

1.3 Förekomst

Som framgår i diskussionen om diagnostik av tromboemboliska komplikationer är kliniska symtom och tecken mycket osäkra (Kapitel 3.2), och incidensstudier är därför beroende av objektiva diagnostiska metoder. När det gäller populationsstudier i stort måste dock en primär sällning göras med hjälp av symtom och klinisk undersökning. En svag länk vid incidensuppskattningar är att få en pålitlig uppskattning för befolkningen i allmänhet från sjukhusbaserade data. En approximation härvidlag är att kliniskt relevanta tillstånd kommer till sjukvårdens kännedom pga symtombilden. Detta är dock osäkert och alldeles klart inte riktigt när det gäller lungembolism, inte minst dödlig.

I speciella riskgrupper utan trombosprofylax, t ex postoperativt, bygger en stor del av vår kunskap avseende trombosförekomst, naturalförlopp, riskfaktorer och också profylaxeffekter på användning av det så kallade fibrinogenupptagstestet (FUT). Förutom studier av icke-ortopediska patienter och icke-kirurgiska patienter där frekvensangivelse kan bygga på FUT är flebografi den metod som använts för diagnostik, inte minst i ortopediska sammanhang. De problem som hänger samman med flebografi i sådana studier är:

- bilateral flebografi kan inte utföras på samtliga patienter. I cirka 15 procent av benen misslyckas undersökningen av något skäl [32, 102]. Det kan finnas rent tekniska orsaker men det händer också att patienten vägrar flebografi av det andra benet.
- flebografi kan svårligen användas vid upprepade tillfällen, om man vill följa ett förlopp.

- vissa anatomiska områden ger ofta osäker diagnostisk kvalitet såsom v iliaca interna och v profunda femoris. Här kan möjligen magnetisk resonansundersökning användas, vilket kan vara av speciellt värde vid bäckenfrakturer, då v iliaca interna-tromboser är vanligt förekommande [222,224].

En speciell svårighet föreligger vid akuta symtom hos en patient med posttrombotiska förändringar. Den kliniska frågeställningen är om symtomen härrör från det posttrombotiska syndromet eller om det är ett akut trombosinsjuknande vilket har viktiga implikationer för ställningstagande till behandling.

Metodproblem vid studier av lungembolism

Det finns få incidensstudier av lungembolism gjorda med objektiv diagnostik. De som finns har utnyttjat skintigrafisk metodik (se nedan). Pulmonalisangiografi eller spiral-DT har inte använts i sådana sammanhang. En viktig diagnos i sammanhanget är fatal lungembolism där diagnostiska kriterier uppenbarligen är viktiga. En klassifikation som visat sig kliniskt användbar är indelning i fatal, till döden bidragande och incidentellt upptäckt lungembolism [30]. I den senare gruppen har vissa författare även inkluderat mikroskopiska embolier [124]. Då stiger givetvis frekvensen men den kliniska relevansen kan ifrågasättas. Patologens intresse är också av stor vikt när det gäller postmortal upptäckt av lungembolier [227].

Obduktionsfrekvensen är mycket viktig när dödsorsaker över huvud taget diskuteras, och inte minst gäller detta lungembolism där den premortala diagnostiken är svår och där döden kan vara första symtomet på den venösa tromboembolisjukdomen [305,318]. Utan obduktion finns en signifikant underdiagnos av lungembolism [154,271]. Dödsorsaksintyg är inte tillförlitliga därför att premortal klinisk diagnos av såväl trombos som embolism är svår [61,204,226,328]. Användning av dödsorsaksintyg för fastställande av definitiv dödsorsak är opålitligt [295]. Även om obduktion företagits kan andra diagnoser anges som officiell dödsorsak [295]. Absoluta kriterier att skilja mellan dödlig och icke-dödlig lungembolism saknas och därmed är närvaron av andra

sjukdomar viktig. En för övrigt frisk person kan överleva lungembolism som ockluderar hälften av lungcirkulationen [202], medan avsevärt mindre embolier kan vara dödande om patienten redan har en nedsatt kardiopulmonell funktion [203]. En illustration av vikten av en hög obduktionsfrekvens finns i en analys av dödsorsaker efter höftfraktur-operation [31]. Även vid en så hög obduktionsfrekvens som 65 procent gör en osäkerhet i fastställande av dödsorsak hos övriga 35 procent, vilket innebär att den potentiella frekvensen dödlig lungembolism kan variera tiofaldigt. I kontrollerade studier av tromboprofylaktiska metoder måste därför ytterst stora ansträngningar läggas ner på att få till stånd obduktion vid dödsfall. Detta har emellertid blivit allt ovanligare också i Sverige.

Metodproblem vid studier av posttrombotiskt syndrom

Det finns speciella diagnostiska problem också när det gäller att kartlägga förekomst och prevalens av det posttrombotiska syndromet. Dels tar det i allmänhet ganska lång tid (åratal) innan det posttrombotiska syndromet utvecklas, dels är utvecklingen progressiv med milda symtom i början via lipodermatoskleros (hudinduration) till det fullt utbildade venösa bensåret. Dessutom kan det posttrombotiska syndromet döljas i det bakgrundsbrus av venös insufficiens som förekommer med stigande ålder hos patienter som inte haft trombos men som har en primär klaffinsufficiens [186,247]. På grund av det långa tidsförloppet är också bortfallet stort av olika skäl: dödlighet, hög ålder och patienternas ovilja [351].

