

Nr. 3 2000

Venøs tromboseprofylakse

Udarbejdet af en arbejdsgruppe nedsat af: Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase, Dansk Selskab for Intern Medicin, Dansk Ortopædkirurgisk Selskab og Dansk Kirurgisk Selskab bestående af:

Kjeld Dons
Lars Heslet
Jette K. Ingerslev
Lars Nannestad Jørgensen
Michael Rud Lassen
Carsten Lenstrup
Margit Y. Manton
Hans Kræmmer Nielsen
Hans Morten Schnack Rasmussen
Torben V. Schroeder
Peer A. Wille-Jørgensen

Redigeret af:

Torben V. Schroeder
Hans Morten Schnack Rasmussen
Peer A. Wille-Jørgensen
Jette K. Ingerslev
Hans Kræmmer Nielsen

INDLEDNING

I foråret 1997 nedsattes på initiativ af Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase (DSTH) en arbejdsgruppe med det formål at udarbejde en klaringsrapport vedrørende den faglige og videnskabelige status for profylaksen mod venøs tromboembolisk sygdom hos patienter inden for intern medicin, neurologi, gynækologi & obstetrik, ortopædkirurgi, parenkymkirurgi, neurokirurgi og hos patienter på intensive afdelinger.

Deltagere i gruppen blev udpeget fra Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase (*Hans Kræmmer Nielsen* [formand] og *Peer Wille-Jørgensen*), Dansk Selskab for Intern Medicin (*Jette Ingerslev*), Dansk Ortopædkirurgisk Selskab (*Michael Rud Lassen*) og Dansk Kirurgisk Selskab (*Torben V. Schroeder*). Gruppen har suppleret sig med følgende personer med specialviden: *Kjeld Dons* (neurokirurg), *Lars Heslet* (anæstesiolog), *Carsten Lenstrup* (gynækolog & obstetrik), *Lars Nannestad Jørgensen* (kirurg), *Margit Manton* (radiolog) og *Morten Schnack Rasmussen* (kirurg).

De enkelte kapitler er primært skrevet af enkelte bidragydere, men den samlede redaktion er foretaget og gennemgået af alle gruppens deltagere, der således i fællesskab er ansvarlige for redegørelsen.

I planlægningen er det besluttet at tilstræbe en grundig, men også overskuelig rapport, der kan bruges i praksis af de enkelte specialer. Enkelte punkter kan derfor være nævnt flere gange i rapporten. Den nyeste viden er benyttet. Der er i det væsentligste refereret til de nyeste relevante oversigtsartikler og originalarbejder. Rapporten er *ikke* et »systematisk review«, hvor man har tilstræbt at vurdere *al* tilgængelig litteratur inden for området.

I de enkelte kapitler er der anvendt følgende klassifikation af evidensen:

- A:** Bygger på randomiserede studier med anerkendt diagnostik, evt. sufficient (systematiske) udførte metaanalyser eller korrekte epidemiologiske studier.
- B:** Bygger på randomiserede studier med tvivlsom diagnostik eller kontrollerede studier med anerkendt diagnostik
- C:** Observationelle studier – traditionelle oversigtsartikler

Uden for kategorier (UK):

Editorials – kasuistikker – »det har vi altid gjort« – analogislutninger.

I teksten er niveauet anført efter hver oplysning (som A, B, C eller UK), hvor det har været muligt at klassificere.

EPIDEMIOLOGI

Epidemiologiske data fra Norden har vist, at symptomatisk dyb venetrombose (DVT) forekommer hos 1,8 per 1.000 per år, ikke-fatal lungeemboli (LE) hos 1,0 per 1.000 per år (1 [A]), medens autopsiverificerede lungeembolier findes hos 1,1 per 1.000 per år (2 [A]), med stigende frekvens, især fra 50-års alderen (3 [A]).

Efter større generelle kirurgiske indgreb uden antitrombotisk profylakse har diagnostiske undersøgelser (4 [A]) vist, at gennemsnitlig en fjerdedel af patienterne udvikler DVT efter sådanne kirurgiske indgreb, mens halvdelen udvikler DVT efter ortopædkirurgiske indgreb på grund af hoftefrakturer eller hofte/knæalloplastik. Det tilsvarende tal for intensive medicinske patienter er ca. en tredjedel (5 [A]).

Patogenese

Den hæmostatiske proces er meget kompleks. Karvæggens endotel, trombocytter, leukocytter, plasmakoagulation og fibrinolyse er nogle af de væsentlige faktorer. De vigtigste faktorer for venøse tromboembolier kan sammenfattes i Virchows triade: Forandringer i blodets sammensætning, i karvæggen og i blodets cirkulation.

Risikofaktorer for venøs tromboembolisme

Risikofaktorerne er mange og ikke alle lige veldokumenterede (**Fig. 1**). Nedsat aktivitet af de naturlige koagulationshæmmere og forekomst af fosfolipid-antistoffer er forbundet med øget tromboserisiko. Stigende alder, kirurgiske indgreb, traumer, maligne lidelser, graviditet, fødsel, højdosis østrogener samt immobilisation er udløsende faktorer. Talrige undersøgelser har forsøgt at adskille patienterne i høj-, mellem- og lavrisikogrupper. Der er udviklet og evalueret mange matematiske indices til denne procedure (6 [A]). De har dog aldrig fundet praktisk anvendelse. Følgende faktorer er bevist at være relateret til en højere risiko for postoperativ tromboemboli: Alder >40 år, maligne lidelser, overvægt, kolorektal kirurgi og medfødte koagulationsanomalier (antitrombinmangel, protein S- og C-mangel og nedsat fibrinolyse samt aktiveret protein C-resistens [UK]). Derimod er det ikke sikkert vist, at varicer, hjertelidelse, langvarige opera-

tioner, eller p-piller disponerer til postoperativ tromboemboli (C). Der er formentlig en multiplikativ effekt, hvis flere risikofaktorer er til stede samtidigt (UK). Det er et faktum, at stort set ingen patienter har en 0-risiko. I den daglige praksis står man sig ved at foretage simple procedurer, frem for at gennemføre profylaksen med avancerede, individuelle risikofaktorvurderinger. En simpel opdeling i høj- og lavrisikopatienter er en mulighed, men der er stadig en vis tradition for opdeling i tre grupper (4 [A]) (Fig. 2).

Fatale lungeembolier er sandsynligvis den mest almindelige dødsårsag på hospitaler trods mulighed for profylakse (7 [UK]). Lungeembolier og dybe venetromboser optræder særlig ofte hos ældre, og lige hyppigt hos mænd og kvinder (8 [A]).

DIAGNOSTIK

Den optimale diagnostiske metode til screening for DVT skal være pålidelig med få falsk negative og falsk positive resultater. Den skal være hurtig og let at udføre på alle patientkategorier. Metoden bør være ikke-invasiv, bivirkningsfri, have en lav inter- og intraobservatorvariation samt være billig. En sådan ideel metode eksisterer ikke, og det er derfor et spørgsmål om, hvilken af de nedenfor beskrevne metoder, der bedst opfylder de fleste af de nævnte krav.

Et andet forhold af betydning for at bedømme de diagnostiske metoder er, at de fleste arbejder vedrører klinisk DVT og ikke diagnostik hos asymptomatiske (højrisiko/postoperative) patienter, hvor alle ikke-invasive teknikker giver dårligere resultater (9 [A], 10 [B]). Det er vist, at incidensen af DVT i de to grupper (klinisk og asymptomatisk) er den samme, men der er forskel på størrelse og lokalisation af tromber og antallet af okkluderende/ikke-okkluderende tromber (10 [B]). Hos symptomatiske patienter er der signifikant flere proksimale tromber (84%) sammenlignet med asymptomatiske, postoperative patienter (47%), og langt flere af disse tromber okkluderer venelumen (84% vs. 23%) (10 [B]). Der er således stor forskel på de to typer patienter.

Undersøgelsesmetoder

Ascenderende flebografi har været kendt siden 1930 til påvisning af DVT (11 [C]). Flebografiundersøgelsen giver en anatomisk fremstilling af underekstremitetens vener. Omhyggeligt udført er flebografi en pålidelig metode (12 [C]) til at diagnosticere tromber lokaliseret til crus, femur og bækken (13 [C]). Flebografi har længe været accepteret som »gold-standard«-undersøgelsen, over for hvilken alle andre undersøgelser vurderes. Imidlertid er fortolkningen af undersøgelsen observatorafhængig med en interobservatorvariation på ca. 10%, selvom flebografiteknikken kan standardiseres (14 [A]). I andre 10% er det ikke muligt at gennemføre undersøgelsen, hyppigst pga. punkturproblemer. I yderligere 10-29% af undersøgelserne er disse teknisk insufficiante (15 [B], 16 [A]), hyppigst pga. manglende fremstilling af crusvener perifert og bækkenvener centralt. På denne baggrund stilles spørgsmålstegn ved, om flebografi fortsat skal være »gold-standard« (17 [UK]). Hertil kommer, at flebografi er invasiv og kun kan gentages i begrænset omfang. Desuden anvendes der ioniserende stråler, og selv om der an-

vendes ikke-ioniske kontrastmidler, er der stadig en risiko for kontraststofreaktion (18 [C]).

UL-scanning. UL-udstyrets forbedrede udformning og ydeevne har fra slutningen af 1980'erne gjort det muligt også at undersøge også venesystemet. Følgende UL-teknikker an-

Kongenitte (permanente) faktorer

Tromboemboli i familien
Antitrombin III-mangel
Protein C- og/eller S-mangel
Aktiveret protein C-resistens. Faktor V Leiden-mutation
– Homo/heterocygot
Homocysteinæmi

Erhvervede (permanente) faktorer

Alder >40 år
Svær overvægt
Tidligere dyb venetrombose eller lungeemboli
Antikardiolipin-antistoffer og/eller lupus antikoagulans
Traumer eller kirurgi, specielt i pelvis, hofter eller underekstremiteter
Maligne lidelser, specielt i bækken eller colon
Hjertesvigt – især højresidigt
Paralyse af underekstremiteterne
Svære infektioner
Inflammatoriske tarmlidelser
Polycytemi

Udløsende (temporære) faktorer

Traumer eller kirurgi, specielt i pelvis, hofter eller underekstremiteter
Graviditet
Puerperium
Immobilisation

Fig. 1. Risikofaktorer for dyb venetrombose.

Lav risiko (proksimale DVT: 0,4%, letal LE: <0,2%):

Alder <40 år og operative indgreb >30 minutter uden andre risikofaktorer
Chirurgia minor (>30 min) uden andre risikofaktorer
Mindre traumer eller lette sygdomstilfælde uden trombofili, men med anamnestisk DVT eller LE

Middel risiko (proksimale DVT: 2-4%, letal LE: 0,2-0,5%):

Store kirurgiske indgreb: Urologi, gynækologi, thoraxkirurgi, karkirurgi eller neurokirurgi hos patienter >40 år eller med forekomst af mindst een af følgende risikofaktorer:
Svære medicinske lidelser som myokardieinfarkt, cancer, hjerteinsufficiens, kroniske inflammatoriske tarmlidelser
Store traumer
Mindre kirurgiske indgreb, traumer eller tidligere DVT, LE eller trombofili
Immobilisation af benene efter mindre skader

Høj risiko (proksimale DVT: 10-20%, letal LE: 0,5-5%):

Frakturer eller store ortopædkirurgiske indgreb i pelvis, hofte eller på underekstremiteterne
Store abdominalkirurgiske indgreb pga. cancer
Kolorektal kirurgi
Store kirurgiske indgreb eller traumer hos patienter med tidligere DVT, LE eller trombofili
Paralyse af underekstremiteterne
Svær iskæmi eller amputation af underekstremiteterne

Fig. 2. Klassifikation af risikoen for proksimale dybe venetromboser (DVT) eller lungeemboli (LE).

vendes i dag til venediagnostik: B-mode gråtonescanning inkl. kompressionstest, duplex-scanning med Doppler-flowregistrering og farve-Dopplerscanning.

Duplex-scanning er en sikker metode til vurdering af symptomgivende DVT over knæledsniveau med en sensitivitet og specificitet på 95% sammenlignet med flebografi. På mange hospitaler i udlandet og i Danmark har UL-scanning nu helt afløst flebografi hos denne patientgruppe (19 [B], 20 [B], 21 [B], 22 [A], 23 [A]). For crustromber hos symptomatiske patienter fandtes en sensitivitet på 81-91% (24 [B], 25 [B], 26 [B]). Hos asymptomatiske patienter var resultaterne betydeligt dårligere.

Med indførelsen af farve-Doppler-scanning er undersøgelsestiden blevet reduceret og diagnostikken forbedret, ikke mindst hos asymptomatiske patienter. Ved at kombinere duplex med farve-Doppler kan der opnås en sensitivitet på 75-87% for isolerede crustromber hos asymptomatiske, postoperative patienter (27 [B], 15 [B], 16 [A]). Med en fortsat udvikling af teknologien, herunder anvendelse af UL-kontraststoffer, kan disse resultater formentlig yderligere forbedres.

Fordelene ved UL-undersøgelsen er, at den kan gentages ved behov og gennemføres hos meget syge, sengeliggende patienter. Der er færre insufficente undersøgelser end ved flebografi, 2-5% mod 22-29% (15 [B], 16 [A]). Det er imidlertid en meget undersøger-afhængig undersøgelse, der kræver en længere oplæringstid. Ligesom ved flebografi er der en interobservervariation, som for isolerede crustromber angives med en kappa-værdi på 0,60 (15 [B]).

Veneokklusionspletysmografi er en ikke-invasiv funktionsundersøgelse, der bedømmer venesystemets kapacitet og tømningshastighed. Den venøse tømningshastighed er nedsat hos patienter med venetrombose, dog ikke nødvendigvis hvis der er kompensatorisk flow gennem kollateraler. Sensitiviteten angives hos symptomatiske patienter til >90% for tromber lokaliseret proksimalt for v. poplitea med en specificitet på 74%. For asymptomatiske patienter angives en sensitivitet så lav som 20% (28 [UK]). For tromber på crus er den diagnostiske sikkerhed under alle omstændigheder ringe. Falsk positive resultater kan opnås hos patienter med ringe veneflow fx pga. hjerteinsufficiens, dyspnø eller kompression af bækkenvenen (9 [A]).

Veneokklusionspletysmografi har ingen plads i den akutte DVT diagnostik.

¹²⁵I-fibrinogenscanning (FUT). Lokalisation af fibrindannelse med gammakamera efter intravenøs indgift af ¹²⁵I-fibrinogen anvendes for tiden ikke i Danmark pga. problemer med at fremstille præparater, som ikke frembyder risiko for overførsel af bl.a. hiv.

Initialt blev metoden anset for at være meget følsom til påvisning af tromber på crus og femur hos asymptomatiske patienter (12 [C]). Senere undersøgelser har dog vist, at sensitiviteten for crustromber afhænger af trombens størrelse med en sensitivitet på 83% for store tromber, faldende til 40% for mindre tromber (29 [B]).

CT. Denne undersøgelse har ingen plads i diagnostikken af perifer DVT, hverken hos patienter med symptomer eller i screeningsøjemed.

Hos patienter med kliniske tegn på bækkenvenetrombose eller mistanke om aplasi af vena cava, hvor UL-scanning ikke har kunnet afklare forholdene, kan man imidlertid med fordel foretage en CT med injektion af kontrast via fodrygsvene på begge fødder. Man opnår herved både oplysninger om de centrale veners anatomi, udbredningen af tromber og et eventuelt kollateralt venenet (30 [B]).

MR-scanning. Den ikke-invasive MR-undersøgelse har endnu ikke nogen stor plads i udredningen for DVT, hverken hos symptomatiske eller asymptomatiske patienter. Der er imidlertid helt klare indikationsområder for denne teknik. MR har høj *accuracy* for tromber i vena cava, og MR kan demonstrere inflammatoriske forandringer og dermed formentlig lettere skelne mellem akutte og kroniske forandringer (31 [B-C], 32 [B]). MR giver i lighed med UL-undersøgelsen også informationer om de ekstravaskulære bløddele, men er ikke, som UL-scanning og flebografi, operatørafhængig. Med udviklingen af en forbedret teknik til at undersøge crusvenen bliver MR i vanskelige tilfælde et alternativ til UL-undersøgelsen (33 [C]), men endnu er teknikken meget kostbar og tidsrøvende.

Rekommandationer

I øvede hænder er UL-scanning den foretrukne metode til undersøgelse af såvel symptomatiske patienter som til screening, idet den ikke har samme begrænsninger som rent hæmodynamiske test (pletysmografi) (15 [B], 16 [A]). Hvilken diagnostisk metode, der skal anvendes, må i sidste ende afhænge af den lokale ekspertise.

Ved screening foreslås den strategi at benytte UL-scanning og gentage undersøgelsen ved negativt fund. Dette vil imidlertid være kostbart, da ca. 70-85% af højrisiko postoperative patienter i lavdosis heparinprofylakse vil være uden tromber.

PROFYLAKSEMETODER

Tromboseprofylakse med anvendelse af mekaniske og/eller medikamentelle metoder baseres på *Virchows* tredeling (34 [B]):

- Stasen i underekstremiteterne kan elimineres med mekaniske metoder.
- Blodets øgede trombosedens kan påvirkes medikamentelt.
- Det direkte traume mod karrene kan søges undgået.

Almene principper

Hurtig mobilisering efter kirurgi er en velkendt metode, der dog ikke er særlig godt videnskabeligt underbygget, da der aldrig er gennemført regelrette randomiserede undersøgelser. I et arbejde af *Lassen & Borris* fra 1991 (35 [C]) blev patienter indlagt efter et tilfældighedsprincip under to forskellige regimer. Hurtig mobilisering nedsatte frekvensen af DVT efter elektiv hoftekirurgi.

Mekaniske metoder

Princippet i de fleste mekaniske metoder er at øge veneblodets strømningshastighed. Dette kan opnås ved elektrisk stimula-

tion af musklerne, ved intermitterende kompression og ved anvendelsen af graderede støttestrømper (36 [A], 37 [A]).

Graderede kompressionsstrømper øger strømningshastigheden og mindsker venedistensionen. Desuden øges både den lokale og den systemiske fibrinolyse (38 [B]). Det er i Danmark den mest anvendte mekaniske metode. Den er vist effektiv til patienter med lav og moderat risiko for DVT (incidens under 20-30%) (39 [B]). Hos højrisikopatienter (DVT incidens over 20-30%) er kompressionsstrømper utilstrækkelige som eneste metode (39 [B]). Kompressionsstrømper skal specielt overvejes til patienter, hvor farmakologiske metoder er kontraindicerede, fx til patienter med hovedtraumer eller koagulopati. For at optimere virkningen af strømperne er det vigtigt at størrelsen af strømperne tilpasses. Ved brug af graderede kompressionsstrømper skal man sikre, at det perifere arterielle kredsløb er intakt, idet arteriel insufficiens med alvorlige konsekvenser er beskrevet.

Der findes flere strømpetyper på markedet, men kun de lærlange TED-strømper er dokumenteret effektive. Det er tvivlsomt, om man kan overføre de videnskabelige resultater, der er opnået med TED-strømper, til andre strømpetyper, da strikkemetoderne ikke er ens fra fabrikat til fabrikat. I resten af denne rapport refereres derfor kun til TED-strømpen.

Intermitterende pneumatisk kompression anvendes kun enkelte steder i Danmark. Princippet er, at en støvle med flere kamre er forbundet med en maskine, der kan generere sekventiel trykøgning i kamrene og herved malke blodet proksimalt. Metoden er effektiv også ved højrisikopatienter (40 [C]) og anvendt især ved neurokirurgi, gynækologi og ortopædkirurgi.

Filter i vena cava er en metode til at forhindre lungeemboli ved manifest eller høj risiko for DVT. Effekten er aldrig bevist i kontrollerede serier, og det er tvivlsomt, om der er indikation for at anvende det som systematisk profylakse (41 [C]). Metoden benyttes i Danmark kun sporadisk, men er overordentlig udbredt i USA.

