di non emulare le disgraziate gesta di Don Chischotte, leggendario personaggio di Miguel de Cervantes, ossessivamente proteso in un vano cimento contro i mulini a vento (Fig. 1). Auspicabilmente, è ipotizzabile che l'incessante progresso tecnologico ed il progressivo ampliamento e perfezionamento delle tecniche analitiche consentiranno presto di ampliare le attuali conoscenze, chiarificando ed oggettivando l'approccio al complesso problema dello screening per trombofilia.

Fig. 1. La Medicina di Laboratorio e lo screening per trombofilia (Raffigurazione di Pablo Picasso).



Bibliografia

1. Gunintini C, Di Rocco G, Marini C, Melillo E, Palla A. Epidemiology. *Chest* 1995;107:S3-S9.
2. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton III LJ. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. A 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998;158:585-93.
3. Anderson Jr FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan WA, Jovanovic B et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT study. *Arch Intern Med* 1991;151:933-8.
4. Virchow R. Phlogose und thrombose im gefabsystem; gesammelte abhandlungen zur wissenschaftlichen medium. Frankfurt: Staatsdruckerei; 1856.
5. Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb Diath Haemorrhag* 1965;116:754-61.
6. Dahlbäch B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulation response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:1004-8.
7. Laffan M, Tuddenham E. Assessing thrombotic risk. *BMJ* 1998;317:520-3.
8. Palareti G. Il rischio trombotico: dal rischio di malattia e dal dato di laboratorio alla decisione clinica. *Riv Med Lab* 2000;1:105-7.
9. Rosendaal FR. Thrombosis in the young: epidemiology and risk factors. A focus on venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1997;78:1-6.
10. De Moerloose P, Bounameaux HR, Mannucci PM. Screening test for thrombophilic patients: which tests, for which patient, by whom, when and why? *Semin Thromb Hemost* 1998;24:321-7.
11. Lippi G. I test di screening della trombofilia. *Med Lab* 1999;7:107-9.
12. Kraaijenhagen RA, in 't Anker PS, Koopman MMW, Reitsma PH, Prins MH, van den Ende A, Buller HR. High plasma concentration of factor VIIIc is a major risk factor for venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2000;83:5-9.
13. Van Hylckama Vlieg A, van der Linden I K, Bertina RM, Rosendaal FR. High levels of factor IX increase the risk of venous thrombosis. *Blood* 2000;95:3678-82.
14. Meijers JC, Tekelenburg WL, Bouma BN, Bertina RM, Rosendaal FR. High levels of coagulation factor XI as a risk factor for venous thrombosis. *N Engl J Med* 2000;342:696-701.
15. Van Tilburg NH, Rosendaal FR, Bertina RM. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and the risk for deep vein thrombosis. *Blood* 2000;95:2855-9.
16. Kamphuisen PW, Rosendaal FR, Eikenboom JC, Bos R, Bertina RM. Factor V antigen levels and venous thrombosis: risk profile, interaction with factor V Leiden, and relation with factor VIII antigen levels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1382-6.
17. 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.
18. Baglin T. Thrombophilia testing: what do we think the tests mean and what we do with results? *J Clin Pathol* 2000;53:167-70.
19. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1999;82:610-9.
20. Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, Weg JG, Morris TA, Samama M, Tapson V. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 1998;144(Suppl. 5):S561-78.
21. Kearon C, Crowther M, Hirsh J. Management of patients with hereditary hypercoagulable disorders. *Annu Rev Med* 2000;51:169-85.
22. Pagni A, Plebani M. The laboratory and the general practitioner. *Clin Chim Acta* 1999;280:13-24.
23. Brenner B. Inherited thrombophilia and pregnancy loss. *Thromb Haemost* 1999;82:634-40.
24. Blumenfeld Z, Brenner B. Thrombophilia-associated pregnancy wastage. *Fertil Steril* 1999;72:765-74.
25. Souza SS, Ferriani RA, Pontes AG, Zago MA, Franco RF. Factor V Leiden and factor II G20210A mutations in patients with recurrent abortion. *Hum Reprod* 1999;14:2448-50.
26. Vandenbroucke JP, Koster T, Briet E, Raitsma PH, Bertina RM, Rosendaal FR. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* 1994;334:1453-7.
27. Bloemenkamp KWM, Rosendaal FR, Helmerhost FM, Vandenbroucke JP. Higher risk of venous thrombosis during early use of oral contraceptives in women with inherited clotting defects. *Arch Intern Med* 2000;160:49-52.
28. Bloemenkamp KWM, Helmerhost FM, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP. Venous thrombosis, oral contraceptives and high factor VIII levels. *Thromb Haemost* 1999;82:1024-7.
29. 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.