Kronisk venös insufficiens (egentligen venös dysfunktion) kan definieras som ett icke normalt fungerande vensystem beroende på venös klaffinsufficiens eller obstruktion av det venösa avflödet orsakat av kongenitala förändringar eller förvärvade defekter (framför allt venös trombos) [248]. Bensår definieras som sår nedanför knäet (foten inkluderad) som inte läkt på minst 6 veckor [71,237]. Det venösa bensåret som en konsekvens av en genomgången djup venös trombos kommer att diskuteras nedan med avseende på förekomst. Däremot kommer inte diagnos och terapi av venös insufficiens vidare behandlas i rapporten.

Förskjutningar i diagnostiska metoder över tid

Innan frekvensen venös tromboembolism mer ingående analyseras ska ytterligare ett principiellt problem antydast. Det finns givetvis en och endast en "sann" incidens av venös trombos och lungembolism. Som framgår i detalj i diagnostikkapitlet beror den upptäckta incidensen på ett flertal faktorer, bl a:

- diagnostisk metod
- diagnostiska kriterier
- populationens sammansättning
- tidpunkt för diagnostik
- urval av personer med kliniskt misstänkt VTE för objektiv diagnostik
- tillgänglighet till akut sjukvård.

Eftersom de existerande diagnostiska metoderna samtliga kan användas för att upptäcka asymtomatisk tromboembolism ställs allt oftare frågan om den kliniska relevansen av dessa, ofta små, tromboser och embolier (se t ex [104,230,263,350]). När det gäller trombosprofylaktiska studier kan man tala om en effektmåttspendel över tid:

- klinisk diagnostik, när inga andra metoder fanns tillgängliga
- flebografi när man blev varse nödvändigheten av objektiv diagnostik
- FUT, som användes i ett stort antal trombosprofylaktiska studier, men som åtminstone i ortopedisk kirurgi med rätta kom att ifrågasättas och som så småningom förbjöds
- flebografi blev åter den diagnostiska metod som ansågs bäst och för massundersökningar av asymtomatiska patienter har ultraljud ännu inte visat sig känsligt nog
- klinisk diagnostik har åter börjat diskuteras, när man ifrågasätter vad alla små flebografiska tromboser verkligen betyder för patienten.

Å andra sidan måste man vara medveten om att dödlig lungembolism aldrig uppkommer utan trombos och att dödlig lungembolism kan

inträffa utan att patienten haft kliniska symtom eller tecken på trombos, så kallad tyst lungembolism [105,154,296,328]. Diskrepansen mellan pre- och postmortemdiagnoser påverkas bl a av patientens kön och ålder [22].

Förekomst av venös tromboembolism i befolkningen

Djup venös trombos

I den industrialiserade delen av världen räknar man med en trombosincidens på 140–200 per 100 000 invånare och år [119,244,251,293,301]. Dessa siffror bygger på flebografi och/eller ultraljudsdiagnos av DVT hos patienter som pga klinisk misstanke remitterats till en flebografisk undersökning i väl definierade geografiska områden; i de svenska studierna i Malmö och Göteborg. Det rör sig alltså om patienter med någon form av symtom och postoperativa patienter med asymtomatiska tromboser kommer inte med i sådana beräkningar. I studier där man retrospektivt använt sig av utskrivningsdiagnoser från sjukhus har betydligt lägre incidenser rapporterats, 48–80 per 100 000 invånare och år [10,42,320].

Livstidsprevalensen av DVT anges till mellan 1 och 4 procent [62,108,301]. Incidensen är uttalat åldersberoende, vilket framgår av Figur 1 som baseras på en studie från Malmö 1987 [244]. Incidensen av lungemboli ökar också med stigande ålder [11,159,246]. I Malmöpopulationen identifierades olika bakgrundsfaktorer som kan vara av betydelse för uppkomsten av DVT (Tabell 1). Ibland finns det flera faktorer som kan vara av vikt för att trombos ska utvecklas [11]. Detta framgår också från en fransk studie av bakgrundsfaktorer (Tabell 2) [304].

Den kumulativa sannolikheten att ha utvecklat venös tromboembolism vid olika åldrar, baserat på 1913 års män i Göteborg, var 0,5 procent vid 50 års ålder, 1,1 procent vid 54 år, 2,0 procent vid 60 år, 3,8 procent vid 67 år, 8,2 procent vid 75 och 10,7 procent vid 80 års ålder [119].

Patienter med malign sjukdom har en ökad trombosrisk och det finns många orsaker till detta [4,80,81,91,151,267,288]. Förutom förändringar i det hemostatiska systemet kan tumörväxt ge såväl påverkan på endotelet som avflödeshinder pga venkompression. Kemoterapi och kirurgi ökar dessutom trombosrisken.

En viktig fråga i detta sammanhang – allt sedan Trousseau 1865 beskrev det syndrom som fått hans namn – är om venös tromboembolism kan vara ett paramalignt fenomen, dvs i vilken mån patienter med en venös trombos senare utvecklar en kliniskt uppenbar malignitet. Det finns nu åtminstone fyra populationsbaserade studier som visar att en sådan risk föreligger upp till ett par år efter insjuknandet i den venösa trombosen men att risken är klart högst första halvåret [21,245,274,336]. Malignitetsrisken är särskilt uttalad hos patienter med recidiverande idiopatisk trombos [274] och hos patienter under 65 års ålder [21]. De vanligaste malignitetsdiagnoserna är polycytemia vera, Hodgkins lymfom samt cancer i lever, pankreas, ovarier och hjärna [21,336].

Om en idiopatisk eller kryptogenetisk trombos ska leda till en total diagnostisk genomgång med avseende på förekomst av malign sjukdom hos den enskilde patienten diskuteras i detalj i Kapitel 5.2. Förutsättningar för att diagnostisk screening ska vara aktuell är att insatt utredning leder till cancerdiagnos och att i så fall insatt behandling leder till förbättrad prognos. Att besvara dessa frågor kräver prospektiva studier med korrekt design [277].