Heparin

Heparin og derivaterne heraf er det bedst dokumenterede profylaktikum. Heparin griber ind i den interne koagulationskaskade via antitrombin, hvor ved inaktivering af koagulationsfaktor II (trombin), X og IX øges.

Ufraktioneret heparin (UH) givet subkutant 2-3 gange dagligt blev udviklet som tromboseprofylaksemetode omkring 1970. Metoden er vurderet i mange kliniske undersøgelser. I 1988 (42 [A]) forelå den første metaanalyse af alle publicerede studier. Denne viste, at der var en klar effekt af UH sammenlignet med ingen profylakse med hensyn til incidens-reduktion af påvist DVT og lungeemboli. Virkning af UH kan øges ved at styre dosis efter APTT-målinger.

Lavmolekylære hepariner (LMWH). Heparins antikoagulerende effekt er knyttet til en mindre del af molekylet. Ved spaltning og evt. fraktionering kan lavmolekylære heparinfraktioner fremstilles. LMWH har større antikoagulerende effekt og færre bivirkninger – i hvert fald i teorien. Fordelen ved de lavmolekylære hepariner er først og fremmest en bedre farmakokinetik, med høj biotilgængelighed ved subkutan administration og længere halveringstid, således at

man kan nøjes med at dosere en gang dagligt. Siden introduktionen i Danmark i 1990 er der kommet adskillige LMWH-præparater på det danske marked. Alle går under betegnelsen LMWH, selv om der anvendes forskellige spaltningemetoder. Præparaterne har ikke samme molekylvægtprofil, og de rekommanderede doser er forskellige (43 [C], 44 [C], 45 [B]). Der er principielt tale om unikke farmaceutiske specialiteter, hvorfor resultater opnået med et præparat ikke nødvendigvis kan overføres til et andet (46). Den internationale målestandard for effekten af LMWH (anti-Xa-enheder) er heller ikke med sikkerhed udtryk for de enkelte præparaters kliniske effekt.

I Danmark doseres tinzaparin med 3.500 anti-Xa-enheder \times 1 subkutant til kirurgiske patienter, indledt to timer før operationen. Dalteparin doseres med 5.000 anti-Xa-enheder \times 1 indledt aftenen før operationen til højrisikopatienter og med 2.500 anti-Xa enheder påbegyndt to timer før operationen til lavrisikopatienter. Enoxaparin-dosis er hhv. 40 og 20 mg \times 1. Patienter, der får dyb venøs trombose trods profylakse med heparin, er hyppigere overvægtige end de, der ikke får trombose (47 [C]). Der er dog ikke påvist nogen bedre effekt ved at dosere efter vægt (48).

Den farmakologiske variabilitet mellem de enkelte LMWH medfører, at metaanalyser, hvor forskellige LMWH er involveret, må vurderes med forsigtighed. Der er dog intet, der tyder på, at den grundliggende effekt ikke er gældende for alle præparater. Kun en dansk metaanalyse (49 [A]) har opdelt resultaterne efter præparat, hvilket er statistisk mere korrekt, men til gengæld mindsker muligheden for at finde en eventuel forskel mellem fx LMWH og UH.

Komplikationer – blødning. Balancen mellem optimal profylakse og risikoen for blødningskomplikationer er som megen anden farmakoterapi et spørgsmål om dosis. Den hæmostatiske proces i operationsfeltet, der aktiveres af den eksterne koagulationskaskade via tromboplastinfrigørelsen og aktiveringen af trombocytterne, påvirkes ikke nævneværdigt, så længe heparindosis er beskeden. Derfor kan hepariner anvendes i lav dosering allerede præoperativt, uden at det fører til peroperative blødningskomplikationer (50 [A]). Der kan registreres øget peroperativ blødning ved brug af heparinprofylakse. Denne øgning har næppe klinisk relevans (42 [A]), men giver anledning til overvejelser ved anvendelse af spinal/epiduralanalgesi (se dette afsnit). Ved anvendelse af UH er der en let øget risiko for alvorlige blødningskomplikationer sammenlignet med en gruppe, der ikke får tromboseprofylakse. Heparin- og LMWH-overdosering behandles med protaminsulfat. LMWH passerer ikke placenten.

Komplikationer – andre. Afkalkning af knogler ved lang tids brug kan forekomme, men synes at være mindre udtalt ved LMWH end ved UH (51). Dette muliggør brugen af LMWH til langtidsprofylakse hos fx gravide. En sjælden, men velkendt immunbetinget komplikation er heparin-induceret *trombocytopeni* (HIT) med en medfølgende paradoks risiko for arterielle og venøse tromboser. Trombocyt-fald 2-5 dage efter påbegyndt LMWH- eller UH-behandling skal udredes for HIT. Velafgrænsede hudnekroser kan også ses som en del af det kliniske billede.

Hirudin

Hirudin blev oprindeligt udvundet fra iglers spytkirtler og fås nu som et rekombinant præparat. Hos patienter, der gennemgår hoftealloplastik, er det vist, at hirudin er bedre som tromboseprofylaktikum end UH og LMWH og uden flere blødningskomplikationer (52 [A], 53 [A]). Problemet med hirudin er, at det er meget dyrt at fremstille, og at det skal appliceres som to daglige subkutane injektioner. Der findes ikke antidoter. Kan anvendes til patienter med antistoffer mod heparin/Pladefaktor 4-komplex (HIT).

Dextran

Virker antitrombotisk ved at øge blodets strømningshastighed, hæmme trombocyttaggregationen samt fremme fibrinolysen af venøse tromber (54). Dextran har været meget benyttet, specielt i Sverige. Det er nu stort set erstattet af heparin, dels på grund af den mere simple administrationsform, dels fordi det i hvert fald inden for ortopædkirurgi er vist at være mindre effektivt end LMWH (55 [B], 49 [A]). I sammenlignende undersøgelser mellem *hepariner* og *dextran* er der fundet ligeværdig effekt ved elektiv abdominal kirurgi, mens *heparin* synes bedst i akut kirurgi (6 [A]).

Komplikationer: Dextraninfusion kan udløse hjerteinsufficiens pga. volumenekspansionen, specielt hos ældre patienter med mb. cordis, og i sjældne tilfælde medføre anafylaktiske reaktioner. Sidstnævnte forebygges ved forbehandling med lavmolekylært dextran (Promiten) (56).

Vitamin K-antagonister

Virker ved at nedsætte syntesen af funktionsdygtige koagulationsfaktorer II, VII og X i leveren. Præparaterne er effektive som profylakse (7 [B]), men kræver hyppig monitorering, idet det terapeutiske vindue er lille hos operationspatienten, der i kraft af det operative traume har en svingende hæmostatisk balance. Metoden anvendes kun undtagelsesvis i Danmark og da kun hos patienter med høj risiko fx hvis de tidligere har haft DVT. Umonitoreret profylaktisk behandling med vitamin K-antagonister i lav dosis er beskrevet effektiv og sikker (57 [B]). Dette er dog ikke bekræftet i nyere studier med ortopædkirurgiske patienter (58 [C], 59 [A]).

Acetylsalicylsyre

Virker trombocyttaggregationshæmmende, men da trombocytter kun spiller en mindre rolle i den venøse trombes patogenese, er den profylaktiske effekt tvivlsom. De foreliggende metaanalyser over den profylaktiske effekt af trombocyt-funktionshæmmende farmaka er ikke entydige (60 [B], 7 [A]). Derimod er præparatet meget anvendt, og værdien vel-dokumenteret som sekundær profylakse ved arteriosklerotisk hjerte-kar-sygdom. Brug af acetylsalicylsyre giver med sikkerhed øget peroperativ blødning (61 [A]), men den kliniske relevans af dette er formentlig af ringe betydning [UK]).

Andre farmaka

Utallige metoder har været afprøvet. Hvidløgssaft, lidokain, hydroxyklorokin og diverse slangegifte er fundet effektive, men har ikke vundet udbredelse. Dihydroergotamin virker

som en »medicinsk kompressionsstrømpe« og blev markedsført i kombination med heparin (6 [A]). Bivirkninger i form af arterielle spasmer (ergotisme) har ført til, at stoffet i dag er afregistreret i de fleste lande (62 [C]).

Kombinationsprofylakse

Ved at kombinere medicinsk og mekanisk profylakse kan man i mange tilfælde opnå en øget effekt uden at øge bivirkningerne (6 [A]). Typisk anvendes et heparinpræparat i kombination med TED-strømper. Den kliniske dokumentation vil blive omtalt under de enkelte specialer. Kombinationsprofylakse er den foretrukne metode i Danmark (63).

Varigheden og initieringen af profylaksen

Det er en generel opfattelse, at profylaksen skal startes inden operationen. Der foreligger dog undersøgelser, der viser effekt, når profylaksen startes postoperativt (64). Et enkelt randomiseret studie inden for akut hoftekirurgi viste en ikke signifikant tendens til, at præoperativ start af profylakse gav færrest trombotiske komplikationer (65 [A]). Det er ikke for sent at starte profylakse postoperativt, hvis det skulle være glemt præoperativt, hvilket sker specielt hos akutte patienter (66).

Efter udskrivningen er der i en periode øget risiko for tromboser, i hvert fald efter hoftealloplastikkirurgi og abdominalkirurgi (67, 68, 69 [B]). Der er påvist op til 25% sene tromboser i perioden 7.-35. dag (70, 71 [C]). I flere randomiserede studier er det vist, at forlænget tromboseprofylakse efter hoftealloplastik med LMWH i 4-5 uger kan reducere forekomsten af både subkliniske og kliniske tromboser med 50-63% (70 [A], 72 [A], 73 [A], 74 [A]). I parenkymkirurgien mangler der endnu konklusive undersøgelser, men de første pilotserier viser, at en lignende effekt formentlig kan opnås her, om end problemet synes at være af mindre omfang end i ortopædkirurgien (75 [A]). Der forestår et større arbejde med at kortlægge, hvilke patienter der vil have glæde af langtidsprofylakse.

ORTOPÆDKIRURGI

Ortopædkirurgi er et af de områder, hvor effekten af tromboseprofylakse er bedst undersøgt, dels fordi det drejer sig om højrisikopatienter dels fordi omstændighederne er mere reproducerbare end inden for så mange andre patientkategorier.

Forekomst

Tromboemboliske komplikationer er en af de hyppigste årsager til øget postoperativ morbiditet og mortalitet efter traumer og elektive ortopædkirurgiske indgreb (4 [A]). Uden forebyggelse er hyppigheden af tromboemboliske komplikationer inden for ortopædien beskrevet ganske præcist for mange forskellige typer indgreb og traumer (**Tablet 1**). De fleste patienter tilhører højrisikogruppen, dvs. DVT-incidens på mere end 30%. Det gælder fx patienter, der får indsat hofte- eller knæprotese, hvor incidensen er 50-80%. Efter alvorlige traumer, fx brud på rygsøjlen og medullær skade (para- eller tetraplegi), er der beskrevet incidenser helt op til 80-90% (**Tablet 1**).

Tabel 1. Incidenser af DVT (symptomatiske og ikke-symptomatiske) beskrevet hos forskellige ortopædkirurgiske patientkategorier uden tromboseprofylakse.

	%
Spinaltraumer med tetraplegi	80-90
Amputation	70-80
Knæalloplastik	50-70
Hofte-nære frakturer	50-60
Hoftealloplastik	45
Bækkenfrakturer	45
Femurfrakturer	40
Crusfrakturer	30-40
Malleolfrakturer	23
Knæartrotomi	25
Artroskopi af knæ med meniskoperation	4

Tabel 2. Evidensbaserede rekommandationer III. Rekommanderet dosis ved LMWH.

Generisk navn	Moderat risiko »lav« dosis	Høj risiko »høj« dosis
Enoxaparin (Klexane)	20 mg×1 s.c. dgl.	40 mg×1 s.c. dgl.
Nadroparin (Fraxiparin)	2.850 IE×1 s.c. dgl.	60 IE/kg×1 s.c.xl*
Daltepain (Fragmin)	2.500 IE×1 s.c. dgl.	5.000 IE× 1 s.c. dgl.
Tinzaparin (Innohep)	3.500 IE×1 s.c. dgl.	50 IE/kg×1 s.c.×1 dgl.

* Der findes særligt doseringsskema.

En del patienter med posttraumatisk eller postoperativ DVT udvikler lungeembolier. Hyppigheden af letal og symptomatisk lungeemboli er lav og dermed vanskeligere at monitorere. Forekomsten af DVT anvendes i mange undersøgelser som *surrogate endpoint*, da DVT forekommer betydelig hyppigere og antages at være proportional med antallet af lungeembolier.

Profylakse

Tidlig mobilisering er af betydning for effekten af den valgte profylakse. Unødig immobilisering skal undgås. Selvom der gennemføres et potent regime, nedsættes effekten, hvis patienten ikke mobiliseres (35 [C]). Hos langtidsimmobiliserede patienter kan antikoagulation med vitamin-K-antagonister overvejes. Generelt skal operationsvarigheden være så kort som mulig og blodtomhed kun anvendes, når det er nødvendigt. Der skal anvendes tidlige og stabile osteosyntesemetoder, der tillader hurtigt vægtbæring.

Regional lumbal analgesi (spinal/epidural) nedsætter hyppigheden af DVT hos patienter, der får foretaget hoftealloplastik uden tromboseprofylakse (76 [B]). Effekten har ikke været signifikant hos patienter, der samtidig har fået sufficient tromboseprofylakse (77 [B], 78 [C]). Postoperativt kommer patienterne lettere i gang efter regional analgesi sammenlignet med generel anæstesi (79 [A]). Risikoen for udvikling af spinalhæmatomer ved at kombinere regional analgesi og LMWH eller UH synes ikke øget (80 [C]), men tilfælde med paraparese er beskrevet (81 [C]) (se desuden afsnittet om anæstesiologi).

Mekanisk profylakse. TED-strømper er vist effektive til patienter med lav og moderat DVT-risiko (39 [C]), mens den kliniske effekt inden for ortopædkirurgi, hvor det ofte drejer

sig om højrisikopatienter, er mere tvivlsom (39 [A, B]). Dette skyldes snarere mangel på sufficente undersøgelser end en dokumenteret manglende effekt. Hos høj-risikopatienter kan lærlange TED-strømper kombineres med fx LMWH (39 [C]). Intermitterende pneumatisk kompression er vist effektiv hos hoftealloplastik-patienter (82 [B]), men den anvendes ikke ret ofte i Danmark. Lokale forhold kan umuliggøre brugen af mekanisk tromboseprofylakse. Dette gælder fx patienter med knæalloplastik, benbrud behandlet med ekstern fiksa-tion eller større sår.

Heparin. Flere studier og metaanalyser har dokumenteret, at UH, 5.000 enheder givet s.c. 2-3 gange dagligt kan reducere antallet af påviste DVT og LE sammenlignet med ingen profylakse (42 [B]). Med hensyn til den perioperative dødelighed forårsaget af lungeembolier påvist en positiv effekt. Profylaksen synes at kunne forbedres ved at styre dosis vha. APTT (83 [A]), men regimet har aldrig vundet indpas. Ved at kombinere heparin og TED-strømper kan tromboserisikoen nedsættes mere, end hvis metoderne anvendes enkeltvis. Dette er vist for UH (84 [B], 85 [B]) og i et enkelt arbejde for LMWH (86 [B]). Dextran anvendes stort set ikke længere som tromboseprofylakse inden for ortopædkirurgien, idet effekten er mindre end LMWH (55 [B], 49 [A]).

Flere metaanalyser konkluderer samstemmende, at LMWH inden for ortopædkirurgien er mindst lige så god som UH og bedre end andre regimer, herunder ingen profylakse, dextran og oral antikoagulation (55 [B], 49 [A], 87 [B], 88 [B], 89 [C], 90 [A]). De fleste undersøgelser er foretaget på patienter, der fik udført hofte- eller knæalloplastik. Der foreligger ikke tilstrækkelige undersøgelser for andre større elektive knogleoperationer. Det antages dog, at de samme forhold gør sig gældende for denne patienttype, men rekommandationerne må naturligvis blive svagere.

Nyere undersøgelser dokumenterer en fortsat risiko for DVT ud over det umiddelbare postoperative forløb. Denne risiko reduceres 50-63% ved at forlænge tromboseprofylaksen i 4-5 uger (70 [A], 72 [A], 73 [A], 75 [A]). Langtidsbehandling efter større ortopædkirurgiske operationer er noget nyt og bør undersøges yderligere med henblik på indflydelse på morbiditet og mortalitet, før yderligere rekommandationer kan gives. Det samme gælder patienter, der bliver immobiliseret i gipsbandager.

Rekommandationer

Patienter med større eller flere traumer bør tilbydes tromboseprofylakse med LMWH, som startes umiddelbart efter ankomst til hospitalet. Ved kranieskader bør brug af LMWH vente, til risikoen for cerebrale blødninger er aftaget. Indtil forholdene er afklaret, kan graderede kompressionsstrømper anvendes.

Patienter, der gennemgår elektive større operationer på bækken og underekstremiteter inkl. total hofte- og knæalloplastik, bør alle tilbydes tromboseprofylakse med LMWH, evt. suppleret med graderede kompressionsstrømper.

Til patienter, der iøvrigt gennemgår ortopædiske operationer anbefales tromboseprofylakse, hvis der er risikofaktorer der indikerer en høj risiko. Ved evt. tvivl konfereres med koagulationslaboratoriet.

Varigheden af tromboseprofylakse bør være mindst syv dage for hofte- og knæalloplastikpatienter, eventuelt længere, hvis patienten ikke er velmobiliseret eller der er andre faktorer der indikerer en forlængelse. For øvrige patienttyper gives profylakse til de er velmobiliserede eller udskrivelse.

PARENKYMKIRURGI – GASTROENTEROLOGI OG UROLOGI

De fleste undersøgelser af incidens og profylaksemetoder inden for parenkymkirurgien er udført på patientpopulationer bestående af gastroenterologiske, thorax/karkirurgiske og urologiske patienter. De gastroenterologiske er kraftigt overrepræsenterede i stort set alle materialer. Der findes kun sporadiske opgørelser over udelukkende gastroenterologiske patienter. Enkelte undersøgelser har fokuseret specielt på patienter med maligne sygdomme.

Forekomst

Ved systematisk screening med sensitive metoder ved almen parenkymkirurgi findes 20-40% DVT, 5-10% lungeembolier og 1-3% letale lungeembolier uden profylakse. Ved kolorektal kirurgi for cancer skal disse tal fordobles, mens de ved transuretral kirurgi formentlig skal mere end halveres (6 [A]). I de få arbejder, hvor der specielt er fokuseret på akut kirurgi, indikeres, at incidensen ikke er større end ved sammenlignelig elektiv kirurgi (91 [A]).

Patienter, der får foretaget *laparoskopisk kirurgi*, hævdes at blive hurtigere mobiliseret end ved traditionel kirurgi. Der foreligger ingen kontrollerede undersøgelser af hyppigheden af tromboemboliske komplikationer sammenholdt med åben kirurgi. De eksisterende observationelle studier har fundet incidensen af DVT fra 0,05% til 55% (92 [C], 93 [C], 94

[C]). Pneumoperitoneum halverer strømningshastigheden i vena femoralis (92 [C]). Indtil andet er bevist, må laparoskopisk kirurgi med pneumoperitoneum opfattes som en risikofaktor uanset den mulige gevinst, der opnås på andre områder pga. det mindre kirurgiske traume.

Profylakse

UH som lavdosis (5.000 IE s.c.×3) har siden midten af 70'erne været den hyppigst anvendte metode. I to selvstændige undersøgelser er vist signifikant færre letale LE efter parenkymkirurgi, når der var givet heparinprofylakse (95 [A], 96 [A]). Der er påvist signifikant færre DVT, og ved metaanalyse er fundet, at den samlede perioperative mortalitet ikke er blevet nedsat (42 [A]). Ved anvendelsen kan man påvise en let, men næppe klinisk relevant, øget blødnings-tendens (42 [A], 7 [A], 61 [A]).