Lungembolism

Populationsbaserade lungembolistudier saknas så gott som helt. I det tidigare nämnda Malmömaterialiet från 1987 gjordes 233 lungskintigrafiundersökningar varav 45 ansågs ha perfusionsdefekter som gav diagnosen lungembolism. I flertalet fall utfördes även ventilationsskintigrafi. Baserat på dessa undersökningar blir incidensen 19 per 100 000 invånare och år. Under samma period diagnostiserades totalt 321 lungembolier vid obduktion (obduktionsfrekvensen på hela Malmöpopulationen var detta år cirka 85 procent), motsvarande 139 per 100 000 invånare och år.

I en studie från Detroit på 51 645 hospitaliserade patienter var lungembolifrekvensen 1,0 procent (95 procent KI 0,93 till 1,11) [328]. Man använde flera olika diagnostiska metoder inklusive obduktion och extrapolerade incidensen utifrån en 18 procentig obduktionsfrekvens. Vid obduktion var 0,4 procent iccidentiella fynd och 0,4 procent diagnostiserades med angiografi eller skintigrafi. Analys av utskrivningsdiagnoser från sjukhus är knappast pålitliga.

Patienter med lungembolism men också patienter med DVT har en sämre förväntad överlevnad över ett par års tid. I en fransk studie från Brest baserad på en befolkning på 342 000 invånare var lungembolincidensen 60 per 100 000 invånare och år [251].

Fatal lungembolism

Det finns endast få populationsbaserade studier av dödlig lungembolism. I Kanada undersöktes trender i åldersstandardiserad dödlig lungembolism 1962 till 1987 [325]. Fram till 1979 ökade incidensen både för män (med 100 procent) och kvinnor (50 procent) varefter en viss minskning har skett, framför allt för män. Amerikanska forskare undersökte dödsbevis i USA från 1962 till 1984 och fann samma tendens som i den kanadensiska studien, dvs en ökning fram till 1979 och därefter en minskning [180]. Denna minskning i lungembolidödlighet fanns också i en studie av utskrivningsdiagnoser från sjukhus i Minneapolis-St Paul-regionen under perioden 1979 till 1984 [180]. Efter åldersjustering var minskningen 26 procent för män och 39 procent för kvinnor. Under perioden 1971 till 1978 ökade lungembolism som utskrivningsdiagnos medan dödlig lungembolism minskade (från 400 selekterade sjukhus från US National Center for Health Statistics) [109]. Denna minskande tendens verifierades när tidsperioden utsträcktes till 1985 [106]. I en noggrann analys av total venös tromboembolism i Olmsted County, Minnesota, från perioden 1966 till 1990 minskade incidensen lungembolism (även post-mortalt upptäckt) de senaste 15 åren medan DVT-incidensen varit förhållandevis konstant [320]. En förklaring skulle kunna vara ökande och aggressivare behandling av upptäckta trombosor med följande mindre risk för embolisering.

I sjukhusbaserade studier från Malmö har också noterats en minskande incidens av dödlig lungembolism från mitten av 1970-talet [30,183,184,246]. Mönstret var likartat för opererade och icke-opererade hospitaliserade patienter och avspeglades också i populationen. En förklaring till den tidigare ökningen i lungembolifrekvens kan vara allt mer extensiv kirurgi på allt äldre patienter samt en nästan fördubbling av människor över 65 års ålder. Orsaken till minskningen efter 1975 är säkerligen komplex: tidig mobilisering, bättre totalt omhändertagande och en mer allmänt genomförd trombosprofylax. En likartad minskning över en 25-årsperiod sågs vid analys av data från Camberwell District Health Authority, Storbritannien [60]. Parallellt minskade frekvensen flebografiskt verifierade DVT. Som en viktig förklaring framhölls profylaxanvändning.

Posttrombotiskt syndrom

Som redan nämnts är det mycket svårt att fastställa frekvensen posttrombotiskt syndrom i bakgrundsbruset av kronisk venös insufficiens i befolkningen och som ökar i omfattning med stigande ålder [52,130,186]. Dessutom kan symtombilden variera från milda besvär med svullnad och lätt pigmentering till fullt utvecklade venösa bensår. Även vid förekomst av sår på nedre extremiteterna är diagnosen venös sjukdom inte alltid lätt och det finns en rad orsaker till sår. Det kan dessutom finnas flera samverkande faktorer och orsaker hos en och samma person [237]. Hos patienter med bensår finns en anamnes på DVT i ungefär en fjärdedel av fallen [237]. Risken att utveckla en venös insufficiens är stor efter symtomgivande trombos oavsett initial behandling [186] men inte signifikant förhöjd efter obehandlade asymtomatiska postoperativa tromboser som diagnostiserats med FUT [185].

De flesta epidemiologiska studier av bensårsförekomst kommer från Europa. Longitudinella incidensstudier saknas i stor utsträckning. På basen av data från Skaraborgs län kan den årliga incidensen skattas till 0,03 procent [239], en siffra som väl stämmer med incidensberäkningar från Mayoklinikens upptagningsområde [130]. Om personer, som sköter sina sår själva och inte söker vård inkluderas, blir siffran antagligen fördubblad [240].

Punktprevalensen av bensår varierar mellan och inom länder beroende på olika metodologi, definitionsvariationer, åldersfördelning och hur populationsurvalet är gjort. Punktprevalensen varierar mellan 0,1 och 0,3 procent [236]. Angivelser för livstidsprevalens varierar mellan 1 och 4 procent [236]. Genom att kombinera resultaten från Skaraborgs län och Malmö stad hade 2,4 procent av den vuxna befolkningen (över 15 år) någon gång haft bensår eller 5,6 procent av pensionärer (över 65 år) [237,238,240].

Med ovan angivna svårigheter och begränsningar i minnet kan man grovt säga att incidens- och prevalenssiffror för venösa bensår ligger på ungefär hälften av totala bensårsfrekvenser [236]. Prevalenssiffror framgår av Tabell 3.

Förekomst av venös tromboembolism i olika riskgrupper

Postoperativ DVT

Genomgången kirurgi är en av de viktigaste enskilda riskfaktorerna för uppkomst av venös tromboembolism [129]. Hospitaliserade patienter som genomgår kirurgi har ofta multipla riskfaktorer för trombosuppkomst [11,96]. I Tabell 4 visas översiktligt trombosfrekvensen vid olika operationstyper utan trombosprofylax. Det framgår alldeles klart att operationstypen är en mycket viktig faktor för trombosfrekvensen. De uppgivna frekvenserna är genomsnittliga siffror baserade på flera översikter och som trombosdiagnostiska metoder har FUT och/eller flebografi använts. Flertalet av dessa tromboser har varit asymtomatiska.

Operationstiden som riskfaktor är svår att analysera därför att lång operationstid ofta är förknippad med andra faktorer som kan vara av vikt för trombosuppkomst såsom längre tid för venöst avflödeshinder, mer komplicerad kirurgi, större blodförluster och transfusionsmängder, mer traumatisk kirurgi etc. I en studie av höftledsplastik i epiduralanestesi, där alla patienter fick aspirin som profylax, var trombosfrekvensen lägre vid kortare operationstid än 70 minuter (total trombosfrekvens 9,5 mot 20,3 procent och motsvarande för proximal trombos 1,7 mot 4,9 procent)

[316]. Motsvarande tidsfaktorsamband fann inte samma grupp vid knäledsplastik, där möjligen det direkta traumat mot venerna överväger gentemot andra riskfaktorer [315]. Operationstidens betydelse kan också illustreras av neurokirurgiska ingrepp, där ju det operativa traumat i sig kan anses förhållandevis litet men operationstiden ofta är lång.

Vissa ingrepp är förhållandevis standardiserade, t ex de ortopedkirurgiska som tas upp i tabellen, och trombosfrekvenserna är därför också ganska likartade i olika studier. Eftersom frekvenserna dessutom är höga har dessa ingrepp ofta använts som en god experimentell modell för studier av olika postoperativa trombosproblem, inte minst profylaxeffekter. En fråga som av och till uppkommer är huruvida trombosfrekvensen ”spontan” har minskat över tid. Tabell 5 visar frekvenser från den senaste 20-årsperioden och det finns inget som tyder på en sjunkande frekvens. Siffrorna bygger huvudsakligen på placebobehandlade eller obehandlade kontrollgrupper i trombosprofylaktiska studier.

För att kartlägga trombosfrekvens vid olika typer av elektiv knäkirurgi utfördes en flebografisk studie på 312 patienter [331]. Trombosfrekvenserna framgår av Tabell 6. Flebografin utfördes endast på det opererade benet men antagligen ger detta den relativt sanna frekvensen vid just knäkirurgi. I en studie påvisades en mycket hög frekvens efter knäledsplastik, 41 av 49 patienter (84 procent) som av misstag inte fick profylax [332]. Enligt Tabell 6 är risken för trombos mycket liten vid knäledsartroskopi. Detta stöds av norska data, där 1 335 patienter följdes kliniskt efter artroskopi under en 10-årsperiod och åtta tromboser påvisades med ultraljud eller flebografi (0,6 procent) [70]. Om artroskopin dessutom innefattar terapi tycks dock frekvensen vara högre, i en studie 18 procent påvisad med ipsilateral flebografi [76].

I några få studier har trombos efter operation i blodtomt fält studerats. Uppgivna frekvenser varierar mellan 17 procent [165] och 46,7 procent [76].

Avgränsningen av vad som ska räknas till allmänkirurgi är inte självklar men i studier av postoperativ venös tromboembolism ingår i allmänhet öppen buk- och bäckenkirurgi. Trombosfrekvenserna kan variera ganska

betydligt av en rad olika skäl, vilka ska diskuteras närmare nedan, men en viktig orsak är sammansättningen av diagnoser och operationstyper. Figur 2 visar frekvensen postoperativ DVT i så kallade allmänkirurgiska studier ("major surgery, major abdominal surgery" etc), där FUT använts som diagnostisk metod och där patienterna inte fått någon trombosprofylax. Majoriteten av studier är från 1960- till 1980-talen eftersom det inte har ansetts etiskt att inkludera obehandlade kontrollgrupper på senare år. Det finns flera potentiella orsaker till de varierande frekvenserna:

1. *Distribution av riskfaktorer.* Riskfaktorer diskuteras närmare i Kapitel 1.6. Om t ex en viktig riskfaktor som patientens ålder varierar avsevärt mellan studier, allt övrigt lika, kommer detta att påverka trombosfrekvenserna. Över 45–50 års ålder ökar risken snabbt med stigande ålder och därför blir ålderssammansättningen i en studiepopulation viktig. Postoperativ trombos är ovanligt hos barn men förekommer [147]. En speciell riskgrupp är skolioskorrektionsoperationer [345]. Om studiepopulationen är sammansatt av operationer för t ex såväl ljumskbräck som rektalcancer kommer proportionen av de olika operationstyperna att ha stor betydelse.
2. *Anestesityp.* Enligt de få randomiserade studier som finns minskar epidural/spinalanestesi i sig trombosfrekvensen jämfört med allmän-narkos [72,131,205,215,216,217,242,337]. Denna problematik har behandlats i en systematisk översikt rörande höftkirurgi [276]. Samtliga studier, där samtidig farmakologisk profylax inte användes, visade en signifikant reduktion av trombosfrekvensen, framför allt den proximala, i de grupper där regional anestesi använts (relativ riskreduktion på 46–55 procent). Vid samtidig användning av någon farmakologisk profylaxmetod slog inte epidural/spinalanestesins skyddseffekt igenom.