LMWH har i Danmark stort set overtaget pladsen efter UH (63). Den videnskabelige dokumentation for dette er næsten gennemført. I sammenlignende undersøgelser er der vist en ligeværdig profylaktisk effekt over for DVT og letale LE, med uændret antal blødningskomplikationer (49 [A]). I enkelte arbejder kan der endog påvises en tendens til mindre blødning (97 [A]). Opgørelserne over letale LE er sparsomme, og konklusionerne hviler på metaanalyser af noget tvivlsom værdi på grund af heterogeniteten mellem de enkelte præparater og doseringsmetoder (88 [B]). I et placebo-kontrolleret studie er der påvist færre letale LE (98 [B]). DVT og LE opfattes som to kliniske manifestationer af samme sygdom, hvorfor man formentlig kan tillade sig at konkludere, at det også i forebyggelsen af letal LE er forsvaret at anvende LMWH som profylakse.

De få arbejder, der har fokuseret på *akut kirurgi*, har vist, at de profylaksemetoder, der gælder i den elektive kirurgi,

Tabel 3. Evidensbaserede rekommandationer IV. Venøs tromboseprofylakse ved ortopædkirurgi.

Operationstype	Profylaksetype	Dosis (lav/høj)	Evidensniveau	Vigtig(e) reference(r)
Hofteoperation elektiv	LMWH	Høj	A	(55, 273)
	Justeret UFH	APTT 59 s	A	(274)
	IPC		B	(82)
	LMWH+GCS	Høj	B	(86)
	Danaparoid	Høj	A	(275)
	Hirudin	15 mg×2 s.c.	A	(53)
akut	LMWH	Høj	A	(276)
	UFH	Høj	A	(4)
	Danaparoid	Høj	A	(275)
Knæoperation	IPC		A	(82)
	LMWH	Høj	A	(90)
Gipsbandage	LMWH	Lav	B	(278, 279)
Tourniquet	Ingen studier		Divergens vedr. profylaksebehov	(280, 281)
Artroskopi	LMWH	Lav	UK	(280-283)
Multitraume uden kranietraume	LMWH	Høj	A	(203, 285)
	UFH	Høj	B	(284)

IPC: Intermitterende pneumatisk kompression, CGS: TED-strømper, LMWH: Lav-molekært heparin, UFH: Ufraktioneret heparin.

også gælder for den akutte (91). Den største risiko ved akut kirurgi er, at profylaksen bliver glemt (66).

Som nævnt er forholdene omkring laparoskopisk kirurgi dårligt belyst. TED-strømper er muligvis en optimal del af profylaksen i forbindelse med laparoskopiske indgreb, da anvendelsen af disse peroperativt delvis kan eliminere den øgede stase, som opstår ved pneumoperitoneum (99 [C]).

Dokumentationen inden for *urologi* alene er sparsom, men de undersøgelser, der er lavet, viser en effekt af hepariner og TED-strømper (100 [C]). Et praktisk alternativ ved *transuretral kirurgi* med lav risiko for DVT og LE ville være TED-strømper. Dette er dog ikke videnskabeligt bevist.

Kombinationsbehandling med TED-strømper og UH er signifikant bedre end UH alene i både elektiv og akut kirurgi (6 [A]). Kombinationsbehandlingen med LMWH i parenkymkirurgien er ikke undersøgt, men i daglig klinisk praksis er resultaterne overført fra kombinationen med UH, hvilket må skønnes at være klinisk forsvarligt om end videnskabeligt ukorrekt. Igen savnes dokumentationen over for letal LE, men de overvejelser, der er gjort ovenfor, gælder også her.

Rekommandationer

Patienter, der skal have udført større abdominalkirurgiske indgreb (fra galdekirurgi og opefter, inkl. laparoskopiske indgreb) bør have profylakse med både et heparinpræparat (LMWH eller UH) og TED-strømper indledt præoperativt. Dette gælder, uanset om der er tale om malign sygdom eller ej. Ved mindre indgreb kan der dækkes suffieient med et heparinpræparat. I praksis bør enkle rutiner foretrakkes, således at forskellige doser af heparinpræparaterne til forskellige patientkategorier undgås. Varierende regimer fører erfaringsmæssigt til, at profylaksen af og til bliver glemt. Ved børnekirurgi og ambulat herniekirurgi synes profylakse ikke nødvendig.

Patienter, der får foretaget åbne urologiske indgreb, bør profylaktisk behandles som gastroenterologiske patienter, mens der ved transuretral kirurgi erfaringsmæssigt er dækket tilfredsstillende ind ved anvendelse af TED-strømper alene.

Indtil der foreligger en endelig afklaring af behovet for langtidsprofylakse, bør profylakse gives, så længe patienten er indlagt.

KAR- OG THORAXKIRURGI

Generelt gælder de profylaktiske retningslinier for almen kirurgi også for patienter, der gennemgår kar- eller thoraxkirurgiske indgreb. Dog gives heparin i forbindelse med de fleste karkirurgiske indgreb. På den anden side udsættes patienterne ofte for langvarige operationer evt. efterfulgt af længerevarende intensiv terapi, fx efter operation for rumperet aortaaneurisme. Tilsvarende foretages de fleste hjerte-kirurgiske operationer med brug af hjerte-lunge-maskine, hvilket forudsætter fuld heparinisering, som ved operationens afslutning reverseres. Denne reversering giver flere blødninger efter hjerte-lunge-maskine (101). Hyppige postoperative blødningsproblemer gør, at thoraxkirurger er mindre tilbøjelige til at benytte profylakse, der øger denne risiko.

Der eksisterer kun få undersøgelser, der alene omfatter kar-, thorax- eller hjertekirurgiske patienter, og de færreste er kontrollerede eller randomiserede. Der findes ingen metaanalyser inden for dette område.

Forekomst

Karkirurgi. Baseret på en national database over den samlede finske karkirurgiske aktivitet fandtes symptomatisk DVT hos 0,5% blandt 7.533 karkirurgiske patienter opereret i løbet af to år – lige hyppig efter central og perifer karkirurgi (102 [C]). Benyttes systematiske metoder til diagnostik, såsom fibrinogenoptagelsestest, flebografi eller duplexscanning, er forekomsten omkring 20% (spændvidde: 2-43%) (103 [C], 104 [C], 105 [C], 106 [C], 107 [C], 108 [C], 109 [C], 110 [C], 111 [C], 112, 113 [C], 114 [A]). Disse data peger således på, at incidensen af DVT efter karkirurgi er lidt lavere end den, der ses efter større ikke-karkirurgisk abdominalkirurgi. Der er i flertallet af undersøgelserne tillige givet i.v. 5.000-10.000 IE heparin i relation til afklemning af aorta. Risikoen i forbindelse med perifer karkirurgi (ekstremiteter og hals) synes lidt mindre end ved central karkirurgi (aorta) (115 [C]).

Tabel 4. Evidensbaserede rekommandationer V. Venøs tromboseprofylakse ved parenkymkirurgi – Gastroenterologi og Urologi.

Risikoniveau	Profylaksetype	Dosis (høj/lav)	Evidensniveau	Fordele/ulemper	Vigtige referencer
Lav	Basal		UK		(4)
Moderat	UFH	Lav	A	Enkelt	(61)
	LMWH	Lav	A	Kun én dgl. dosis	(273, 286)
	GCS		A	ingen blødning	(39)
	UFH+GCS		A		(91)
Høj	LMWH	Høj	B	Kun én dgl. dosis	(287)
	Danaparoid	750 IE×2 s.c.	B	Ingen risiko for HIT	(288)
	UFH+GCS		A		(91)
Transuretralkirurgi	GCS		UK		Ingen
Laparoskopisk kirurgi (*)	GCS		C		(99)
	IPC		C		(289)

Ved laparoskopisk kirurgi er risikofaktoren ikke endeligt fastslået, men er formentlig mindst lige så stor som ved åben kirurgi, hvorfor retningslinierne for åben kirurgi bør følges.

IPC: Intermitterende pneumatisk kompression, GCS: TED-strømper, LMWH: Lavmolekylært heparin, UFH: Lavdosis ufraktioneret heparin.

Tabel 5. Evidensbaserede rekommandationer VI. Venøs tromboseprofylakse ved kar- og thoraxkirurgi.

Operationstype	Profylaksetype	Dosis (høj/lav)	Evidens-niveau	Fordele/ulemper	Vigtige referencer
Hjertekirurgi	UFH+IPC	Lav	A		(129)
Perifer kirurgi	UFH		A		(115)
Lungekirurgi (+malignitet)	LMWH	Høj	C		(290)
Variceoperation (uden risikofaktorer)	UFH GCS	Lav	UK UK		(291) Ingen

IPC: Intermitterende pneumatisk kompression, GCS: TED-strømper, LMWH: Lavmolekylært heparin, UFH: Lavdosis ufraktioneret heparin.

Varicekirurgi. Varicer opfattes i flere internationale konsensusrapporter som en risikofaktor for udvikling af DVT (4 [UK]). Der findes imidlertid ingen data, der kan underbygge dette standpunkt.

Hjertekirurgi. Forekomsten af DVT efter hjertekirurgi er dårlig belyst. I en retrospektiv gennemgang af 10.638 hjerteopererede patienter påvises symptomatisk DVT hos 0,7% og LE symptomatisk hos 0,4% (116 [C]). I et andet arbejde er der fundet symptomatisk DVT eller LE hos hhv. 8% og 6% efter lunge- eller hjerte/lungetransplantation (117 [C]). Der findes kun et lille arbejde (n=29), i hvilket der med anvendelse af systematiske metoder er fundet høj forekomst af DVT (48% [95% konfidens: 30-66%]), alle lokaliseret til cruserne (118 [C]).

Ikke-kardial thoraxkirurgi. I forbindelse med ikke kardial thoraxkirurgi angives incidensen at være af samme størrelsesorden som efter anden større kirurgi, (119 [C], 120 [C]), men større efter kirurgi for lungecancer (121 [C]).

Profylakse

Arteriekirurgi. Der eksisterer kun enkelte og små prospektive, randomiserede studier, som har sammenlignet effekten af hhv. UH med placebo (114 [A], 122 [B]) og UH med LMWH (115 [A], 123 [B]). Ingen af undersøgelserne var konklusive. I disse og en række ikke randomiserede studier rapporteres forekomst af DVT på i gennemsnit 10% (spændvidde 3-24%) hos patienter, der har fået heparinprofylakse (124 [C], 125 [C], 126 [C]).

Varicekirurgi. Baseret på empiri anbefales det, at en eller anden form for tromboseprofylakse benyttes, hvis en operation varer mere end en halv time, eller hvis anden kendt risikofaktor som fedme og høj alder er til stede (127 [UK]).

Hjertekirurgi. Litteraturen er sparsom og inkonklusiv, hvad angår den profylaktiske effekt af heparin (130 [B]). Selvom det er anerkendt, at DVT og LE forekommer også efter hjertekirurgi, er heparinprofylakse nok mindre udbredt pga. blødningsrisikoen. Dette forklarer en større interesse for mekanisk tromboseprofylakse. Et stort, men ikke randomiseret arbejde sandsynliggør, at intermitterende pneumatisk kompression i kombination med UH over for UH alene kan reducere forekomsten af LE (129 [C]). I et randomiseret arbejde blev 344 patienter allokeret til graderet kompressionsstrømper og graderede kompressionsstrømper kombineret med intermitterende pneumatisk kompression. Der fandtes forekomst af DVT hos 22% vs. 19% (NS) (130 [A]).

Ikke-kardial thoraxkirurgi. På dette område er litteraturen inkonklusiv, men peger i retning af, at heparin kan nedbringe forekomsten af DVT (131 [C], 132 [C]).

Rekommandationer

I mangel af videnskabelig evidens inden for disse specifikke områder, men i erkendelse af at forekomsten af DVT er som ved anden større kirurgi, må det anbefales, at alle patienter behandles profylaktisk med LMWH, evt. kombineret med TED-strømper, hvor det er muligt. Patienter, som anses for uegnede til behandling med heparin, kan med fordel behandles med TED-strømper. TED-strømper bør ikke anvendes præoperativt.

OBSTETRIK OG GYNÆKOLOGI

I forbindelse med graviditet, fødsel og puerperium forekommer der i organismen en række forandringer, som medfører et øget tromboseberedskab. En af årsagerne til den øgede hyppighed af DVT er den gravide uterus' kompression af venerne i bækkenet. Hyppigst opstår der kompression af venstre v. iliaca som følge af overkrydsning af højre a. iliaca lige før indmunding i v. cava inferior. Der er desuden talrige obstetriske faktorer, som er forbundet med øget risiko for DVT, fx langvarigt sengeleje, operativ forløsning, blødning, sepsis og flerfold graviditet. I forbindelse med graviditet sker der desuden betydelige forandringer i koagulationsproteinerne og i det fibrinolytiske system i retning af hyperkoagulabilitet (133 [C]).

Forekomst

Obstetrik. DVT forekommer med en øget hyppighed under graviditet og i puerperium. Risikoen for DVT ante partum er omkring 1 per 1.000 og puerperalt 1 per 2.000 (134 [C]). Risikoen for DVT er således ca. fem gange højere hos en gravid kvinde end hos en ikke-gravid kvinde. Incidensen af DVT er tilnærmelsesvis identisk i alle tre trimestre (135 [C]). LE er en relativ sjælden, men alvorlig komplikation og forekommer med en hyppighed på 1-2 per 100.000 graviditeter (134 [C]). Patienter, der tidligere har haft DVT, har en anslået risiko for recidiv under den efterfølgende graviditet på mellem 5 og 12%. Med den nævnte incidens af DVT vil der i Danmark være 50-100 symptomatiske tilfælde per år. Af disse indtræder ca. 20% i første trimester, 40% i andet og 40% i tredje trimester samt i puerperiet (136).

Risikoen for DVT ved en operativ forløsning er skønsmæssigt fire gange højere end ved vaginal fødsel. Der findes

ingen undersøgelser omkring tromboseprofylakse ved sectio, men risikoen er formodentlig lille på grund af den hurtige postoperative mobilisering og den ophævelse af stasefremmende faktorer, som forløsningsen indebærer. I øvrigt frembyder kvinder med mekaniske hjerteklapper særlige problemer, der ofte bør konfereres med en kardiolog.

Gynækologi. Venøs tromboembolisk sygdom som komplikation til operative indgreb ses hos 10-20% af patienter, som har gennemgået abdominal kirurgi uden tromboseprofylaktisk behandling. De gynækologiske operationer adskiller sig ikke fra anden abdominal kirurgi, hvad angår tromboserisiko. Der henvises derfor til afsnittet vedrørende kirurgisk gastroenterologi og urologi.

Profylakse

I mangel af randomiserede, kliniske undersøgelser i den obstetriske litteratur bygger strategien for tromboseprofylakse i forbindelse med graviditet i det store og hele på ikke-gravide populationer (133 [C], 137, 138 [C]).

Heparin (UH og LMWH) passerer ikke placentabarrieren. Der er ikke fundet holdepunkter for, at heparin kan medføre fosterskader. Det er derfor et for fosteret sikkert antitrombotikum (139 [C]). Heparindosis har været under debat, idet gravide kan behøve større doser end ikke-gravide. Ved en konsensuskonference i 1998 (140 [C]) blev det besluttet at anbefale en UH-dosis på 5.000 IE subkutan hver 12. time til alle gravide kvinder med tidligere dyb venetrombose. I et prospektivt studie vedrørende heparinprofylakse under graviditet tilstræbtes en plasmakoncentration på 0,08 til 0,15 IE per ml. For at opnå dette blev der gennemsnitligt givet 16.400 IE UH subkutan per døgn. Heparinbehovet steg under andet og tredje trimester, men faldt en smule ved termin (141 [C]).

Risikoen for blødning under heparinbehandling er lille, og behandlingen er let styrbar med protaminsulfat. Maternelle bivirkninger ved langvarig heparinbehandling i form af trombocytopeni og osteoporose er beskrevet, men er sjældne. Risikoen kan formentlig reduceres ved anvendelse af LMWH-præparater.

Et behandlingsregime kunne således være LMWH i en dosis på 3.500 til 4.500 anti-Xa E (40 mg) per dag i ukomplerede tilfælde. Hos højrisikopatienter eller ved klinisk recidiv kan dosis øges til effekt, således at man når op på maksimalt 18.000 anti-Xa E per døgn (*peak-værdi* 0,4-0,6) (137 [C]).

K-vitamin-antagonister, warfarin og phenprocoumon, passerer placenta og bringer således fosteret i antikoagulation med risiko for deraf følgende bivirkninger, herunder intrakraniell blødning. Slutresultatet kan blive fysiske og psykiske handicap (142 [C]) eller abort og intrauterin fosterdød. Kendte misdannelser er nasal hypoplasi og hypertelorisme. Der er beskrevet centralnervesystems anomalier – herunder agenesi af corpus callosum, cerebellar atrofi og opticus atrofi (139 [C]). Optimalt bør patienter i langtids-AK-behandling skifte til heparin inden konceptionstidspunktet, men det accepteres at vente til senest sjette uge (140 [UK]). Vitaminantagonister bør ikke anvendes før 12. og efter 36. graviditetsuge. Under amning kan warfarin også anvendes, fordi udskillelsen i mælken er så ringe pga. høj proteinbinding, at

barnets koagulationsfaktorer ikke påvirkes. Dette gælder ikke phenprocoumon, der ikke bør anvendes til ammende. Hvis K-vitamin-antagonister bliver givet på fødselstidspunktet, anbefales sectio af hensyn til risiko for fosterblødning – især intrakraniell blødning (140 UK).

Som tromboseprofylakse i puerperiet kan warfarin derfor anvendes, almindeligvis i en periode på 6-12 uger. Heparin og LMWH udskilles ikke i ammemælk og optages ikke peroralt, og kan derfor anvendes i puerperiet.

Rekommandationer

Til patienter med øget risiko for venøs tromboemboli (tidligere DVT, trombofili, overvægt, hjerteklapopererede, immobiliserede fx pga. truende for tidlig fødsel (som nævnt i Tabel 1) tilrådes tromboseprofylakse. LMWH eller heparin kan anvendes i doseringerne (3.500 IE tinzaparin, 5.000 IE dalteparin, 20-40 mg enoxaparin eller 5.000-10.000 IE heparin×2 dgl.).

K-vitamin-antagonister kan anvendes under graviditet, men pga. føtale bivirkninger kun mellem 12. og 36. uge. Hverken heparin eller warfarin udskilles i ammemælk i et omfang, der betyder noget, og kan derfor anvendes såvel terapeutisk som profylaktisk i puerperiet. Derimod bør phenprocoumon undgås. Som supplerende behandling anvendes kompressionsstrømpe.

Gynækologiske patienter behandles i øvrigt som parenkymkirurgiske patienter.

NEUROKIRURGI

I de generelle principper for tromboseprofylakse adskiller neurokirurgien sig ikke fra andre kirurgiske specialer. DVT og LE optræder i neurokirurgien med en tilsvarende hyppighed som ved anden kirurgi (143-145).

Begrænset mulighed for mobilisering af neurokirurgiske patienter på baggrund af parese af ekstremiteterne forårsaget af CNS-sygdom er et specielt problem, som påkalder sig opmærksomhed.

Neurokirurgiske patienter inddeles i tre grupper efter risiko for trombose (144), således som det fremgår af Fig. 2.

Forekomst

Almen neurokirurgi. Risikoen for DVT varierer fra 19 til 50% og risikoen for LE fra 0 til 5% (146-148). I et autopsimateriale fandtes LE hos 25% af døde neurokirurgiske patienter, og LE mentes at være dødsårsagen hos halvdelen (149).

Subaraknoidalblødning. I et studie fandtes DVT hos 17,9% af patienter med rumperet intrakranielt aneurisme (150).

Kranietraume. DVT-incidensen er opgjort til 30% i et enkelt materiale (151) omfattende patienter udelukkende med kranietraume.

Tumor cerebri. Patienter med hjernesvulst har en høj incidens af både DVT og LE. Autopsimaterialer har vist 8,4% LE (152) og 27,5% DVT (153).