I en sammanställning av egna studier fann dock Eriksson och medarbetare systematiskt högre trombosfrekvens i allmännarkos-grupperna med såväl ofraktionerat heparin, lågmolekylärt heparin som rekombinant hirudin (desirudin) som profylax [89]. Patienter som knäplastikopererades i epiduralbedövning tycks ha signifikant lägre

trombosfrekvens än de som opererades i allmänarkos [314]. I en retrospektiv analys av patienter som ingick i en profylaxstudie fanns tecken på att blockad av psoaskompartiment signifikant reducerade frekvensen proximala tromboser [135]. I ett par metaanalyser av randomiserade studier där generell anestesi jämfördes med regional anestesi belystes frågan om tromboembolism delvis [291,346]. Såväl trombosfrekvens som frekvens lungembolism var signifikant lägre vid användning av regional anestesi.

3. *Tidsfluktuationer.* Som redovisats ovan (Tabell 5) avseende höftartroplastikoperationer tycks inte detta vara någon faktor av större vikt.
4. *Årstidsvariationer.* Vissa författare har visat ett klart samband med högre incidens på vintern [7,41]. Andra har emellertid inte kunnat verifiera detta fynd [42].
5. *Geografiska skillnader.* Det finns flera faktorer som teoretiskt skulle kunna vara av vikt såsom skillnader i allmän hälsa och nutritionsstatus, dietförhållanden, genetiska faktorer, omgivnings- och klimatologiska faktorer, etc. Denna fråga har varit aktuell framför allt när det gäller länder utanför den industrialiserade delen av världen. Frågan är komplicerad och det leder för långt att diskutera den i detalj i denna skrift. Tabell 7 visar postoperativa trombosfrekvenser från olika populationer från andra delar av världen än Europa och USA. Från USA har regionala olikheter i dödlig lungembolism publicerats men framför allt ordentliga skillnader mellan raser med lägre frekvenser bland icke-vita [181].
6. *Diagnostiska olikheter.* Detta har redan nämnts ovan och gäller såväl användning av olika metoder som olikheter i kriterier och tolkning av resultaten med en och samma metod. Användningen av FUT begränsas i tid av fibrinogenets halveringstid. Inte desto mindre är det viktigt att ange längden av den diagnostiska perioden. Detta blir än viktigare när man använder flebografi som ju i princip är en engångsundersökning. Man får alltså en frekvenssiffra som egentligen

anger prevalensen tromboser vid denna tidpunkt. Patienten kan ha haft tromboser tidigare i förloppet, vilka lyserats och kanske därför är mindre intressanta ur klinisk synvinkel. Tromboser kan också utvecklas senare i förloppet efter flebografins vilken blivit av intresse i diskussionen om eventuell förlängning av trombosprofylax (se nedan). I moderna profylaxstudier är variationen i tidpunkt för flebografins utförande relativt snäv men det kan vara av intresse att känna till att så inte alltid varit fallet (Tabell 8). Enligt dessa siffror finns ingen uppenbar korrelation mellan tidpunkt för flebografins utförande och trombosfrekvens. Studierna är dock förhållandevis gamla.

7. *Olikheter i allmänt omhändertagande av patienterna.* Dessa olikheter är svåra att kvantifiera och står sällan specificerade i publikationer. Det gäller tidpunkt för och intensitet i postoperativ mobilisering, vätskebalansförhållanden, olikheter i graden av kirurgiskt trauma. En viktig faktor är sannolikt också graden av preoperativ immobilisering och durationen av preoperativ sjukhusvård, som ett tecken på hur påverkad patienten är av sin sjukdom. Denna faktor har möjligen blivit mindre viktig med dagens pressade vårdtider men det finns studier som specifikt undersökt den preoperativa trombosfrekvensen (Tabell 9).

Hos patienter med höftfraktur tycks tidsfördröjningen innan intagning på sjukhus vara av stor betydelse för den preoperativa trombosfrekvensen. Patienter som togs in högst två dagar efter frakturtilfallet hade en flebografisk trombosfrekvens på 6 procent, men de som togs in efter mer än två dagar hade en signifikant högre frekvens [127]. Denna del av materialet var dock liten, endast elva patienter, men att sex hade trombos talar ändå sitt tydliga språk. Av de sammanlagt 13 patienterna som hade trombos var sex ipsilateralt lokaliserade, tre kontralateralt och fyra bilateralt. Åtta tromboser var distala och fem proximala. Möjligen kan till det allmänna omhändertagandet räknas införandet av infektionsprofylax vid kolorektal kirurgi eftersom infektionskomplikationer ökar trombosfrekvensen påtagligt [340,341].

8. *Blodtransfusionsförhållanden.* Denna faktor har egentligen inte utretts systematiskt eftersom transfusionsbehovet kan styras av andra faktorer som i sig har betydelse för trombosuppkomst i samband med kirurgi. I en studie på elektivt höftplastikopererade patienter tycks patienter som utvecklade postoperativ DVT ha fått mer transfusionsblod [110].
9. *Statistiska skäl.* Som framgår av Figur 2 är många av studierna förhållandevis små med vida konfidensintervall och därmed sammanhängande osäkerhet i frekvensangivelserna.

Av intresse är den relativt höga frekvensen postoperativa tromboser efter neurokirurgiska ingrepp, där ju det operativa traumat i sig är ganska ringa, medan däremot operationstiderna ofta är långa [116]. Neurokirurgiska operationer har också ett speciellt intresse när det gäller profylaxmetoder eftersom blödningsrisken måste minimeras. Risken tycks öka vid postoperativ radiokemoterapi och om pares föreligger [44].

Det är intressant att notera den stora skillnaden i postoperativ trombosfrekvens efter prostatektomi beroende på om denna utförs transvesikalt eller transuretralt [28,45]. Övergång till transuretrala resektioner i det stora flertalet fall har i sig inneburit en minskande frekvens tromboser. Trombosrisken vid nya behandlingsmetoder såsom termoterapi är inte närmare känd.

Vid perifer kärlkirurgi tillförs vid arteriell avstängning i allmänhet farmaka för att förhindra ocklusion på artärsidan. Då detta kan bidra till en venös trombosprofylaktisk effekt, är frekvenssiffror från helt obehandlade patienter inte möjliga att få fram. Man använder heparin, lågmolekylärt heparin, dextran eller olika trombocythämmande medel, ofta i kombination. Det som kan tala för en ökad trombosrisk är långa operationstider, ofta stort trauma, avstängd cirkulation, venskada, frekventa reoperationer etc. Trombosfrekvenserna vid aortoiliakal-femoral kirurgi är trots detta av samma storleksordning som vid övrig buk- och bäckenkirurgi (20–30 procent) med högre siffror vid aorta-aneurysmkirurgi än vid kirurgi för ocklusiv sjukdom [13,24,54]. I dessa studier har FUT använts för trombosdiagnostik. I en studie med 50 patienter som opererades för bukaortaaneurysm användes flelografisk

diagnos och frekvensen DVT var 18 procent [252]. Majoriteten eller 78 procent var lokaliserade till vaden. Däremot tycks frekvensen vara lägre (8–10 procent) vid femorodistal kirurgi [94,145,233,273] även om högre siffror också finns redovisade (43 procent) [114].

Hos patienter med nedre extremitetsischemi tycks preoperativ trombos kunna förekomma ofta, hela 19 procent i en studie där duplex användes för diagnos [178]. Logistisk regressionsanalys visade att tilltagande ischemi, uttryckt som sjunkande ankelbrakialindex, var en oberoende faktor för trombosrisk. I en annan duplexbaserad studie påvisades låg såväl preoperativ (4,1 procent) som postoperativ (2,8 procent) trombosfrekvens hos patienter som opererades med kärlrekonstruktion infra-inguinalt [258]. Kliniskt manifesterad DVT, prospektivt registrerad i ett landsomfattande kärlregister (FINNVASC), är dock sällsynt. Sålunda rapporterades 0,45 procent totalt efter all kärlkirurgi varav 0,86 efter aortakirurgi och 0,72 procent efter femorodistal kirurgi [300]. Däremot rapporterade samma grupp en tre- till fyrfaldig riskökning för DVT i befolkningen vid närvaro av arteriell insufficiens (OR 3,7; 95 procent KI 1,0 till 13,6) [301]. Det saknas frekvensstudier vid endovaskulära ingrepp.

Efter njurtransplantation tycks riskperioden för trombos vara förlängd och risken högre än vid ingrepp av motsvarande storleksordning hos jämnåriga patienter [14,29] och risken är högre vid kombinerad njur- och pankreastransplantation [143]. Modern immunosuppression med ciclosporin tycks emellertid innebära lägre risk än när högre kortison-doser användes i kombination med azatioprim [48].

En patientgrupp som är mycket speciell ur både risk- och profylaxsynvinkel är levande organdonatorer. Uppföljningsstudier av trombosfrekvens saknas men lungembolism kan förekomma [158].

Kunskapsluckorna är stora för gruppen som opereras för morbid fetma. Denna grupp är av särskilt intresse därför att fetma har angivits utgöra en riskfaktor för postoperativ venös tromboembolism [152,191,192]. Andra har dock ifrågasatt ett sådant samband [96,132,262,334]. Flera postmortal studier av lungembolism har angivit att fetma är en

riskfaktor [63,174,324] och dödlig lungembolism finns beskriven efter fetmakirurgi [17]. Av Tabell 10 att döma tycks dock patienter som opereras för diagnosen morbid fetma inte utveckla postoperativ DVT i särskilt hög frekvens. Dessa studier kan dock inte betraktas som optimala. Såväl design, diagnostik som profylax kan ifrågasättas när det gäller att fastställa den ”sanna” incidensen. Det kan också vara så att patienter med fetma som genomgår olika typer av kirurgi utgör en annan riskprofil än de patienter som opereras för morbid fetma. I varje fall tycks adipositas vara en svag riskfaktor för venös tromboembolism [358].

Ytterligare ett specialområde som snabbt ökat i volym och där kunskapsluckorna är stora gäller laparoskopiska ingrepp. I en litteraturgenomgång av 153 832 laparoskopiska kolecystektomier påvisades en klinisk trombosfrekvens på 0,03 procent [182]. Ett bekymmer i sammanhanget, förutom att det finns få systematiska studier, är bristande rapportrutiner vad gäller trombosprofylax och ofta tycks samma profylax användas som vid öppen kirurgi för samma diagnos. Detta har införts utan att behovet närmare analyserats och definierats. Tabell 11 visar resultat från de studier som gjorts med objektiv diagnostik av DVT och där metoderna i sig kan diskuteras. Dock är det alldeles uppenbart att det finns behov av väl upplagda studier inom detta område.