Columnarfraktur. Patienter med ledsagende rygmarvsskade har en høj risiko for udvikling af DVT og LE. Incidensen af DVT er fundet så høj som 100% (154, 155). Uden rygmarvsskade er incidensen af DVT fundet lav, fra 0 til 8% (154, 156).

Tabel 6. Evidensbaserede rekommandationer VII. Venøs tromboseprofylakse under og efter graviditet.

Risikotype	Profylaksetype	Dosis	Evidens	Start/slut	Fordel/ulempe	Vigtig reference
Tidl. DVT/LE	LMWH	5.000 IE ved 50-79 kg*	C	26. uge-6 uger	Simpel, én gang dgl.	(292)
	UFH	5.000×2 s.c.**	C	Idem		(140)
Familiær disp.	LMWH	5.000 IE×1	C	Hele graviditeten		(293)
Prot. C res:						
Heterocygot	GCS		UK		Simpel	(294)
Homocygot	LMWH	5.000 IE×1	C	Hele graviditeten - 6 uger		(293)
Protein C- og S-defekt og anden kong. Trombofili***	LMWH	5.000 IE×1	C	26. uge - 6 uger		(295)
						(296)
Antitrombin-defekt	LMWH	5.000 IE×1	C	Hele graviditeten 6 uger		(293)
	UFH+ASA	5.000 IE×2 og 150 mg	A	Idem		(297)
Antikardiolipinsyndrom						

* Ved vægt herudover anvendes justeret behandling med anti-Xa på 0,2-0,4 IE/ml 3 timer efter indgift.

** Det er kontroversielt, om dosis skal justeres.

*** G20210A mutation i protrombingenet

C6777T mutation i metyltetrahydrofolat-reduktase-genet .

GCS: TED-strømper, LMWH: Lavmolekylært heparin, UFH: ufraktioneret heparin, ASA: Acetylsalicylsyre.

Spinalkirurgi. Generelt er risikoen ved lumbal spinalkirurgi lav. Incidensen af LE har været påvist så lav som 0,1% hos diskusprolapspatienter, men diagnosen var her baseret på kliniske fund alene (157). I en gruppe spinalkirurgiske patienter, der alle blev behandlet med graderede kompressionsstrømpe som profylakse, fandtes incidensen af DVT at være 6% (143), medens incidensen hos patienter, der blev laminektomeret, fandtes at være 20,7% (147). Spinalkirurgiske patienter mobiliseres i dag langt tidligere end for blot få år siden, og i en nyere oversigt fandtes DVT-incidensen at være 7,1%±14,1% (158 [B]). Randomiserede studier er påkrævet.

Profylakse

I litteraturen findes enkelte arbejder, hvori der påvises effekt af profylakse hos neurokirurgiske patienter. *McCarthy et al* (159 [B]) undersøgte effekten af lavdosis-heparin hos apopleksipatienter, 144 ptt. fik profylakse med lavdosis-heparin og 161 ptt. var kontroller. Incidensen af DVT faldt fra 72,7% til 22,2% i den behandlede gruppe. Mortaliteten af LE var højere i kontrolgruppen. *Turpie et al* (146 [B]) undersøgte effekten af intermitterende kompression i et randomiseret materiale på 128 ptt. med intrakraniell patologi, hvilket reducerede incidensen af DVT fra 19,1% til 1,5%. *Bucci et al* (160 [B]) fandt i et prospektivt, randomiseret studie omfattende 70 kranio-topatienter ingen signifikant forskel mellem TED-strømper og intermitterende kompression. Endvidere fandt *Frim et al* (161 [C]) i en sammenligning af 473 neurokirurgiske ptt. behandlet med intermitterende kompression med 138 ptt. behandlet med samme plus lavdosis-heparin, at incidensen af tromboemboliske komplikationer blev signifikant reduceret. Der observeredes ikke nogen postoperative blødningskomplikationer i den heparin-behandlede gruppe. I et væsentligt

nyligt arbejde undersøgte *Agnelli et al* (162 [B]) effekten af TED-strømper med effekten af støttestrømper samt LMWH (enoxaparin) i et randomiseret, dobbeltblindt *multicenter* design omfattende 307 ptt., som gennemgik elektiv kranieel eller spinal kirurgi. Her fandtes frekvensen af DVT at falde fra 14% til 5%, når TED-strømper blev suppleret med LMWH. Et lignende studie (med nadroparin) er udført af *Nurmohamed et al* (163 [A]) med samme resultat, men med et øget antal blødningskomplikationer og øget mortalitet, som dog ikke fandtes relateret til AK-behandlingen.

Rekommandationer

Til alle patienter anbefales tidlig mobilisering og TED-strømper, indtil patienten er mobiliseret. Til patienter med moderat til høj risiko anbefales tillige lavdosis-heparin (LMWH), påbegyndt inden en operation.

INTERN MEDICIN

Forekomst

LE er en hyppigere dødsårsag på medicinske afdelinger end på kirurgiske afdelinger (164 [A]). Frekvensen af letal LE beregnet på alle, der er indlagt på medicinsk afdeling, er ved autopsi fundet mellem 0,18 og 0,58% (165 [B], 2 [A]). Højest på onkologisk afdeling med 1,13% letal LE (2 [A]). Trods en stigende anvendelse af antikoagulationsbehandling synes frekvensen af letal LE ikke at være faldet over de seneste 30 år (2 [C]).

Ved autopsier findes LE at være dødsårsag hos ca. 10% (166 [C]). Årsagen til den uændrede frekvens af letal LE hos medicinske patienter kan være manglende præmortal diagnose (164 [C]), agonalt fænomen i en i øvrigt håbløs sygdom (167 [C]) samt manglende anvendelse af tromboseprofylakse.

Tabel 7. Evidensbaserede rekommandationer VIII. Venøs tromboseprofylakse ved neurokirurgi.

Operationstype	Profylaksetype	Dosis	Fordele/ulemp	Evidens-niveau	Vigtig reference
Almen neurokirurgi	LMWH	40 mg s.c.	Enkelt	A	(162)
	IPC		Ingen	B	(146)
	GCS		Ingen	C	(161)
Spinalkirurgi	GCS		Ingen	C	(143)
Spinallæsion	LMWH	3.500 IE s.c.		B	(298)

IPC: Intermitterende pneumatisk kompression, GCS: TED-strømper, LMWH: Lavmolekylært heparin.

En række studier med autopsiverificeret LE har vist, at sygdommen kun vil være kendt hos 10-30% og ofte så sent, at AK-behandling ikke bliver påbegyndt (167 [C]). Prospektive undersøgelser tyder ikke på en stigende præmortal diagnose af LE (168 [C]). I et retrospektivt arbejde inkluderende 178 medicinske patienter, der døde af LE, kunne registreres alvorlige kroniske lidelser hos 168 (167 [C]), og i et prospektivt studie findes der en mortalitet på 23% et år efter LE-diagnosen. Malignitet, lunge-hjerte-sygdom og sepsis var dødsårsag hos to tredjedele af patienterne (169 [C]).

Risikofaktorerne adskiller sig ikke fra de allerede kendte ved kirurgisk lidelse. Dominerende er alder (over 40 år), immobilisation, paralyse, hjerteinkompensation, cancer, infektion, kongenit trombofili og p-piller (Fig. 1). Den seneste europæiske konsensus (4 [C]) anvender den risikovurdering, der fremgår af Fig. 2.

Profylakse

Værdien af venøs tromboseprofylakse er kun sparsomt belyst ved medicinske lidelser sammenlignet med kirurgiske tilstande, hvor bedre kendskab til tidspunkt for øget tromboiserisiko muliggør en mere planmæssig procedure (170 [C], 171 [C], 172 [C]).

Apoplexia cerebri. DVT-frekvensen efter apopleksi eller spinal læsion med paralyse er undersøgt i flere studier. Frekvensen efter apopleksi findes til 56% (51-61%) og spinal læsion til 35% (31-39%) (4 [A]). Ved apopleksi er undersøgt værdien af UH, LMWH, heparinoider og TED-strømper.

I alt ti placebokontrollerede studier er udført med UH inkluderende 1.047 ptt., og der var en signifikant DVT-reduktion på 81% (173 [B]). I tre studier blev der registreret en ikke-signifikant reduktion på 58% i incidensen af LE (173 [B]). Desuden registreredes en ikke-signifikant reduktion af total mortalitet på 18%. Heparin doseredes som 5.000 IE s.c.×2-3 dgl. I et nyligt publiceret arbejde anbefales UH i doseringen 5.000 IE s.c.×2, som fandtes uden risiko for hæmologisk konvertering af det cerebrale infarkt (174 [A]).

I et nyere studie er der anvendt danaparoid, der er her set en 86% risikoreduktion i forhold til placebo (175 [A]). Danaparoid er desuden i to større studier med dosis på 750 anti-Xa-E×2 dgl. og 1.250 anti-Xa-E×1 dgl. fundet signifikant bedre end UH (176 [A], 177 [A]). Dalteparin er anvendt i to mindre, placebo-kontrollerede studier med dosering 2.500 anti-Xa-E s.c.×2. Der fandtes her en ikke-signifikant risikoreduktion, men studierne større med i alt 163 patienter tillader ikke vurdering af effekt og sikkerhed (178 [B], 179 [B]).

TED-strømper og intermitterende pneumatisk kompres-

sion er undersøgt i tre randomiserede studier, der viste en reduktion af DVT-incidensen på 55% for strømper og 52% for IPC, hvor sidstnævnte var signifikant (165 [A]).

Dextran har ikke haft profylaktisk effekt på DVT ved apoplexia cerebri (165 [A]).

Akut myokardieinfarkt. Frekvensen af DVT ved akut myokardieinfarkt (AMI) er i en række placebo kontrollerede studier fundet at være ca. 22% (16-28%) (4 [A]), men undersøgelserne er fra 1971 til 1977. Med nutidens væsentligt mere intensive medicinske og interventionelle behandling med tidlig mobilisation må der forventes en lavere DVT-frekvens. I et nyere randomiseret studie kunne således, hos patienter med AMI ved tidlig aktiv plantarfleksion og dermed øget venepumpeaktivitet, registreres en signifikant DVT-reduktion fra 13,6% til 5,1% (180 [C]).

Værdien af UH er i lav dosering (5.000 IE s.c.×2-3 eller 7.500 IE×2) undersøgt i fire mindre studier. I heparin-gruppen med i alt 165 patienter blev der fundet en 71% reduktion af DVT (7). I to nyere studier er tilsvarende fundet en signifikant 79% reduktion (i alt 103 patienter) (181 [B]) og ikke-signifikant 41% reduktion (i alt 408 patienter) (180 [B]). Høj-dosis UH (40.000 IE i.v. dgl.) er undersøgt i to studier med i alt 70 patienter og 83% reduktion (7). Lavdosis-UH er dog i et randomiseret studie fundet ligeværdig med høj-dosis-heparin ved DVT-profylakse hos patienter med AMI (182 [B]). Værdien af tromboseprofylakse med heparin og med peroral AK-behandling i terapeutiske doser er undersøgt i tre store, ældre studier med i alt 3.562 patienter, der viser en 50% risikoreduktion, men også en 50% øget incidens af blødningskomplikationer, hvoraf ingen dog var fatale. Studierne værdi begrænses dog ved deres anvendelse af klinisk diagnose og åben randomisering (7 [C]).

Mekanisk tromboseprofylakse er fundet effektiv i et mindre arbejde omfattende 80 patienter, hvis ene ben var forsynet med TED-strømpe og med det andet ben som kontrol (183 [B]).

LMWH som venøs tromboseprofylakse ved AMI er ikke undersøgt i randomiseret studie.

UH i dosis 5.000 IE s.c.×2-3 er således en effektiv venøs tromboseprofylakse ved AMI (4 [A]). TED-strømper kan ligeledes være effektive (183 [C]).

Værdien af tromboseprofylakse ved ukompliceret, intensivt behandlet AMI med hurtig mobilisation er ikke afklaret.

Andre medicinske lidelser. UH givet til medicinske patienter er dokumenteret effektivt i placebo kontrollerede studier med DVT-reduktion på 13 til 29% (4 [A], 184 [B]).

Værdien af LMWH ved akutte medicinske sygdomme med immobilisation og alder over 50 år samt mindst én risi-

kofaktor er undersøgt i flere større randomiserede studier. I HESIM-studiet blev 1.590 medicinske patienter randomiserede til fraxiparine 36 mg s.c.×1 eller UH 5.000 IE×3 dgl. Der fandtes ingen forskel i DVT-frekvensen, men signifikant større mortalitet i LMWH-gruppen, hvilket forklarede ved en dårligere prognose generelt i denne gruppe (185 [B]). I PRIME-studiet blev 959 medicinske patienter randomiseret til enoxaparin 40 mg×1 og UH 5.000×3. Der fandtes ingen forskel i DVT-frekvensen (186 [A]). *Bergmann et al* (188 [A]) randomiserede 442 patienter over 65 år til enoxaparin 20 mg eller UH 5.000 IE×2 og fandt ingen forskel i DVT-frekvensen.

I et lignende placebo-kontrolleret arbejde fra 1986 med 270 patienter over 65 år fandtes en DVT-reduktion fra 9 til 3% med enoxaparin 60 mg×1 s.c. dgl. (188 [B])

I et nyere arbejde blev 11.693 patienter over 55 år med infektios lidelse randomiseret til UH 5.000 IE s.c.×2 vs. placebo. Der var ingen forskel i mortalitet eller incidensen af letal LE, men letal LE indtrådte dog senere i heparin-gruppen (189 [A]).

Ved malign lidelse er tromboserisikoen øget, og desuden vil kemoterapi kunne øge trombogeniciteten. Der er dog kun et randomiseret studie, hvor 311 kvinder med metastaserende mammacancer randomiseredes til 1 mg warfarin dgl. (INR 1,3-1,9) eller placebo. I placebo-gruppen fandtes syv tromboemboliske fænomener versus ét tilfælde i behandlingsgruppen (190 [A]).

Herudover er lavdosis-warfarin 1 mg dgl. undersøgt med permanente venekatetre. I warfarin-gruppen fandtes 9,5% DVT vs. 37,5% i placebo-gruppen (191 [B]).

Rekommandationer

Ved apopleksi og AMI er TED-strømper og UH 5.000 IE×2-3 dgl. eller danaparoid 1.250 IE s.c.×1 fundet effektiv med lav bivirkningsfrekvens. Det anbefales, at der foretages CT før heparin gives til apopleksipatienter. Ved immobilisation som følge af medicinske lidelser i øvrigt er LMWH og UH fundet lige effektive. Ved maligne lidelser og permanent venekatter er ultralav warfarinbehandling fundet effektiv. Danaparoid er ikke indregistreret i Danmark.

INTENSIVPATIENTER

Intensivpatienter har ofte en generel hæmostaseaktivering fx som led i det »systemiske inflammatoriske respons syndrom« (SIRS) hos kritisk syge eller en aktivering af såvel koagulation som fibrinolyse, som ses ved sepsis og septisk

shock (192). Hæmostaseaktivering detekteres oftest kun biokemisk, idet mikrotrombose, der er en væsentlig komponent ved universel inflammation hos kritisk syge patienter, kun vanskeligt diagnosticeres klinisk (193). Multitraumatiserede patienter i den intensive fase af deres traumeforløb er i særlig grad eksponeret for DVT.

Forekomst

DVT-risikoen er velbeskrevet hos intensive patienter, dog med stor spændvidde, fra 8 til 12% i en kirurgisk intensivafdeling (194, 195) til en medicinsk intensivafdeling, hvor DVT fandtes hos 33% trods DVT profylakse hos 62% af patienterne (196). I en ældre, men dobbeltblind, randomiseret undersøgelse af UH (5.000 IE×2) omfattende kritisk syge patienter, var forekomsten af DVT 29% i kontrolgruppen mod 12% i heparin-gruppen. Undersøgelsens konklusion var, at kritisk syge havde en stor risiko for DVT, og heparin-profylakse burde anvendes systematisk (197 [A]).

Hos patienter med multitraumer er beskrevet høj incidens af DVT, med typiske værdier på 50% ved stumpe traumer (4 [A]). DVT incidensen er stigende i takt med øget traumescore. Som særlige risikogrupper må nævnes: patienter med underekstremitets-, hofte-, bækken- og spinalfrakturer. Men også patienter med ansigts-, thorax og abdominaltraume har høj incidens af DVT (58%) (198). DVT-incidensen ved penetrerende traumer er ukendt.

Hos brandsårpatienter er der ingen dokumentation for betydende incidens af DVT. Klinisk erkendt LE optræder kun hos 0,4% (199).

Profylakse

Set i lyset af hæmostaseaktivering er der både patofysiologisk og klinisk belæg for at give tromboseprofylakse til intensivpatienter. Anvendes systematisk DVT-profylakse med enten LMWH (200, 201) eller lavdosis heparin (197, 202), er incidensen af DVT lav (4%). LMWH og UH sammenlignet med mekanisk DVT-profylakse reducerer incidensen af DVT til omkring en fjerdedel (2%) (203, 204). Derimod er der ikke fundet effekt af profylakse med UH i et randomiseret studie (205). LMWH anses for en sikker terapi uden komplikationer selv ved spinal-, bækken- og underekstremitetsfrakturer (48).

Det er logisk at anvende mekanisk DVT-profylakse i form af TED-strømper sammen med LMWH hos intensivpatienter. Kun den kombinerede behandling er evalueret (195), og

Tabel 8. Evidensbaserede rekommandationer IX. Venøs tromboseprofylakse til medicinske patienter.

Sygdom	Profylaksetype	Dosis	Fordele/ulemper	Evidens-niveau	Vigtig reference
Apoplexia cerebri	UFH	5.000 IE×2 s.c. dgl.		B	(173, 174)
	LMWH	2.500 IE×2 s.c. dgl.		B	(170)
	Danaparoid	1.250 IE×1 s.c. dgl.		A	(299)
Akut myokardieinfarkt	UFH	5.000 IE×2 s.c. dgl.		B	(7)
Hø. sidigt hjertesvigt	LMWH	20-60 mg		C	(300)
Kronisk tarminflammation				-	
Svær lungeinfektion				-	
Malign sygdom				-	

LMWH: Lavmolekylært heparin, UFH: Ufraktioneret heparin.

Tabel 9. Evidensbaserede rekommandationer X. Venøs tromboseprofylakse af intensive patienter.

Sygdomstype	Profylaksetype	Dosis	Fordele/ulemper	Evidensniveau	Referencer
Parenkymkirurgi	LMWH			B	(301)
	UFH+GCS	5.000 IE×2		B	(91)
Intern medicin	Enoxaparin	20-60 mg s.c. dgl.		C	(301)

GCS: TED-strømper, LMWH: Lavmolekylært heparin, UFH: Lavdosis ufraktioneret heparin.

værdien af mekanisk DVT-profylakse er ikke vurderet i kontrolleret studie. Effekten af LMWH (enoxaparin 30 mg×2) versus UH 5.000 IE×2 hos intensivpatienter bliver i øjeblikket undersøgt i et randomiseret studie (206 [A]).

Der er ikke evidens for at anbefale systematisk anvendelse af DVT-profylakse hos brandsårspatienter. Hyppigheden af stress-ulcus og øvre gastrointestinal blødning er stigende med brandsårets areal, og heparin-profylakse kan derfor medføre blødningskomplikationer (207).

Rekommandationer

Systematisk, profylaktisk antikoagulationsbehandling mod venøse tromboser i form af s.c. LMWH eller UH 5.000 IE 2-3×dgl. [B] bør anvendes hos samtlige medicinske og kirurgiske intensivpatienter. DVT-profylaksen kan suppleres med TED-strømper (UK). Ved påvirkede organfunktioner bør foretrækkes UH-profylakse, da blødningskomplikationer til LMWH kan forekomme. Intensive multitraumatiserede patienter bør også have systematisk tromboseprofylakse med LMWH [A] eller APTT-justeret UH-terapi suppleret med mekanisk profylakse med TED-strømper. Der er ikke dokumentation for at give alle intensive brandsårspatienter tromboseprofylakse (relativt kontraindiceret?).

REGIONAL ANÆSTESI

Lumbal anlæggelse af epidural eller spinal analgesi involverende de spinale L1- og L2-rødder øger det arterielle flow i underekstremiteterne (208 [A]). Samtidigt nedsættes venetrykket i de regioner, der er blokeret, hvilket forklarer, hvorfor der i sammenligning med generel anæstesi er fundet et nedsat peroperativt blodtab ved hoftekirurgi (209 [A], 210 [A], 211 [C], 212 [A]), hysterektomi, karrekonstruktion, amputation og prostatektomi (213 [C]). Samtidigt reduceres trombocyttaggregationen og blodviskositeten. Der er uenighed om, hvorvidt den fibrinolytiske kapacitet øges hos patienter i epidural anæstesi (EA) (209 [A], 214 [B], 215 [B]). Lokalanæstetika har også en modulerende effekt på leukocytter, trombocytter, erythrocytter, plasmaproteiner samt på interaktionen mellem blodceller og endotel (216 [B], 211 [C]). Adrenalininfusion til patienter i forbindelse med elektiv hoftealloplastik i EA har vist en reduktion af incidensen af postoperativ DVT. Fænomenet skyldes formentligt et højere flow i underekstremiteten og ikke en øget fibrinolytisk effekt (217 [A]).

Det kan forventes, at lumbal blokade er forbundet med en trombosereducerende effekt i sammenligning med generel anæstesi.

Profylakse

Der er solid evidens for, at epidural og spinal analgesi har en

tromboseprofylaktisk effekt. Flere randomiserede såvel som ikke randomiserede, undersøgelser af patienter med hofte- og knæalloplastik samt hoftefraktur har dokumenteret, at epidural og spinal analgesi i forhold til generel anæstesi medfører en signifikant reduktion i incidensen af DVT (210 [A], 218 [A], 219 [B], 220 [B], 221 [A], 222 [A], 223 [A], 224 [B]). Lumbal regional analgesi kan også reducere DVT-forekomsten efter hysterektomi og transvesikal prostatektomi, såfremt der ikke anvendes andre antitrombotiske farmaka (225 [A], 226 [A]).

Epidural eller spinal analgesi reducerer incidensen af DVT efter hoftekirurgi, selv om patienterne i forvejen får acetylsalicylsyre eller lavdosis-warfarin (227 [A], 228 [B]). Omvendt synes heparin at kunne reducere incidensen af DVT, selv om patienterne får hhv. epidural analgesi eller spinal analgesi og kompressionsstrømpe (229 [A], 230 [A], 231 [B]). Randomiserede arbejder har dog ikke fundet additiv profylaktisk effekt af regional anæstesi hos patienter behandlet med UH eller LMWH (232 [B]). Det er således rationelt at kombinere LMWH, mekanisk profylakse og regional anæstesi ved højtrombogen hoftekirurgi. Derimod er der ikke fundet additiv profylaktisk effekt af regional anæstesi hos hoftealloplastik patienter behandlet med dextran (212 [A]).

Risiko for blødningskomplikationer til regional anæstesi

Central nerveblokade anvendes i stigende omfang, ikke kun for at reducere behovet for universel anæstesi, men også i stort omfang som postoperativ epidural smerteterapi. I de fleste tilfælde er per- og postoperativ medikamentel tromboseprofylakse ønskværdig, hvorfor der må foretages en afvejning af gevinsten over for en evt. øget blødningsrisiko.

Spinal blødning lokaliseret epiduralt, subduralt eller subaraknoidalt ledsages af rygsmerter og evt. neurologiske udfaldssymptomer stigende til paraparese. Risikoen for spinalt hæmatom efter central nerveblokade er ringe, ca. 1:200.000 (233 [C], 234 [C], 235 [C]), hvoraf halvdelen forekom ved fjernelse af epiduralkatetret (236). Der er kun rapporteret et par hundrede tilfælde af blødninger, hvoraf godt halvdelen er på ikke traumatisk basis.

Central nerveblokade og profylaktisk heparin: Der foreligger ingen kontrollerede undersøgelser som dokumenterer sammenhængen mellem spinal blødning ved central nerveblokade og brug af UH eller LMWH som tromboseprofylakse. Blokader har været gennemført samtidigt med anvendelse af UH hos mere end 5.000 patienter og med anvendelse af LMWH hos mere end 20.000 patienter uden neurologiske komplikationer (237 [C], 238 [C]). I Europa var der indtil 1996 registreret mere end 100.000 centrale blokader

hos patienter i tromboseprofylaktisk behandling med LMWH med kun seks rapporterede tilfælde af spinalblødning (239). I et andet arbejde fandtes at hos ni af ti patienter med SH var heparinadministration ikke den eneste udløsende faktor. De øvrige faktorer var vanskelig epidural punktur, koagulationsdefekter og samtidig peroral AK-behandling (240 [C]). Selvom der ikke er dokumentation for kausal sammenhæng mellem spinale hæmatomer efter central nerveblokade og samtidig brug af heparin (234, 238), er risikoen til stede (81, 241). De seneste opgørelser angiver en stigende frekvens (1:1.000-1:10.000) muligvis som følge af relativ høj dosis (enoxaparin 30 mg×2) (242).

Visse forfattere anbefaler, at LMWH bør administreres mindst 10-12 timer før eller mindst 1-2 timer efter anlæggelsen af blokaden (236 [C]). Der er dog ingen kontrollerede data, der viser, at dette regime skulle være sikrere. Intravenøst heparin i lavdosis anvendes af og til ved specielt vaskulær kirurgi. Ved anvendelse af 3.000-5.000 IE UH intravenøst er der ikke observeret komplikationer, hvis patienten i forbindelse med anæstesi induktion har fået anlagt epiduralkateter. Anvendes større doser, er risikoen muligvis øget (239).

Rekommandationer

Spinal blødning er sjælden, hvorfor kvantitering og evaluering af kausale sammenhænge mellem DVT profylakse og komplikationer er vanskelig. Der er principielt en risiko for spinal blødning ved anlæggelse af central nerveblokade ved DVT-profylakse med heparin. Risikoen for DVT eller LE ved unkladelse af tromboseprofylakse skønnes større end risikoen for spinalblødning ved anvendelse af heparin i forbindelse med central nerveblokade, såfremt klinisk praksis fokuserer på risikominimering mht. blødningskomplikationer – se Fig. 3. Lavdosis UH eller LMWH anses ikke som kontraindikation for central nerveblokade.

Epidural anæstesi har været anvendt til patienter i fuld antikoagulation i forbindelse med kardiopulmonal bypass-graft. I mindre serier er der ikke fundet SH (243, 244).

Vitamin-K-antagonister eller trombolytika samt heparinpræparater i terapeutisk dosis: Patienter, der får disse antikoagulantia, bør ikke tilbydes lumbal regional blokade (245 [C], 246 [C], 247 [C], 248 [C], 249 [C], 247 [UK], 250 [UK]). I et enkelt arbejde er lavdosis-AK påbegyndt efter anlæggelse af EA og beskrevet som sikker, forudsat at patienterne følges tæt klinisk og paraklinisk (251 [C]). I flere karkirurgiske arbejder er lumbal regional analgesi anlagt, hvorefter peroperativ heparinisering blev indledt, tilstræbende APTT til 2-3×udgangsværdien. Dette regime fandtes sikkert, såfremt patienter med blødning fra punkturkanylen eller abnorme præoperative koagulationsparametre blev ekskluderet (252 [C], 253 [C]).

Andre lægemidler med effekt på det hæmostatiske system: Trombocytfunktionen påvirkes reversibelt af nonsteroid antiinflammatoriske lægemidler (NSAID) og irreversibelt af acetylsalicylsyre, pga. binding til trombocyt-cyclooxygenase. Disse lægemidler anvendes i stigende omfang i den perianæstetiske periode (248). Der er imidlertid ikke dokumentation for, at de øger risikoen for SH ved CNB. Da der princi-

For hver patient skal fordelene ved central nerveblokade afvejes i relation til risikoen for intraspinal blødning. Brugen af lægemidler med effekt på det hæmostatiske system – herunder K-vitamin antagonist, trombolytika og heparin i terapeutiske doser – skal reduceres eller ophøre før anlæggelse af blokade. Acetylsalicylsyre bør om muligt seponeres mindst en uge før anlæggelse af blokade. Ved mistanke om koagulationsforstyrrelser skal følgende sikres som minimum: PP (faktor II, VII og X) >0,50/INR <1,5; APTT <40 s og trombocytantal >80×10⁹/l.

»Timing« af heparinadministrationen i relation til blokaden: Undgå at anlægge og fjerne katetret til blokadebehandlingen, når heparinkoncentrationen forventes maksimal, dvs. ca. 4 timer efter s.c. administration. Anvendes LMWH, kan DVT profylakse gives aftenen inden kateteranlæggelsen, og katetret fjernes lige inden næste heparinadministration. Postanæstetisk neurologisk evaluering postoperativt, hvis der anvendes lokalanæstesi i epiduralkatetret. Kun herved kan spinalblødning udelukkes. Ved neurologisk dysfunktion ud over forventet blokadevarighed bør foretages akut MR-scanning eller CT. Tidlig intervention (<6-8 timer fra parese) er en forudsætning for optimal restitution efter spinal blødning.

Fig. 3. De væsentligste faktorer i risikominimeringen ved samtidig medicinsk DVT-profylakse og anlæggelse af central nerveblokade.

pielt er risiko for SH specielt ved samtidig heparinprofylakse og acetylsalicylsyreterapi (241), bør denne om muligt seponeres syv dage før CNB.

Acetylsalicylsyre og ikke-steroid antiinflammatorika: Der findes ingen sufficente kontrollerede opgørelser, der viser, at behandling med ovennævnte præparater øger risikoen for symptomgivende intraspinal hæmatomer. Der synes kun at være publiceret tre tilfælde af intraspinalt hæmatom efter EA, hvor præparaterne har udgjort den eneste potentielle risikofaktor (254 [C]), og anvendelsen af præparaterne kontraindicerer ikke lumbal anæstesi (248 [C], 236 [C]).

COSTBENEFIT-OVERVEJELSER

Der foreligger adskillige *cost-effectiveness*-undersøgelser, overvejende på hoftealloplastikpatienter men også enkelte på parenkymkirurgiske patienter (51, 255-264 [alle C]).

Beregninger er oftest foretaget ud fra følgende forudsætninger:

- Incidensen af DVT og LE efter henholdsvis elektiv abdominalkirurgi og elektiv hoftekirurgi er estimeret på basis af den gældende litteratur, og diagnosen er baseret på objektive diagnostik.
- Udgifterne til behandling af DVT og LE uden og med tromboseprofylakse (UH eller LMWH) er estimeret, inklusive udgiften til heparin og evt. blodprøver. Det er forudsat, at DVT medfører fem ekstra og LE otte ekstra dages indlæggelse.
- Følgende er ikke medtaget i beregningerne: Produktions- og dødsfald forårsaget af venøs tromboemboli, livskvalitetsforringelse samt udgifter til behandling af posttrombotisk syndrom.

Resultaterne af disse undersøgelser viser alle, at det er lønsomt at tilbyde tromboseprofylakse til alle disse patienter.

Sensitivitetsberegninger viser, at der kun skal være ca. 10% kliniske tilfælde af tromber, der kræver diagnosticering og behandling, før det er økonomisk lønsomt for samfundet.

Selektiv tromboseprofylakse efter screening med fibrinogenscanning har i to undersøgelser vist sig ikke at være rentabel (51, 256).

I to andre undersøgelser foretaget af *Bergqvist et al* har profylakse i forbindelse med kolecystektomi dog været dyrere end ingen profylakse (265, 266).

Konklusion

Cost-effectiveness-undersøgelser viser, at brugen af tromboseprofylakse i forbindelse med elektiv abdominalkirurgi og elektiv hoftekirurgi er økonomisk rentabel, mens resultaterne fra anden form for kirurgi ikke er entydige.

SAMLET KONKLUSION OG REKOMMENDATIONER

Lungeemboli (LE) er fortsat blandt de hyppigste dødsårsager hos hospitaliserede patienter, og ved sektion findes lungeemboli hos 10-25%. Hvor LE hos den medicinske patient ofte er et agonalt fænomen hos en i øvrigt håbløs syg patient, vil temporære faktorer for den kirurgiske patient kunne provokere venøs tromboemboli, og profylaktiske procedurer kan halvere risikoen for letal lungeemboli.

Den ideelle tromboseprofylakse er effektiv, simpel, billig, kræver ikke blodprøvekontroller og er bivirkningsfri. Manglende symptomatologi gør det vanskeligt at behandle patienter, der udvikler DVT.

Store LE ses ofte hos patienter uden symptomer på DVT, der er asymptomatisk hos 80%.

Derfor må studier over effekt af tromboseprofylakse anvende surrogat-parametre verificeret med objektive undersøgelser. Flebografi er endnu *the gold-standard* ved videnskabelige undersøgelser, men ultralyd har i takt med ny, forbedret teknik kunnet forbedre sensitivitet og specificitet over knæniveau hos symptomatiske patienter til over 95%. Hos asymptomatiske kan også opnås en høj diagnostisk sikkerhed, selv ved undersøgelse af crusvenene.

Derimod er bækkenvenen og v. cava svære at bedømme, og her vil MR-scanning muligvis få stor værdi.

Ingen behandling er bivirknings- og omkostningsfri. Det er vigtigt at opnå en høj *cost-benefit* (effekt), og derfor må patienterne søges inddelt i forskellige risikogrupper.

Operationstype, varighed, alder, tidligere tromboemboli, arvelige faktorer, kendt trombofili og cancer er blandt de vigtigste forhold. Ofte skelnes imellem lav, moderat og høj risiko, hvor intensiteten af profylaksen bør øges ved stigende risiko.

De forskellige profylaksemetoder må rette sig mod den Virchowske triade med eliminering af venøs stase, hæmning af koagulationsprocesserne og mindskelse af traumer.

De mekaniske metoder har få bivirkninger og anvendes derfor især ved neurokirurgi og ortopædi, hvor blødning er særlig risikabel. I Danmark anvendes TED-strømper i stor udstrækning, og de er effektive ved moderat risiko, men har dårligere effekt hos patienter med høj risiko.

Intermitterende pneumatisk kompression er effektiv,

især ved hofte- og knæoperationer, men også ved andre kirurgiformer. Alligevel har den ikke vundet stor udbredelse i Danmark, måske pga. det lidt komplicerede apparatur.

Hvad angår den medicinske behandling er heparin bedst dokumenteret og har vundet stor anvendelse. Effekten hos patienter med moderat risiko er tilfredsstillende, men ved højrisikogrupper vil der fortsat ses høje DVT-frekvenser, hvorfor anden behandling kan blive nødvendig. APTT-justeret heparinbehandling er effektiv, men besværlig. Ved at spalte heparin opnås en mere specifik anti-Xa-effekt, højere subkutan biotilgængelighed, mindre proteinbinding og længere halveringstid. Lavmolekylært heparin (LMWH) kan derfor doseres i standarddosering uden monitorering. Sammenlignende undersøgelser med heparin viser en marginal signifikant bedre effekt hos højrisiko-patienter, men ikke i de øvrige grupper.

Direkte trombinhæmmere (bl.a. hirudin) er ikke anti-trombin-afhængig og kan neutralisere fibrinbundet trombin. Både ved venøse og arterielle tromboembolismer har det vist sig mere effektivt end UFH.

Dextran er især effektivt til forebyggelse af LE, men har ringere effekt end LMWH mod DVT efter hoftekirurgi og har ingen større udbredelse herhjemme.

Perorale antikoagulantia er effektive, men besværlige, idet behandlingen må starte nogle dage før operation og skal monitoreres.

Acetylsalicylsyre har ingen plads i den venøse tromboseprofylakse, selv om enkelte placebo-kontrollerede studier har vist nogen effekt.

Præoperativ risikovurdering:

Kliniske risikofaktorer (se Fig. 1) hos alle patienter.

Biokemisk trombofili (268) bør udredes hos patienter med:
Tidl. venøs tromboembolisme og/eller familiær tromboeddisposition

Omfatter:

Aktiveret protein C-resistens

Protein C

Protein S

Antitrombin

Lupus antikoagulan

Antikardiolipinantistoffer

Homocystein

Fibrinogen

Trombocytter

Fig. 4. Evidensbaserede rekommandationer I.

Generelle anbefalinger:

Seponere antikonceptiva 4 uger inden operation (269) [UK]
(gælder kun højdosis østrogenpræparater)

Undgå acetylsalicylsyre og NSAID i 7-10 dage inden operation (270) [C]

Generel (»basis«) tromboseprofylakse

Tidlig mobilisation (35) [UK]

Elevation af underekstremiteter (271, 272) [C]

Graderede, hofte lange TED-strømper (39) [B]

Fig. 5. Evidensbaserede rekommandationer II.

Ved kombination af de mekaniske metoder med heparin eller lavmolekylært heparin kan der opnås en signifikant øget effekt både hos patienter med moderat og høj risiko for DVT.

Effekten af tromboseprofylakse er velundersøgt ved hofte- og knæalloplastik, men også ved parenkymkirurgi findes talrige undersøgelser. Desværre omfatter studierne – især ved parenkymkirurgi – ofte patienter fra flere forskellige operationskategorier, hvilket vanskeliggør sikre rekommandationer inden for de enkelte operationstyper.

Også ved multitraumatiserede patienter er lavmolekylært heparin fundet effektivt. Effekten af tromboseprofylakse ved anden form for ortopædkirurgi er ikke undersøgt og ligeledes er det uklart om gipsbandagering, blodtomt felt og kirurgi på overekstremiteterne og knæartroskopi kræver rutinemæssig tromboseprofylakse.

I overensstemmelse med den Internationale Konsensus Rapport (4), som baserer sig på alle publicerede undersøgelser, må man i dag anse LMWH for at være det bedst virkende antitrombotiske middel på markedet, både hvad angår effektivitet og sikkerhed, og det anbefales derfor som standardregime ved ortopædiske operationer hvor tromboseprofylakse er indiceret. Ingen selvstændig undersøgelse eller metaanalyse har hidtil vist en statistisk signifikant effekt med hensyn til at nedsætte dødeligheden af lungeemboli ved brug af LMWH. Det skal her pointeres, at alle hidtil gennemførte undersøgelser udelukkende har været dimensioneret efter at vise en reduktion i forekomsten af DVT, påvist ved flebografi, som surrogat endpoint. En klinisk undersøgelse, til afklaring af spørgsmålet om effektivitet overfor død af lungeemboli, vil med det traditionelle design, dvs. korttidsprofylakse og tilsvarende kort observationstid samt ufraktioneret heparin i kontrolgruppen, kræve inklusion af adskillige tusinde patienter. En sådan undersøgelse vil endvidere med stor sandsynlighed ende uafklaret på grund af den stadigt faldende autopsifrekvens i alle lande. Derfor er, indtil videre, reduktionen af DVT-frekvensen, den eneste anvendelige primære effektparameter i disse undersøgelser. Kliniske undersøgelser med kliniske end-point bør tilstræbes i fremtidige undersøgelser.

Baseret på indvending fra især angelsaksisk litteratur om den kliniske betydning af profylakse (267) bør der foretages kliniske, prospektive studier med kliniske *endpoints* såsom morbiditet og mortalitet.

Ved parenkymkirurgi er undersøgelsen ofte en kombination af gastroenterologiske, thorax- og karkirurgiske og urologiske patienter. Cancerpatienter er en gruppe for sig med dobbelt så stor risiko for tromboemboli.

Bedst undersøgt er UFH og LMWH, og sammenlignende studier kan ikke vise signifikante forskelle.

TED-strømper er i en metaanalyse fundet effektive ved parenkymkirurgi, lige som de med fordel kan kombineres med heparin.

Ved laparoskopi skønnes TED-strømper af værdi, men kliniske studier mangler.

Ved kar- og thoraxkirurgi er incidensen af DVT uklar og svinger imellem 2% og 48%, og der mangler evidens for tromboseprofylakse.

Ved gynækologi ses moderat risiko, der øges betydeligt ved cancer. Placebo-kontrollerede studier mangler, men LMWH er fundet mindst lige så effektivt som UFH.