Frånsett frakturpatienter finns endast få studier av trombosrisk vid akuta ingrepp. Logistiken i sådana studier kan vara mycket svår. I en liten studie tycks dock trombosfrekvensen vara av samma storleksordning som vid bukkirurgi [33]. I en analys av 294 patienter som vårdades på en kirurgisk intensivvårdsavdelning var akutkirurgi jämte ålder över 64 år och APACHE II score på över 11 oberoende riskfaktorer för trombosuppkomst [120].

Patienter som genomgår poliklinisk kirurgi tycks ha låg trombosrisk med få kliniskt relevanta konsekvenser. Sålunda påvisades ett fall efter 2 281 bräckoperationer (0,04 procent) [287] nio fall efter 1 691 blandade polikliniska operationer (mindre ortopedi, åderbräck, bräck) (0,5 procent) [353] och fyra fall efter 5 203 blandade kortvårdskirurgiska ingrepp (0,08 procent) [86].

Tabell 12 visar fördelningen mellan distal och proximal DVT. Man brukar mestadels räkna trombosor i v poplitea till proximala. I enstaka studier används knäleden som gräns. De distala dominerar starkt. Av speciellt intresse är de proximala tromboserna vid höftledsarthroplastik, som ofta är isolerade till den opererade sidan och lokaliserade till området för det operativa traumat [15,168,243,269,327]. Såväl med flebografisk metod som i postmortemstudier har man visat hur v femoralis knickas under vissa moment av operationen, och det är lätt att tänka sig en lokal endotelskada som utgångspunkt för dessa proximala trombosor [37,269,327]. Dessutom obstrueras venavflödet under vissa moment av operationen [37].

Risken för uppkomst av postoperativ DVT är störst peroperativt eller i det omedelbart postoperativa förloppet för att därefter avta under första veckan [126,241,306]. Vid knäledsartroplastik finns cirka 85 procent av de trombosor som diagnostiseras efter cirka en vecka redan första postoperativa dagen enligt en studie med upprepade flebografier [198]. Patienter med DVT enligt den första flebografien sattes in på warfarin-behandling men trots detta sågs en trombosprogress i 28 procent av fallen. Vid höftledsplastik tycks incidenstoppen ligga något senare, på fjärde dagen enligt en studie [319]. Riskperioden är sannolikt förlängd ju sämre patienten kan mobiliseras. I en liten serie av höftplastikopererade patienter påvisades trombolys oftare än trombosprogress vid upprepade flebografi (dag två och nio på 62 patienter) [138]. Symtom på DVT uppkommer upp till 1 månad efter elektiv höftkirurgi, 14 dagar efter knäplastik och 1 dag efter knäledsartroskopi [70].

En intressant och potentiellt viktig observation gjordes av Scurr och medarbetare [310]. I en postoperativ patientserie (buckingrepp) försäkrade man sig med noninvasiva metoder, och vid indikation också flebografi, att patienterna var trombosfria på utskrivningsdagen. Patienterna följdes därefter under tre till fyra veckor i hemmet med kombinationen FUT och Doppler ultraljud och frekvensen DVT som debuterade efter utskrivningen uppgick till cirka 25 procent (13 av 51 patienter). Flertalet av dessa patienter hade fått profylax under vårdtiden. Även elektivt höftopererade patienter med konventionell profylaxduration på cirka 1 vecka kan utveckla trombosor i 10–15 procent efter

hemkomsten [69,70,270,342]. Iakttagelserna är viktiga och framtida forskning har som en uppgift att identifiera patientgrupper med risk att utveckla sena kliniskt relevanta tromboser och utvärdera profylaktiska regimer till dessa patienter. Den vanligaste enskilda återinläggningsdiagnosen efter höftartroplastik är venös tromboembolism, vilket står för 26 procent av akuta återinläggningar [311]. Framför allt två patientgrupper är härvid av särskilt intresse, dels patienter som genomgår vissa ortopedkirurgiska ingrepp, dels patienter som opereras för maligna sjukdomar.

I samband med höftkirurgi är det tre faktorer som kan vara av patofysiologisk betydelse för sen trombosutveckling:

- lokal skada i v femoralis [37,269,327,349]. Venen kläms mellan femur och pubisbenet samt knickas. Venavflödet obstrueras totalt vid adekvat tillgång till femurskaftet
- nedsatt ventömning som kvarstår under några veckor [206,349]. Detta tycks vara specifikt för höftkirurgi medan efter knäledsplastik normalisering inträffar redan efter sex dagar [208]
- hemostaspåverkan i trombogen riktning kvarstående åtminstone 1 månad [9,68].

Patienter som opereras för malign sjukdom har inte det lokala traumat mot v femoralis, men den maligna sjukdomen i sig ger trombogen påverkan på det hemostatiska systemet [4,80,81,91,151,267,288]. Tromboemboliska komplikationer kan uppträda även flera månader efter en operation [44]. Kemoterapi kan vara en viktig bidragande faktor [44,177]. I en studie på radikalt prostatektomerade patienter, som fick profylax under vårdtiden (kompressionsstrumpa och warfarin), påvisades en trombosfrekvens på 2,8 procent med duplexundersökning efter tre veckor [155]. Dessutom hade en patient kliniska tecken på lungembolism. Totalt studerades 106 patienter av en ursprungspopulation på 158. I en prospektiv studie av 77 patienter som opererats för höggradigt gliom med konventionell postoperativ lågdosheparinprofylax och som behandlades med adjuvant kemoterapi utvecklades klinisk tromboembolism hos

20 patienter (26 procent) under en medeluppföljningstid på 74 veckor [44]. Med Kaplan-Meier-metodik var den estimerade trombosfrekvensen 20,8 procent vid 12 månader (SE 4,8 procent) och 31,7 procent vid 24 månader (SE 7,4 procent). Den långdragna riskperioden för klinisk trombosutveckling hos gliomopererade patienter har iakttagits också av andra [298].