Ved graviditet gør manglende randomiserede studier det nødvendigt at ekstrapolere fra ikke-gravide, men pga. hyperkoagulabilitet er de påkrævede terapeutiske doser højere end hos ikke-gravide og monitorering kan være påkrævet. Antitrombotisk behandling hos gravide må anses som en specialistopgave.

Ved neurokirurgi har man pga. blødningstendens undgået antikoagulationsbehandling. Kontrollerede studier har vist effekt af mekaniske metoder, og i to nye studier påvist en bedre effekt af kombineret LMWH og mekanisk metode (IPC) alene uden øget blødningsrisiko.

Ved medicinske sygdomme vil tromboseprofylakse især være påkrævet hos ældre (>60 år) patienter med infektioner og længerevarende immobilisation, men der er generelt dårlig dokumentation for anvendelse af profylakse.

Ved apopleksi er LMWH fundet effektivt, og ved AMI er UFH fundet effektivt i flere studier, her er LMWH ikke undersøgt.

Ved intensivpatienter mangler dokumentation helt, men især hos immobile respiratorpatienter, ved højresidig inkompensation, hos multitraumatiserede og nyopererede vil der være indikation for profylakse.

Fremover er der fortsat mange problemer til afklaring. Mange letale LE kommer postoperativt, og værdien af langtidsprofylakse mangler endelig afklaring. Især vigtig bliver afklaring af, hvem der skal tilbydes langtidsprofylakse. Det er uklart, om man kan vente med at starte tromboseprofylaksen postoperativt og herved mindske blødningsrisikoen. Trombofili-udløst tromboseisiko ved operation og graviditet er fortsat uklar og starttidspunkt for tromboseprofylakse hos gravide bør afklares. Risiko for præoperativ indtagelse af non-steroide antiinflammatoriske præparater og p-piller burde undersøges, og det bør afklares om LMWH har fordele eller ulemper i forhold til UH. Nye direkte trombinhæmmere som hirudin og superselektive faktor Xa hæmmere som pentasaccharid bør undersøges især ved højrisikogrupper. Herudover er langtidsrisikoen for postoperativ asymptomatisk DVT og LE kun dårligt belyst.

I **Fig. 4-5** og **Tabel 2-9** er de evidensbaserede rekommandationer søgt fremstillet.

Referencer

1. Lindblad B, Eriksson A, Bergquist D. Autopsy-verified pulmonary embolism in a surgical department: Analysis of the period from 1951 to 1988. *Br J Surg* 1991; 78: 849-52.
2. Lindblad B, Sternby NH, Bergquist D. Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years. *BMJ* 1991; 302: 709-11.
3. Hansson PO, Welin L, Tibblin G, Eriksson H. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the general population. "The Study of Men Born in 1913". *Arch Intern Med* 1997; 157: 1665-70.
4. Nicolaides AN et al. Prevention of venous thromboembolism. International Consensus Statement. *International Angiology* 1997; 16: 3-38.
5. Lewis BD, Meredith JE, Welch TJ, Joyce JW, Hallett JW, Weaver AL. Diagnosis of acute deep venous thrombosis of the lower extremities: prospective evaluation of color Doppler flow imaging versus venography. *Radiology* 1994; 192: 345-8.
6. Wille-Jørgensen P. Prophylaxis of postoperative thromboembolism. *Dan Med Bull* 1991; 38: 203-28.

7. Clagett GP, Anderson FA, Heit J, Levine MN, Wheeler HB. Prevention of Venous Thromboembolism. Fourth ACCP Consensus on Antithrombotic Therapy. *Chest* 1995; 108: 312S-334S.
8. Kniffin WD, Baron JA, Barrett J et al. The epidemiology of diagnosed Pulmonary embolism and deep venous thrombosis in the elderly. *Arch Intern Med* 1994; 154: 861-6.
9. Hull RD, Hirsh J, Carter CJ et al. Diagnostic efficacy of impedance plethysmography for clinically suspected deep-vein thrombosis. A randomized trial. *Ann Intern Med* 1985; 102: 21-8.
10. Comerota AJ, Katz ML, Grossi RJ et al. The comparative value of non-invasive testing for diagnosis and surveillance of deep vein thrombosis. *J Vasc Surg* 1988; 7: 40-7.
11. Bauer G. A venographic study of thromboembolic problems. *Acta Chir Scand* 1940; suppl 61: 1-75.
12. Kakkar VV. Deep vein thrombosis. Detection and prevention. *Circulation* 1975; 51: 8-19.
13. Thomas ML. Techniques of phlebography: A review. *Eur J Radiol* 1990; 11: 125-30.
14. Wille-Jørgensen P, Borris L, Jørgensen LN et al. Phlebography as the gold standard in the thromboprophylactic studies? A multicenter inter-observer variation study. *Acta Radiol* 1992; 33: 24-8.
15. Atri M, Herba MJ, Geinhold C et al. Accuracy of sonography in the evaluation of calf deep vein thrombosis in both postoperative surveillance and symptomatic patients. *AJR* 1996; 166: 1361-7.
16. Mantoni M, Strandberg C, Neergaard K et al. Triplex US in the diagnosis of asymptomatic deep venous thrombosis. *Acta Radiol* 1997; 38: 327-32.
17. Nylander G. Comments on reason for conflicting results of venography. *Hemostasis* 1993; 23(suppl 1): 85-8.
18. McLachlan MSF, Thomsen JG, Taylor DUV, Kelly ME, Sachtell DL. Observer variation in the interpretation of lower limbs venograms. *Am J Radiol* 1979; 132: 227-9.
19. Appelmann PT, DeJong TE, Lampmann LE. Deep venous thrombosis of the leg. US findings. *Radiology* 1987; 163: 743-6.
20. Cronan JJ, Dorfmann GS, Secla FH, Schepps B, Alexander J. Deep venous thrombosis: US assessment using vein compression. *Radiology* 1987; 162: 191-4.
21. Mantoni M. Diagnosis of deep venous thrombosis by duplex sonography. *Acta Radiol* 1989; 30: 575-9.
22. Nicolaidis A, Kalodiki E. The contribution of colour flow imaging in postoperative surveillance for DVT. I: Bergqvist D, Comerata A, Nicolaidis A, Scurr JH, eds. *Prevention of venous thromboembolism*. London: Med-Orion Publishing Company, 1994.
23. Lensing AWA, Davidsen BL, Martin HP, Büler HR. Diagnosis of deep-vein thrombosis with ultrasound imaging in symptomatic patients and asymptomatic high-risk patients. I: Hull RD, Raskob GE, Pinco GF, eds. *Venous thromboembolism: An evidence-based atlas*. New York: Fuhara Publishing Co. Armante, 1996.
24. Elias A, LeCorff G, Bonvier JL, Benichou M, Serradimigni A. Value of real-time-B-mode ultrasound imaging in the diagnosis of deep vein thrombosis of the lower limbs. *Int Angiol* 1987; 6: 175-82.
25. Fletcher JP, Kershaw LZ, Barker DS, Koutts J, Varnava A. Ultrasound diagnosis of lower limb deep venous thrombosis. *Med J Aust* 1990; 153: 453-5.
26. Mitchell DC, Grasty MS, Stebbings WS, Nochler IB, Lewars MD, Levison RA, Wood RF. Comparison duplex ultrasonography and venography in the diagnosis of deep venous thrombosis. *Br J Surg* 1991; 78: 611-3.
27. Mattas MA, Landvey GL, Leutz DW, Hodgson KJ, Ramsey DE, Barkmeier LD, Stauffer ES, Spadone DP, Sumner DS. Color-flow duplex scanning for surveillance and diagnosis of acute deep vein thrombosis. *J Vasc Surg* 1992; 15: 366-75.
28. Norgren L, Bygdeman S, Einarsson A et al. Venös insufficiens - från varicor till bensår. Lund: Studentlitteratur, 1993.
29. Paiement G, Wessinger SJ, Woltmann AC, Harris WH. Surveillance of deep vein thrombosis in asymptomatic total hip replacement patients. *Am J Surg* 1988; 155: 400-4.
30. Baldt MM, Zontsich T, Stumplfen A et al. Deep venous thrombosis of the lower extremity: efficacy of spiral CT venography compared with conventional venography in diagnosis. *Radiology* 1996; 200: 423-8.
31. Erdman WA, Jayson HT, Redman H, Miller GL, Parkey RW, Peshock RW. Deep venous thrombosis of extremities: Role of MR imaging in the diagnosis. *Radiology* 1990; 174: 425-31.
32. Catalano C, Pavone P, Laghi A et al. Role of MR venography in the evaluation of deep venous thrombosis. *Acta Radiol* 1997; 38: 907-12.
33. Holtz D, Debatin JF, McKinnon GC et al. MR venography of the calf: Value of flow-enhanced time-of-flight echoplanar imaging. *AJR* 1996; 166: 663-8.
34. Virchow R. Phlogose und thrombose in Gefäßsystem. I: Virchow R, ed. *Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medicin*. Frankfurt, Germany: Von Meidinger Sohn, 1856: 458-636.
35. Lassen MR, Borris LC. Mobilisation after hip surgery and efficacy of thromboprophylaxis. *Lancet* 1991; 9: 337: 618.
36. Caprini JA, Traverso CI, Arcellus JI. Intermittent pneumatic compression. In: Bergqvist D, Comerota AJ, Nicolaidis AN, Scurr JH, eds. *Prevention of venous thromboembolism*. London, Los Angeles, Nicosia: Med-Orion Publishing Company, 1994: 209-23.
37. Scurr JH. Graduated compression stockings for the prevention of venous thromboembolism. In: Bergqvist D, Comerota AJ, Nicolaidis AN, Scurr JH, eds. *Prevention of venous thromboembolism*. London, Los Angeles, Nicosia: Med-Orion Publishing Company, 1994: 203-8.
38. Salzman EW, McManama GP, Shapiro AH et al. Effect of optimization of hemodynamics on fibrinolytic activity and anti-thrombotic efficacy of external pneumatic compression. *Ann Surg* 1987; 206: 636-41.
39. Wells PS, Lensing AWA, Hirsh J. Graduated compression stockings in the prevention of postoperative venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 1994; 154: 67-72.
40. Hull RD, Pineo GF. Intermittent pneumatic compression for the prevention of venous thromboembolism. *Chest* 1996; 109: 6-9.
41. Thomsen MB, Lindblad B, Bergqvist D. Fatal pulmonary embolism in an unselected series: The possible role of caval filters in prevention. *Eur J Surg* 1994; 160: 553-9.
42. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, Peto R. Reduction of fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. *N Engl J Med* 1988; 318: 1162-73.
43. Hirsh J. Rational for development of low-molecular-weight heparins and their clinical potential in the prevention of postoperative venous thrombosis. *Amer J Surg* 1991; 161: 512-24.
44. Hirsh J, Dalen JE, Deykin D, Poller L. Heparin: Mechanism of action, pharmacokinetics, Dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 1992; 102 Suppl: 337S-51S.
45. Hirsh J and Levine M. Low molecular weight heparin. *Blood* 1992; 72: 1-17.
46. Samama MM. Low molecular weight heparins: mode of action and dosage. In: Bergqvist D, Comerota AJ, Nicolaidis AN, Scurr JH, eds. *Prevention of venous thromboembolism*. London, Los Angeles, Nicosia: Med-Orion Publishing Company, 1994: 143-8.
47. Wille-Jørgensen P, Ott P. Predicting failure of low dose prophylactic heparin in general surgical patients. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 171: 126-30.
48. Haentjens P. Thromboembolic prophylaxis in orthopaedic trauma patients: a comparison between a fixed dose and an individually adjusted dose of a low molecular weight heparin. *Injury* 1997; 28: 233-4.
49. Jørgensen LN, Wille-Jørgensen P, Hauch O. Prophylaxis of postoperative thromboembolism with low molecular weight heparins. *Br J Surg* 1993; 80: 689-704.
50. Bergqvist D. *Postoperative Thromboembolism. Frequency, Etiology, Prophylaxis*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 1983.
51. Bergqvist D, Lindgren B, Mätzsch T. Comparison of the cost of preventing postoperative deep vein thrombosis with either unfractionated or low molecular weight heparin. *Br J Surg* 1996; 83: 1548-52.
52. Eriksson BI, Ekman S, Lindbratt S et al. Prevention of thromboembolism with use of recombinant hirudin. Results of a double-blind multicenter trial comparing the efficacy of deirudin (Revasc) with that of unfractionated heparin in patients having a total hip replacement. *J Bone Joint Surg* 1997; 79(Am): 326-33. A.
53. Erikson BI, Wille-Jørgensen P, Kålebi P et al. A Comparison of recombinant Hirudin with a Low-Molecular-Weight Heparin to Prevent Thromboembolic Complications after Total Hip replacement. *N Engl J Med* 1997; 337: 1329-35. B.
54. Bergqvist D, Comerota AJ, Nicolaidis AN, Scurr JH, eds. *Prevention of venous thromboembolism*. London, Los Angeles, Nicosia: Med-Orion Publishing Company, 1994: 131-42.
55. Lassen MR, Borris LC, Christiansen HM, Schøtt P, Olsen AD, Sørensen JV, Rahr H, Jensen HP. Clinical Trials with low molecular weight heparin in the prevention of postoperative thromboembolic complications: A meta-analysis *Semin Thromb Haemost* 1991; 17 Suppl 3: 284-90.
56. Ljungström KG, Renck H, Hedin H, Richter W, Rosberg B. Prevention of dextran-induced anaphylactic reactions by hapten inhibition. *Acta Chir Scand* 1983; 149: 341-8.
57. Poller L, McKernan, Thomson JM, Elstein M, Hirsch PJ, Jones JB. Fixed minidose warfarin: a new approach to prophylaxis against venous thromboembolism after major surgery. *BMJ* 1987; 295: 1309-12.
58. Dale C, Gallus A, Wycherley A, Langlois S, Howie D. Prevention of venous thrombosis with minidose warfarin after joint replacement. *BMJ* 1991; 303:224.

59. Feller JA, Parkin JD, Phillips GW et al. Prophylaxis against venous thrombosis after total hip arthroplasty. *Aust N Z Surg* 1992; 62: 606-10.
60. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy: III. Reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. *BMJ* 1994; 308: 235-46.
61. Clagett GP, Reisch JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients. *Ann Surg* 1988; 208: 227-40.
62. Kakkar VV, Cohen AT. Low dose heparin with and without dihydroergotamine. In: Bergqvist D, Comerota AJ, Nicolaides AN, Scurr JH, eds. Prevention of venous thromboembolism. London, Los Angeles, Nicosia: Med-Orion Publishing Company, 1994: 131-42.
63. Sørensen S, Wille-Jørgensen P, Rasmussen MS. Principper for tromboseprofylakse kirurgiske afdelinger i Danmark. *Ugeskr Læger* 1997; 159: 1261-4.
64. Kearon C, Hirsh J. Starting prophylaxis for venous thromboembolism postoperatively. *Arch Intern Med* 1995; 155: 366-72.
65. Jørgensen PS, Wille-Jørgensen P, Mantoni M et al. Early preoperative thromboprophylaxis with Klexane in hip fracture surgery. *Clin Appl Thromb Haemostas*. In press.
66. Rasmussen MS, Jørgensen LN, Wille-Jørgensen P. Postoperative fatal pulmonary embolism in a general surgical department. *Am J Surg* 1995; 169: 214-6.
67. Johnson R, Green RJ, Charnley J. Pulmonary embolism and its prophylaxis following the Charnley total hip replacement. *Clin Orthop* 1977; 127: 123-32.
68. Scurr JH, Coleridge-Smith PD, Hasty JH. Deep venous thrombosis: a continuing problem. *BMJ* 1988; 297: 28.
69. Andersen BS, Jensen HP, Borris LC et al. Survival in patients undergoing hip arthroplasty in relation to thromboprophylaxis with low molecular weight heparin: a long term follow-up study. *International Journal of Risk & Safety in Medicine* 1996; 8: 251-9.
70. Dahl OE, Andreassen G, Aspelin T et al. Prolonged thromboprophylaxis following hip replacement surgery – results of a double-blind, prospective randomised, placebo-controlled study with dalteparin (Fragmin). *Thromb Haemostas* 1997; 77: 26-31.
71. Dahl OE, Aspelin T, Arnesen H, Seljeflot I, Kierulf P, Ruyter R, Lyberg T. Increased activation of coagulation and formation of late deep venous thrombosis following discontinuation of thromboprophylaxis after hip replacement surgery. *Thromb Res* 1995; 80: 299-306.
72. Planès A, Vochelle N, Darmon J-Y, Fagola M, Bellaud M, Huet Y. Risk of deep-venous thrombosis after hospital discharge in patients having undergone total hip replacement: double-blind randomised comparison of enoxaparin versus placebo. *Lancet* 1996; 348: 224-8.
73. Bergqvist D, Benoni G, Björgell O, Fredin H, Hedlund U, Nicolas S, Nilsson P, Nylander G. Low-molecular-weight heparin (enoxaparin) as prophylaxis against venous thromboembolism after total hip replacement. *N Engl J Med* 1996; 335: 696-700.
74. Lassen M, Borris L. Efficacy and safety of prolonged thromboprophylaxis with a low molecular weight heparin (dalteparin) after total hip arthroplasty – the Danish Prolonged Prophylaxis (DaPP) Study. *Thromb Res* 1998; 89: 281-7.
75. Lausen I, Jørgensen LN, Wille-Jørgensen P et al. Late occurring deep venous thrombosis following general surgery: Incidence and prevention. *Eur J Surg* 1998; 164: 657-63.
76. Modig J. Influence of regional anaesthesia, local anesthetics, and sympathomimetics on the pathophysiology of deep vein thrombosis. *Acta Chir Scand* 1988; 550 (Suppl): 119-27.
77. Planès A, Vochelle N, Fagola M et al. Efficacy and safety of a perioperative enoxaparin regimen in total hip replacement under various anaesthetics. *Am J Surg* 1991; 161: 525-31. A.
78. Rahr HB, Christiansen HM, Sørensen JV, Borris LC, Lassen MR, Olsen AD. Thromboembolism in total hip replacement: Comparison between general and regional anaesthesia. *Orthopaedics* 1994; 2: 159-63.
79. Williams-Russo P, Sharrock NE, Haas SB, Insall J, Windsor RE, Laskin RS et al. Randomized trial of epidural versus general anaesthesia. Outcomes after primary total knee replacement. *Clin Orthop* 1996; 331: 1302-11. B.
80. Wille-Jørgensen P, Jørgensen JN, Rasmussen LS. Lumbar regional anaesthesia and prophylactic anticoagulant therapy. Is the combination safe? *Anaesthesia* 1991; 46: 623-7.
81. Wysowski DK, Talarico L, Bacsanyi J, Botstein P. Spinal and epidural hematoma and low-molecular-weight heparin. *N Engl J Med* 1998; 338: 1774-5.
82. Vanek VW. Meta-analysis of effectiveness of intermittent pneumatic compression devices with a comparison of thigh-high to knee-high sleeves. *Am Surg* 1998; 64: 1050-8.
83. Leyvraz PE, Richard J, Bachmann F et al. Adjusted versus fixed-dose subcutaneous heparin in the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. *N Engl J Med* 1983; 309: 954-8.
84. Torngren S. Low dose heparin and compressing stockings in the prevention of postoperative deep venous thrombosis. *Br J Surg* 1980; 67: 482-4.
85. Demers C, Ginsberg JS, Brill-Edwards P et al. Heparin and graduated compression stockings in patients undergoing fractured hip surgery. *J Orthop Trauma* 1991; 5: 387-91.
86. Kalodiki EP, Hoppensteadt DA, Nicolaides AN et al. Deep vein thrombosis prophylaxis with low molecular weight heparin and elastic compression in patients having total hip replacement. A randomised controlled trial. *Int Angiol* 1996; 15: 162-8.
87. Leizorovicz A, Haugh MC, Chapuis F-R, Samama MM, Boissel J-P. Low molecular weight heparin in prevention of perioperative thrombosis. *BMJ* 1992; 305: 913-20.
88. Nurmohamed MT, Rosendaal FR, Buller HR et al. Low molecular weight heparin versus standard heparin in general and orthopaedic surgery: a meta-analysis. *Lancet* 1992; 340: 152-6.
89. Imperiale TF, Speroff T. A meta-analysis of methods to prevent venous thromboembolism following total hip replacement. *JAMA* 1994; 271: 1780-5.
90. Howard AW, Aaron SD. Low molecular weight heparin decreases proximal and distal deep venous thrombosis following total knee arthroplasty. A meta-analysis of randomized trials. *Thromb Haemost* 1998; 79: 902-6.
91. Wille-Jørgensen P, Hauch O, Dimo B, Christensen SW, Jensen R, Hansen B. Prophylaxis of deep venous thrombosis after acute abdominal operation. *Surg Gynecol Obstet* 1991; 172: 44-8.
92. Caprini JA, Arcelus JI. Prevention of postoperative venous thromboembolism following laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endoscopy* 1994; 8: 741-7.
93. Patel MI, Hardman DTA, Nicholls D, Fisher CM, Appleberg M. The incidence of deep venous thrombosis after laparoscopic cholecystectomy. *Med J Aust* 1996; 164: 652-4.
94. Lindberg F, Bergqvist D, Rasmussen I. Incidence of thromboembolic complications after laparoscopic cholecystectomy: Review of the Literature. *Surg Lap Endoscop* 1997; 4: 324-31.
95. Kakker VV, Corrigan TP, Fossard DP, Sutherland I, Thiewell J. Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin. Reappraisal of results of International Multicenter Trial. *Lancet* 1977; i: 567-9.
96. Kiil J, Kiil J, Axelsen F, Andersen D. Prophylaxis against postoperative pulmonary embolism and deep vein thrombosis by low-dose heparin. *Lancet* 1978; i: 115-6.
97. Kakkar VV, Cohen AT, Edmonson RA et al. Low molecular weight heparin versus standard heparin for the prevention of venous thromboembolism after major abdominal surgery. *Lancet* 1993; 341: 259-65.
98. Pezzuoli G, Sernerri N, Settembrini P et al. Prophylaxis of fatal pulmonary embolism in general surgery using low-molecular weight heparin Cy 216: a multicentre, double-blind, randomized, controlled, clinical trial versus placebo (STEP). STEP-Study Group. *Int Surg* 1989; 74: 205-10.
99. Ido K, Suzuki T, Taniguchi T et al. Femoral vein stasis during laparoscopic cholecystectomy. Effects of graded elastic compression leg bandages in preventing thrombus formation. *Gastrointest Endosc* 1995; 42: 151-5.
100. Kibel AS, Loughlin KR. Pathogenesis and prophylaxis of postoperative thromboembolic disease in urological pelvic surgery. *J Urol* 1995; 153: 1763-74.
101. Gram J, Janetzko T, Jespersen J, Bruhn HD. Enhanced affective fibrinolysis following the neutralization of heparin in open heart surgery increases the risk of post-surgical bleeding. *Thromb Haemost* 1990; 63: 241-5.
102. Saarinen J, Sisto T, Laurikka J. The incidence of postoperative deep vein thrombosis in vascular surgery. *Finnvasc study group*. *Vasa* 1995; 24: 126-9.
103. Porter JM, Lindell TD, Lakin PC. Leg edema following femoropopliteal autogenous vein bypass 1972; 105: 883-8.
104. Myhre HO, Støren EJ, Ongre A. The incidence of deep venous thrombosis in patients with leg oedema after arterial reconstruction. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1974; 8: 73-6.
105. Hamer JD. Investigation of oedema of the lower limb following successful femoropopliteal bypass surgery: the role of phlebography in demonstrating venous thrombosis. *Br J Surg* 1972; 59: 979-82.
106. Harstuck JM, Greenfield LJ. Postoperative thromboembolism. *Arch Surg* 1973; 107: 733-9.
107. Angelides NS, Nicolaides N, Fernandes J et al. Deep venous thrombosis in patients having aortoiliac reconstruction. *Br J Surg* 1977; 64: 517-8.
108. Satiiani B, Kuhns M, Evans WE. Deep venous thrombosis following

- operations upon the abdominal aorta. *Surg Gynec Obstet* 1980; 151: 241-5.
109. Jennings S, Cass AJ, Heather BP, Greenhalgh RM. Coagulation changes during major surgery and relationship to postoperative deep vein thrombosis. *J Cardiovasc Surg* 1981; 22: 327-9.
 110. Reilly MK, McCabe CJ, Abbott WM et al. Deep venous thrombosis following aortoiliac reconstructive surgery. *Arch Surg* 1982; 117: 1210-1.
 111. Schön IM, Holm J, Lindberg B et al. Hemodynamic findings before and after resection of abdominal aortic aneurysm. *Acta Chir Scand* 1984; 150: 451-6.
 112. Cass AJ, Jennings SA, Greenhalgh RM. Leg swelling after aortic surgery. *Int Angiol* 1986; 5: 207-8.
 113. Olin JW, Graor RA, O'Harra P et al. The incidence of the deep venous thrombosis in patients undergoing abdominal aortic aneurysm resection. *J Vasc Surg* 1993; 18: 1037-41.
 114. Killewich LA, Aswad MA, Sandager GP et al. A randomized prospective trial of deep venous thrombosis prophylaxis in aortic surgery. *Arch Surg* 1997; 132: 499-504.
 115. Farkas JC, Chapuis C, Comb ES et al. A randomized controlled trial of the low molecular weight heparin (enoxaparin) to prevent deep vein thrombosis in patients. *Eur J Vasc Surg* 1993; 7: 554-60.
 116. DeLaria GA, Hunter JA. Deep venous thrombosis. Implications after open heart surgery. *Chest* 1991; 99: 284-8.
 117. Kroshus TJ, Kshetry VR, Hertz MI et al. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism after lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 540-4.
 118. Reis SE, Polak JF, Hirsch DR et al. Frequency of deep venous thrombosis in asymptomatic patients with coronary artery bypass grafts. *Am Heart J* 1991; 122: 478-82.
 119. Ljungström KG. Deep venous thrombosis after major non-cardiovascular thoracic surgery. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 19: 161-4.
 120. Ziomek S, Read RC, Tobler HG et al. Thromboembolism in patients undergoing thoracotomy. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 223-6.
 121. Kalweit G, Huwer H, Volkmer I et al. Pulmonary embolism: a frequent cause of acute fatality after lung resection. *Eur J Cardio-thorac Surg* 1996; 10: 242-7.
 122. Belch JFF, Lowe GDO, Pollock JG et al. Low dose heparin in the prevention of deep vein thrombosis after aortic bifurcation graft surgery. *Thromb Haemost* 1979; 42: 1429-33.
 123. Speziale F, Verardi S, Taurino M et al. Low molecular weight heparin prevention of postoperative deep vein thrombosis in vascular surgery. *Pharmatherapeutica* 1988; 5: 261-8.
 124. Gossetti B, Irace L, Gattuso R et al. Prevention of deep venous thrombosis in vascular surgical procedures by LMW heparin. *Int Angiol* 1988; 7: 25-7.
 125. Fletcher JP, Batiste P. Incidence of deep vein thrombosis following vascular surgery. *Int Angiol* 1997; 16: 65-8.
 126. Morrison ND, Stephenson CB, MacLean D et al. Deep vein thrombosis after femoropopliteal bypass grafting with observations on the incidence of complications following the use of dextran 70. *N Z Med J* 1976; 84: 233-6.
 127. Campbell WB, Redler BMF. Varicose vein surgery and deep vein thrombosis. *Br J Surg* 1995; 82: 1494-7.
 128. Beghi C, Fragnito C, Antonelli A et al. Prevention of deep venous thrombosis by a new low molecular weight heparin (Fluxum) in cardiac surgery. *Int Angiol* 1993; 12: 383-6.
 129. Ramos R, Salem BI, DePawlikowski MP et al. The efficacy of pneumatic compression stockings in the prevention of pulmonary embolism after cardiac surgery. *Chest* 1996; 109: 82-5.
 130. Goldhaber SZ, Hirsch DR, MacDougall RC et al. Prevention of venous thrombosis after coronary artery bypass surgery. *Am J Cardiol* 1995; 76: 993-6.
 131. Jackaman FR, Perry BJ, Siddons H. Deep vein thrombosis after thoracotomy. *Thorax* 1978; 33: 761-3.
 132. Cade JF, Clegg EA, Westlake GW. Prophylaxis of venous thrombosis after major thoracic surgery. *Aust N Z J Surg* 1983; 53: 301-4.
 133. Togli MR, Weg JG. Venous Thromboembolism during pregnancy. *N Engl J Med* 1996; 335: 108-14.
 134. Franks AL, Atrash HK, Lawson HW et al. Obstetrical pulmonary embolism mortality, United States 1970-85. *Am J Public Health* 1990; 80: 720-2.
 135. Hull RD, Raskob GE, Carter CJ. Serial impedance plethysmography in pregnant patients with clinically suspected deep-vein thrombosis. *Ann Intern Med* 1990; 112: 663-7.
 136. Ginsberg JS, Brill-Edwards P, Burrows RF et al. Venous thrombosis during pregnancy: leg and trimester of presentation. *Thromb Haemost* 1992; 67: 519-20.
 137. Barbour LA, Pickard J. Controversies in thromboembolic disease during pregnancy: A critical Review. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 621-33.
 138. Greenfield LJ, Cho KJ, Proctor MC et al. Late results of suprarenal Greenfield vena cava filter placement. *Arch Surg* 1992; 127: 969-73.
 139. Ginsberg JS, Kowalchuck G, Hirsh J et al. Heparin treatment during pregnancy: risk to the fetus and mother. *Arch Intern Med* 1989; 149: 2233-6.
 140. Ginsberg JS, Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 1998; 114 (5 Suppl): 524S-530S).
 141. Dahlman TC, Hellgren MS, Blombach M. Thrombosis prophylaxis in pregnancy with use of subcutaneous heparin adjusted by monitoring heparin concentration in plasma. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 420-5.
 142. Hall JG, Pauli RM, Wilson MK. Maternal et fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. *Am J Med* 1980; 68: 122-40.
 143. Ferree BA, Stern PJ, Jolson RS, Roberts JM, Kahn A. Deep venous thrombosis after spinal surgery. *Spine* 1994; 18: 3315-9.
 144. Haas S: European consensus statement on the prevention of venous thromboembolism. *Blood Coagulation Fibrinolysis* 1993; 4: S5-S8.
 145. Hamilton MG, Hull RD, Pineo GF. Venous thromboembolism in neurosurgery and neurology patients: a review. *Neurosurgery* 1994; 34: 280-96.
 146. Turpie AGG, Gallus AS, Beattie WS, Hirsh J. Prevention of venous thrombosis in patients with intracranial disease by intermittent pneumatic compression of the calf. *Neurology* 1977; 27: 435-8.
 147. Valladares JB, Hankinson J. Incidence of lower extremity deep vein thrombosis in neurosurgical patients. *Neurosurgery* 1980; 6: 138-41.
 148. Zelikovski A, Zucker G, Eliashiv A, Reiss R, Shalit M. A new sequential pneumatic device for the prevention of deep vein thrombosis. *J Neurosurg* 1981; 54: 652-4.
 149. Mark P, Horst HM, Diaz FG. Neurosurgical patients: at high risk for pulmonary emboli. *Surg Forum* 1986; 37: 522-3.
 150. Black PM, Crowell RM, Abbott WM. External calf compression reduces deep vein thrombosis in patients with ruptured aneurysms. *Neurosurgery* 1986; 18: 25-8.
 151. Kaufmann HH, Satterwhite T, McConnell BJ et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in head injured patients. *Angiology* 1983; 34: 627-38.
 152. Brisman R, Mendell J. Thromboembolism and brain tumor. *J Neurosurg* 1973; 38: 337-8.
 153. Kayser-Gatchalian MC, Kayser K. Thrombosis and intracranial tumors. *J Neurol* 1975; 209: 217-24.
 154. Myllynen P, Kammonen M, Rokkanen B, Bostman O, Lalla M, Laasonen E. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in patients with acute spinal cord injury: a comparison with non-paralyzed patients immobilized due to spinal fracture. *J Trauma* 1985; 25: 541-3.
 155. Todd JW, Frisbie JH, Rossier AB et al. Deep venous thrombosis in acute spinal cord injury: a comparison of ¹²⁵I fibrinogen leg scanning, impedance plethysmography and venography. *Paraplegia* 1976; 14: 50-7.
 156. Petaja J, Myllynen P, Rokkanen P, Nokelainen M. Fibrinolysis and spinal cord injury. *Acta Chir Scand* 1989; 155: 241-6.
 157. Ramirez LF, Thisted R. Complications and demographic characteristics of patients undergoing lumbar discectomy in community hospitals. *Neurosurgery* 1989; 25: 226-31.
 158. Catre MG. Anticoagulation in spinal surgery. A critical review of the literature. *Can J Surg* 1997; 40: 413-9.
 159. McCarthy ST, Turner J. Low-dose subcutaneous heparin in the prevention of deep-vein thrombosis and pulmonary emboli following acute stroke. *Age Ageing* 1986; 15: 84-8.
 160. Bucci MN, Papadopoulos SM, Chen JC, Campbell JA, Hoff JT. Mechanical prophylaxis of venous thrombosis in patients undergoing craniotomy: a randomized trial. *Surg Neurol* 1989; 32: 285-8.
 161. Frim DM, Barker FG, Poletti CE, Hamilton AJ. Postoperative low-dose heparin decreases thromboembolic complications in neurosurgical patients. *Neurosurgery* 1992; 30: 830-3.
 162. Agnelli G, Piovella F, Buoncristiani P et al. Enoxaparin plus compression stockings compared with compression stockings alone in the prevention of venous thromboembolism after elective neurosurgery. *N Engl J Med* 1998; 9: 339: 80-5.
 163. Nurmohamed MT, van Riel AM, Henkens CM et al. Low molecular weight heparin and compression stockings in the prevention of venous thromboembolism in neurosurgery. *Thromb Haemost* 1996; 75: 233-8.
 164. Sandler DA, Martin JF: Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: Are we detecting enough deep vein thrombosis? *J Roy Soc Med* 1989; 82: 203-5.
 165. Gallus AS. Medical patients. I: Hull RD, Raskob, GE, Pineo GE, eds. Venous thromboembolism: An evidence-based atlas. New York: Futura Publishing Company, 1996: 67-73.

166. Jørgensen LN, Hauch O, Teglbjærg CS et al. Forekomst af lungeemboli i et dansk sektionsmateriale. *Ugeskr Læger* 1989; 151: 1305-7.
167. Nielsen H Kræmmer, Bechgaard P, Nielsen P From, Husted SE, Geday E. 178 fatal cases of pulmonary embolism in a medical department. *Acta Medica Scandinavica* 1981; 209: 351-5.
168. Karwinski B, Svendsen E. Comparison of clinical and postmortal diagnosis of pulmonary embolism. *J Clin Pathol* 1989; 42: 135-9.
169. Carson JL, Kelley MA, Duff A et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992; 326: 1240-5.
170. Gallus AS, Nurmohammed M, Kearon C, Prins M. Thromboprophylaxis in Non-Surgical Patients: Who, When and How. *Haemostasis* 1998; 28: 71-82.
171. Leclerc JR. Venous thrombosis prophylaxis in medical patients. *Vasc Med Rev* 1995; 6: 263-8.
172. Johansen AM, Abildgaard U. Tromboseprofylakse til medicinske patienter - dokumentation savnes. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1998; 118: 2498-01.
173. Sandercock PA, van den Belt AG, Lindley RI, Slattery J. Antithrombotic therapy in acute ischaemic stroke: an overview of completed randomised trials. *J Neurol Neurosurg Psych* 1993; 56: 17-25.
174. International Stroke Trial Collaboration Group. The international Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19,435 patients with acute ischemic stroke. *Lancet* 1997; 349: 1569-81.
175. Turpie AGG, Levine MN, Carter CJ et al. A double-blind randomized trial of ORG 10172 low molecular weight heparinoid in the prevention of deep venous thrombosis in thrombotic stroke. *Lancet* 1987; 1: 523-6.
176. Turpie AGG, Gent M, Cote R et al. A low molecular weight heparinoid compared with unfractionated heparin in the prevention of deep venous thrombosis in patients with acute ischemic stroke. A randomized, double-blind study. *Ann Intern Med* 1992; 117: 353-7.
177. Dumas R, Woitinas F, Kutnowski M et al. A multicentre, double-blind, randomized study to compare the safety and efficacy of once-daily ORG 10172 and twice-daily low-dose heparin in preventing deep-vein thrombosis in patients with acute ischaemic stroke. *Age and ageing* 1994; 23: 512-6.
178. Prins MH, Gelsema R, Sing AK et al. Prophylaxis of deep venous thrombosis with a low molecular weight heparin (Kabi 2165/Fragmin) in stroke patients. *Haemostasis* 1989; 19: 245-50.
179. Sandset PM, Dahl T, Stiis M et al. A double-blind and randomized placebo-controlled trial of low molecular weight heparin once daily to prevent deep venous thrombosis in acute ischemic stroke. *Semin Thromb Hemost* 1990; 16: 25-33.
180. Prerovsky I, Niederle P, Simonova J, Kapitola J. Deep vein thrombosis and its prevention in patients with acute myocardial infarction. *Cor Vasa* 1988; 30: 345-51.
181. Zavislska K, Psuja P, Lewandowski K, Wroz M. Low-dose heparin in the prevention of thrombotic complications following acute myocardial infarction. *Cor Vasa* 1989; 31: 179-85.
182. Pitt A, Anderson ST, Habersberger PG, Rosengarten DS. Low dose heparin in the prevention of deep-vein thromboses in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1980; 99: 574-8.
183. Kierkegaard A, Norgren I. Graduated compressing stockings in the prevention of deep vein thrombosis in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1993; 14: 1 365-8.
184. Bergmann JF, Elkharrat D. Prevention of venous thromboembolic risk in non-surgical patients. *Haemostasis* 1996; 26: 16-23.
185. Harenberg J, Roebuck P, Heene DL, HESIM-study group. Subcutaneous low-molecular heparin versus standard heparin and the prevention of thromboembolism in medical inpatients. *Haemostasis* 1996; 26: 127-39.
186. Lechler E, Schramm W, Flosbach CW. The venous thrombotic risk in non-surgical patients: epidemiological data and efficacy/safety profile of a low-molecular-weight heparin (enoxaparin) The PRIME study group. *Haemostasis* 1996; 26: 49-56.
187. Bergmann J-F, Neuhart E. A multicenter randomized double-blind study of enoxaparin compared with unfractionated heparin in the prevention of venous thromboembolic disease in elderly in-patients bedridden for an acute medical illness. *Thromb Haemost* 1996; 76: 529-36.
188. Dahan R, Houlbert D, Caulin C et al. Prevention of deep vein thrombosis in elderly medical in-patients by a low-molecular weight heparin: a randomized, double-blind trial. *Haemostasis* 1986; 16: 159-64.
189. Gårdlund B et al. Randomised, controlled trial of low-dose heparin for prevention of fatal pulmonary embolism in patients with infectious diseases. *Lancet* 1996; 347: 1357-61.
190. Levine M, Hirsh J, Gent M et al. Double-blind randomised trial of a very-low-dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. *Lancet* 1994; 343: 886-9.
191. Bern M, Lokich JJ, Wallach SR et al. Very low dose of warfarin can prevent thrombosis in central vein catheters: a randomized prospective trial. *Ann Intern Med* 1990; 112: 423-8.
192. Schlag G and Redl H, mediators of injury and inflammation. *W J Surg* 1996; 20: 406-10.
193. Baxter F. Septic shock. *Can J Anaesth* 1997; 44: 59-72.
194. Harris LM, Curl GR, Booth FV, Hassett JM, Loney G, Ricotta JJ. Screening for asymptomatic deep vein thrombosis in surgical intensive care patients. *J Vasc Surg* 1997; 26: 764-9.
195. Marik PE, Andrews L, Maini B. The incidence of deep venous thrombosis in ICU patients. *Chest* 1997; 111: 661-4.
196. Hirsch DR, Ingenito EP, Goldhaber SZ. Prevalence of deep venous thrombosis among patients in medical intensive care. *JAMA* 1995; 274: 335-7.
197. Cade JF. High risk of the critically ill for venous thromboembolism. *Crit Care Med* 1982; 10: 448-50.
198. Geerts WH, Code KI, Jay RM et al. Venous thromboembolism following major trauma: a prospective epidemiologic study. *N Engl J Med* 1994; 33: 1601-6.
199. Purdue GF and Hunt JL. Pulmonary embolism in burned patients. *J Trauma* 1988; 28: 218-20.
200. Satiani B, Falcone R, Shook L, Price J. Screening for major deep vein thrombosis in seriously injured patients: a prospective study. *Ann Vasc Surg* 1997; 11: 626-9.
201. Spain DA, Richardson JD, Polk HC, Bergiamini TM, Wilson MA, Miller FB. Venous thromboembolism in the high risk trauma patient: do risks justify aggressive screening and prophylaxis?. *J Trauma* 1997; 42: 463-7.
202. Piotrowsky JJ, Alexande JJ, Brandt CP, Mc Henry CR, Yuhus JP, Jacobs D. Is deep vein thrombosis surveillance warranted in high-risk trauma patients? *Am J Surg* 1996; 172: 210-3.
203. MM, Morabito D, Paiement GD, Schackelford S. Use of low molecular weight heparin in preventing thromboembolism in trauma patients. *J Trauma* 1996; 41: 446-59.
204. Dennis JW, Menawat S, von Thorn J, et al. Efficacy of deep venous thrombosis prophylaxis in trauma patients and identification of high-risk groups. *J Trauma* 1993; 35: 132-8.
205. Ruiz AJ, Hill SL, Berry RE. Heparin, deep venous thrombosis and trauma patients. *Am J Surg* 1991; 162: 159-62.
206. Goldhaber SZ. Venous Thromboembolism in the intensive care unit. The last frontier for prophylaxis. *Chest* 1998; 113: 4-7.
207. Sevitt S and Galagher N. Venous thrombosis and pulmonary embolism: a clinico-pathologic study in injured and burned patient. *Br J Surg* 1961; 45: 475-89.
208. Perhoniemi V, Linko K. Hemodynamics of the legs and clinical symptoms following regional blocks for transurethral surgery. *Eur Urol* 1986; 12: 244-8.
209. Modig J, Borg T, Bagge L, Saldeen T. Role of extradural and of general anesthesia on fibrinolysis and coagulation after total hip replacement. *Br J Anaesth* 1983; 55: 625-9.
210. Modig J, Maripuu E, Sahlstedt B. Thromboembolism following total hip replacement. A prospective investigation of 94 patients with emphasis on efficacy of lumbar epidural anesthesia in prophylaxis. *Reg Anesth* 1986; 11: 72-9.
211. Modig J. Influence of regional anesthesia, local anesthetics, and sympathicomimetics on the pathophysiology of deep vein thrombosis. *Acta Chir Scand Suppl* 1989; 550: 119-24.
212. Fredin H, Rosberg B. Anaesthetic techniques and thromboembolism in total hip arthroplasty. *Eur J Anaesthesiol* 1986; 3: 273-81.
213. Scott NB, Kehlet H. Regional anaesthesia and surgical morbidity. *Br J Surg* 1988; 75: 299-304.
214. Simpson PJ, Radford SG, Forster SJ, Cooper GM, Hughes AO. The fibrinolytic effects of anaesthesia. *Anaesthesia* 1982; 37: 3-8.
215. Rem J, Feddersen C, Brandt MR, Kehlet H. Postoperative changes in coagulation and fibrinolysis independent of neurogenic stimuli and adrenal hormones. *Br J Surg* 1981; 68: 229-33.
216. Borg T, Modig J. Potential antithrombotic effects of local anaesthetics due to their inhibition of platelet function. *Acta Anaesthesiol Scand* 1985; 29: 739-42.
217. Sharrock NE, Go G, Mineo R, Harpel PC. The hemodynamic and fibrinolytic response to low dose epinephrine and phenylephrine infusions during total hip replacement under epidural anesthesia. *Thromb Haemost* 1992; 68: 436-41.
218. Modig J, Borg T, Karlström TG, Maripuu E, Sahlstedt B. Thromboembolism after total hip replacement. Role of epidural and general anesthesia. *Anesth Analg* 1983; 52: 174-80.
219. Daldorf PG; Perkins FM; Totterman S; Pellegrini VD Jr. Deep venous

- thrombosis following total hip arthroplasty. Effects of prolonged post-operative epidural anesthesia. *J Arthroplasty* 1994; 9: 611-6.
220. Davis FM, Laurenson VG, Gillespie WJ, Wells JE, Foate J, Newman E. Deep vein thrombosis after total hip replacement. A comparison between spinal and general anaesthesia. *J Bone Joint Surg* 1989; 71: 181-5.
 221. Davis FM, Laurenson VG. Spinal anaesthesia or general anaesthesia for emergency surgery in elderly patients. *Anaesth Int Care* 1981; 9: 352-8.
 222. McKenzie P, Wishart HY, Gray I, Smith G. Effects of anaesthetic technique on deep vein thrombosis. A comparison of subarachnoid and general anaesthesia. *Br J Anaesth* 1985; 57: 853-7.
 223. Jørgensen LN, Rasmussen LS, Nielsen PT, Leffers A, Albrecht-Beste E. Antithrombotic efficacy of continuous extradural analgesia after knee replacement. *Br J Anaesth* 1991; 66: 8-12.
 224. Sharrock NE, Haas SB, Hargett MJ, Urquhart B, Insall JN, Scuderi G. Effects of epidural anesthesia on the incidence of deep-vein thrombosis after total knee arthroplasty. *J Bone J Surg* 1991; 73: 502-6.
 225. Hendolin H, Mattila MAK, Poikalainen E. The effect of lumbar epidural analgesia on the development of deep vein thrombosis of the legs after open prostatectomy. *Acta Chir Scand* 1981; 147: 425-9.
 226. Poikalainen E, Hendolin H. Effects of lumbar epidural analgesia and general anaesthesia on flow velocity in the femoral vein and postoperative deep vein thrombosis. *Acta Chir Scand* 1983; 149: 361-4.
 227. Planes A, Vochelle N, Fagola M et al. Efficacy and safety of a perioperative enoxiparin regimen in total hip replacement under various anesthetics. *Am J Surg* 1991; 161: 525-31.
 228. Mitchell D, Friedman RJ, Baker JD 3d, Cooke JE, Darcy MD, Miller MC 3d. Prevention of thromboembolic disease following total knee arthroplasty. Epidural versus general anesthesia. *Clin Orthop* 1991; 269: 109-12.
 229. Williams-Russo P, Sharrock NE, Haas SB et al. Randomized trial of epidural versus general anesthesia: outcomes after total knee replacement. *Clin Orthop* 1996; 331: 199-208.
 230. Eriksson BI, Ekman S, Baur M et al. Regional block anaesthesia versus general anaesthesia. Are different antithrombotic drugs equally effective in patients undergoing hip replacement? *Thromb Haemostas* 1997; Suppl: 487. C.
 231. Huo MH, Salvati EA, Sharrock NE et al. Intraoperative heparin thromboembolic prophylaxis in primary total hip arthroplasty. A prospective, randomized, controlled, clinical trial. *Clin Orthop* 1992; 274: 35-46.
 232. Samama CM, Clergue F, Barre J, Montefiore A, Ill P, Samii K. Low molecular weight heparin associated with spinal anaesthesia and gradual compression stockings in total hip replacement surgery. *Arar Study Group. Br J Anaesth* 1997; 78: 660-5.
 233. Tryba M. Epidural regional anaesthesia and low molecular heparin. *Anästhesie Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1993; 28: 179-81.
 234. Vandermeulen EP, van Aken H and Vermynen J. Anticoagulants and spinal-epidural anaesthesia. *Anesth Analg* 1994; 79: 1165-77.
 235. Haljamäe H. Thromboprophylaxis, coagulation disorders, and regional anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40: 1024-40.
 236. Vandermeulen EP, Van Aken H, Vermynen J. Anticoagulants and spinal-epidural anaesthesia. *Anesth Analg* 1994; 79: 1165-77.
 237. Schwander D and Bachmann F. Heparin and spinal or epidural anaesthesia: clinical decision making. *Ann Fr Anesth Reanim* 1991; 10: 284-296.
 238. Bergqvist D; Lindblad B; Mätzsch T. Low molecular weight heparin for thromboprophylaxis and epidural/spinal anaesthesia - is there a risk? *Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 36: 605-9.
 239. Rauck RL The anticoagulated patient. *Regional Anesthesia* 1996; 2: 51-6.
 240. Keser C, Groh J, Schramm W, Peter K. Thromboembolism prevention with low dose heparin and spinal anaesthesia - a risky combination? *Anesthesist* 1996; 45: 1203-10.
 241. FDA Public Health Advisory. *Anesthesiology* 1998; 88: 27-28A.
 242. Breivik H, Brosstad F. Blødningskomplikationer ved spinal- og epiduralanalgesi. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1998; 118: 210-1.
 243. Bromage PR. *Epidural analgesia*. Philadelphia: W. B. Saunders, 1978: 240.
 244. DeAngelis J. Hazards of subdural and epidural anaesthesia during anticoagulant therapy: a case report and review. *Anesth Analg* 1972; 51: 676-9.
 245. Helperin SW, Cohen DD. Hematoma following epidural anaesthesia: report of a case. *Anesthesiology* 1971; 35: 641-4.
 246. Smith MS, Muir H, Hall R. Perioperative management of drug therapy, clinical considerations. *Drugs* 1996; 51: 238-59.
 247. Owens LO, Karsten GW, Hessel EA. Spinal subarachnoid hematoma after lumbar puncture and heparinization: a case report, review of the literature, and discussion of anaesthetic implications. *Anesth Analg* 1986; 65: 1201-7.
 248. Martinez-Palli G, Sala-Blanch X, Salvado E, Acosta M, Nalda MA. Epidural hematoma after epidural anesthesia in a patient with peripheral vascular disease. *Reg Anesth* 1996; 21: 342-6.
 249. Horlocker TT, Wedel D, Schlichting JL. Postoperative epidural analgesia and oral anticoagulant therapy. *Anesth Analg* 1994; 79: 89-93.
 250. Rao TLK, El-Etr AE. Anticoagulation following placement of epidural and subarachnoid catheters: an evaluation of neurologic sequelae. *Anesthesiology* 1981; 55: 618-20.
 251. Baron HC, LaRaja RD, Rossi G, Atkinson D. Continuous epidural analgesia in the heparinized vascular surgical patient: a retrospective review of 912 patients. *J Vasc Surg* 1997; 6: 144-6.
 252. Matthews et Abrahms LD. Intrathecal morphine in open heart surgery. *Lancet* 1980; 2: 543.
 253. El Baz N, Golden M. Continuous epidural infusion of morphine for pain relief after cardiac operations. *J Thorax Cardiovasc Surg*; 1983: 878-83.
 254. Wulf H. Epidural anaesthesia and spinal haematoma. *Can J Anaesth* 1996; 43: 1260-71.
 255. Hauch O, Khattar S, Jørgensen LN. Cost-benefit analysis of prophylaxis against deep vein thrombosis in surgery. *Semin Thromb Hemost* 1991; 17: 280-3.
 256. Wille-Jørgensen PA, Hauch O. Tromboemboliprofylakse i Danmark. Anvendelse og økonomisk konsekvens. *Ugeskr Læger* 1987; 149: 1811.
 257. Borris L, Lassen M. Sundhedsudgifter kan reduceres ved brug af tromboseprofylakse. *Tidsskrift for danske sygehuse* 1991; 9: 420-2.
 258. O'Brien BJ, Anderson DR, Goeree R. Cost-effectiveness of enoxaparin versus warfarin prophylaxis against deep-vein thrombosis after total hip replacement. *Can Med Assoc J* 1994; 150: 1083-90.
 259. Paiement GD, Wessinger SJ, Harris WH. Cost-effectiveness of prophylaxis in total hip replacement. *Amer J Surg* 1991; 161: 519-24.
 260. Oster G, Tuden RL, Colditz GA. A cost-effectiveness analysis of prophylaxis against deep-vein thrombosis in major orthopedic surgery. *JAMA* 1987; 257: 203-8.
 261. Hull RD, Hirsh J, Sackett DL, Stoddart GL. Cost-effectiveness of primary and secondary prevention of fatal pulmonary embolism in high-risk surgical patients. *CMA J* 1982; 127: 990-5.
 262. Salzman EW, Davies GC. Prophylaxis of venous thromboembolism. Analysis of cost effectiveness. *Ann Surg* 1980; 191: 207-17.
 263. Drummond M, Aristides M, Davies L, Forbes C. Economic evaluation of standard heparin and enoxaparin for prophylaxis against deep vein thrombosis in elective hip surgery. *Br J Surg* 1994; 81: 1742-6.
 264. Borris LC, Lassen MR, Jensen HP, Andersen BS, Poulsen KA. Perioperative thrombosis prophylaxis with low molecular weight heparins in elective hip surgery. Clinical and economic considerations. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1994; 32: 262-8.
 265. Bergqvist D, Mätzsch T, Jentberg S, Lindgren B, Persson U. The economics of general thromboembolic prophylaxis. *World J Surg* 1988; 12: 349-53.
 266. Bergqvist D, Mätzsch T, Jentberg S, Lindgren B, Persson U. The cost-effectiveness of prevention of post-operative thromboembolism. *Acta Chir Scand Suppl* 1990; 556: 36-41.
 267. Murray DW, Britton AR, Bulstrode CJ. Thromboprophylaxis and death after total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br* 1996 nov; 78: 863-70.
 268. Wheeler HB. Should surgical patients be screened for thrombophilia? *Semin Thromb Hemost* 1998; 24 suppl 1: 63-5.
 269. Wessel N, Gerner T, Groggaard HK. Should oral contraceptives and post-menopausal hormonal substitution be withdrawn prior to surgery? A questionnaire study in departments of surgery and gynecology. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1995; 115: 935-7.
 270. Faunø P, Petersen KD, Husted SE. Increased blood loss after preoperative NSAID. Retrospective study of 186 hip arthroplasties. *Acta Orthop Scand* 1993; 64: 522-4.
 271. Hartman JT, Altner PC, Freeark AJ. The effect of limb elevation in preventing venous thrombosis. A venographic study. *J Bone Joint Surg [Am]* 1970; 52: 1618-22.
 272. McCollum C. Avoiding the consequences of deep vein thrombosis. Elevation and compression are important - and too often forgotten. *BMJ* 1998; 317: 696.
 273. Palmer AJ, Schramm W, Kirchof B, Bergemann R. Low molecular weight heparin and unfractionated heparin for prevention of thrombo-embolism in general surgery a meta-analysis of randomised clinical trials. *Haemostas* 1997; 27: 65-74.
 274. Leyvraz et al. Adjusted versus fixed dose subcutaneous heparin in prevention of deep vein thrombosis after total hip replacement. *N Engl J Med* 1983; 309: 954-8.
 275. Skoutakis VA. Danaparoid in prevention of thromboembolic complications. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 876-87.
 276. Lassen et Borris, 1996.
 277. Bergqvist D, Kettunen K, Fredin H, Fauno P et al. Thromboprophylaxis

- in patients with hip fractures: a prospective, randomized, comparative study between Org 10172 and dextran 70. *Surgery* 1991; 109: 617-22.
278. Kock HJ, Schmit-Neuerburg KP, Hanke J, Rudofsky G, Hirche H. Thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin in outpatients with plaster-cast immobilisation of the leg. *Lancet* 1995; 346: 459-61.
279. Spannagel U, Kujath P. Low molecular weight heparin for the prevention of thromboembolism in out patients immobilized by plaster cast. *Semin Thromb Hemost* 1993; 19 suppl 1: 131-41.
280. Schippinger G, Wirnsberger GH, Obernosterer A, Babinski K. Thromboembolic complications after arthroscopic knee surgery. Incidence and risk factors in 101 patients. *Acta Orthop Scand* 1998; 69: 144-6.
281. Demers C, Marcoux S, Ginsberg JS et al. Incidence of venographically proved deep vein thrombosis after knee arthroscopy. *Arch Intern Med* 1998; 158: 47-50.
282. Holland K, Schain FH. Prevention of thrombosis with farxiparin 0.3 after arthroscopic interventions. *Fortschr Med* 1995; 113: 335-6.
283. Savarese A, Lunghi E, Budassi P, Agosti A. Thrombophlebitic complications in arthroscopic surgery of the knee. *Ital J Orthop Traumatol* 1992; 18: 485-90.
284. Upchurch GR Jr, Demling RH, Davies J et al. Efficacy of subcutaneous heparin in prevention of venous thromboembolic events in trauma patients. *Am Surg* 1995; 61: 749-55.
285. Geerts WH, Jay RM, Code KL et al. A comparison of low-dose heparin with low-molecular weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1998; 335: 701-7.
286. Koch A, Bouges S, Ziegler S et al. Low molecular weight heparin and unfractionated heparin in thrombosis prophylaxis after major surgical intervention: update of previous meta-analysis. *Br J Surg* 1997; 84: 750-9.
287. ENOXACAN Study Group. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double-blind randomized multicentre trial with venographic assessment. *Br J Surg* 1997; 84: 1099-103.
288. Gallus A, Cade J, Ockelford P et al. Orgaran (Org 10172) or heparin for preventing venous thrombosis after elective surgery for malignant disease? A double-blind, randomised, multicentre comparison. ANZ-Organ Investigators' Group. *Thromb Haemost* 1993; 70: 562-7.
289. Schwenk W, Bohn B, Fugener A, Muller JMI. Intermittent pneumatic sequential compression (ISC) of the lower extremities prevents venous stasis during laparoscopic cholecystectomy. A prospective randomized study. *Surg Endosc* 1998; 12: 7-11.
290. Azorin JF, Regnard JF, Dahan M, Pansart M. Efficacy and tolerability of fraxiparin in the prevention of thromboembolic complications in oncologic thoracic surgery. *Ann Cardiol Angiol (Paris)* 1997; 46: 341-7. French.
291. Campbell WB, Ridler BM. Varicose vein surgery and deep vein thrombosis. *Br J Surg* 1995; 82: 1494-7.
292. Blombäck M, Bremmer K, Hellgren M et al. Thromboprophylaxis with low molecular mass heparin, Fragmin (dalteparin), during pregnancy – a longitudinal safety study. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998; 9: 1-9.
293. Bonnar J, Green R, Norris L. Inherited thrombophilia and pregnancy: the obstetric perspective. *Semin Thromb Hemost* 1998; 24 suppl 1: 49-53.
294. Vandembroucke JP, Rosendaal FR. Pregnancy-related thromboembolism. *Ann Intern Med* 1997; 127: 163-4.
295. Friederich PW, Sanson BJ, Siminioni P et al. Frequency of pregnancy-related venous thromboembolism in anticoagulant factor-deficient women: Implications for prophylaxis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 955-60.
296. Sibay BM. Thrombophilias and adverse outcomes of pregnancy – What should a clinician do? *N Engl J Med* 1999; 340: 50-2.
297. Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomized controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies. *BMJ* 1997; 314: 253-7.
298. Green D, Lee MY, Lim AC et al. Prevention of thromboembolism after spinal cord injury using low-molecular-weight heparin. *Ann Intern Med* 1990; 113: 571-4.
299. Dunbabin DW. Prophylaxis against deep venous thrombosis and pulmonary embolism in patients with stroke. *Vasc Med* 1996; 1: 207-12.
300. Lederle FA. Heparinprophylaxis for medical patients. *Ann Intern Med* 1998; 128: 768-70.
301. Bergqvist D, Flordal PA, Friberg B et al. Thromboprophylaxis with a low molecular weight heparin (tinzaparin) in emergency abdominal surgery. A double-blind multicenter trial. *Vasa* 1996; 25: 156-60.