Ytterligare en faktor av betydelse för sen trombosuppkomst kan vara att äldre nyopererade patienter som är mobiliserade på kirurgavdelningen med optimal hjälpinsats lätt kommer att hamna i en ny situation av immobilisering efter hemskrivningen med sängläge och fåtölsittande. Med allt kortare vårdtider kan denna situation förvärras. Utveckling av sena trombosor kan möjligen vara en förklaring till att en del patienter dör av lungembolism relativt lång tid efter en operation eller ett trauma [30,140,184,312].

Den kliniska relevansen av postoperativa trombosor vilka uppkommer efter utskrivning är för närvarande föremål för debatt. I en stor kalifornisk studie med sammanlagt 43 645 patienter var den kumulativa incidensen av tromboembolism inom tre månader efter höftplastik 2,8 procent och efter knäplastik 2,1 procent [355]. Diagnosen ställdes efter utskrivning i 76 respektive 47 procent av fallen, efter höftplastik på i genomsnitt 17:e postoperativa dagen och efter knäplastik på sjunde. Hos patienter som haft adekvat profylax under vårdtiden och med negativ flebografi eller kompressionsultraljudsundersökning vid utskrivning efter höft- eller knäkirurgi tycks risken att få ny kliniskt symtomgivande trombos emellertid vara liten, mindre än ett par 3 procent [3,176,290].

Posttraumatisk DVT

Med undantag för höftfrakturer (vilka behandlats ovan) och i viss mån tibiafrakturer är venös tromboembolism efter olika typer av trauma inte alls studerat i samma utsträckning som postoperativ tromboembolism. Man har dock sedan länge noterat att frekvens av lungembolier är ökad hos patienter som dött efter trauma [199]. Särskilt hög var risken vid extremitetstrauma, något som verifierades vid obduktioner på patienter som dog efter skador under andra världskriget [117]. Höftfrakturer är

speciella så tillvida att de nästan alltid opereras, vanligen så snabbt som det är praktiskt möjligt, och patienterna utsätts alltså för två traumata på kort tid. Som framgår av Tabell 9 kan man räkna med att cirka 10 procent av patienterna har en trombos redan vid operationstillfället. Av 20 patienter med femurskaftfrakturer fann man flebografisk trombos hos åtta (40 procent; KI 25 till 63) [2]. Vid bäckenfrakturer uppges förekomst av DVT på mellan 35 och 60 procent [223]. Av dessa är 25–35 procent proximala varav cirka hälften är lokaliserade till bäcken-venerna.

Tabell 13 visar frekvensen trombos vid underbensfraktur och Tabell 14 vid traumatisk ryggmärgsskada med parapares. I båda fallen rör det sig om höga trombosfrekvenser. I det förra fallet är sannolikt lokal venskada av patogenetisk betydelse, i det senare den utslagna muskelpumpfunktionen med förlångsammat ventömning. Risk för trombosbildning vid ventrauma är välkänd [68,77,333].

Gipsimmobilisering är ett speciellt problem vid uppkomst av DVT. Indikationerna för gipsbehandling varierar men i princip finns ett trauma med i bakgrunden (fraktur, svårartad fotledsdistorsion, Achillesseneruptur eller liknande, alla med eller utan operativt trauma dessutom). I en nyligen genomförd profylaxstudie av 440 gipsbehandlade patienter fick hälften placebo [171]. Vid flebografi dagen för gipsens avlägsnande (genomsnittligt 42 dagar efter anläggande av gips) påvisades trombos hos 34 av placebopatienterna (18 procent), varav tio var proximala. Med ultraljudsdiagnostik i ett par studier har trombosfrekvenser på 4,3 respektive 16,5 procent angivits [160,167]. I en studie med kombinerad ultraljuds- och flebografisk diagnostik på 100 patienter som underbensgipsades pga mjukdelsskada påvisades tre tromboser (3 procent), alla vid Achillesseneruptur (5 procent) [285].

En liten serie på 39 multipelskadade patienter med flebografisk undersökning indikerade en mycket hög trombosfrekvens, 67 procent om benfraktur förelåg och 59 procent utan benfraktur [166]. Hälften av tromboserna var lokaliserade ovanför knät.

År 1994 publicerades en välgjord studie av trombosfrekvenser på patienter som under en 28-månadersperiod kom till ett traumacentrum i Kanada [102]. Konsekutiva patienter med en Injury Severity Score (ISS) på minst nio studerades. Antalet intagna patienter var 1 008 och efter olika redovisade exklusioner och bortfall kvarstod 443 för flebografisk undersökning 14–21 dagar efter intagningen. På 56 patienter (12,6 procent) kunde undersökningen inte genomföras och på 38 (8,6 procent) bedömde en expertpanel undersökningen som undermålig. Av de 349 patienterna med adekvat flebografi hade 201 (57,6 procent; 52,2 till 62,8 procent) DVT varav 63 (18,1; 14,2 till 22,3 procent) hade proximal DVT. Trombosfrekvensen totalt (och proximalt) var med hänsyn till huvudsakligt skadad kroppsdel:

- ansikte, bröst, buk 50,4 (14,7) procent
- huvud 53,8 (19,8) procent
- kotpelare 62,1 (27,3) procent
- nedre extremiteter 69,2 (23,6) procent

Av 39 patienter med kliniskt misstänkt lungembolism verifierades diagnosen hos sju. Tjugonio patienter dog innan flebografi kunde utföras. Av de 18 som obducerades hade tre massiv lungembolisering.

I en annan traumastudie på 1 316 patienter hade 33 klinisk misstanke på lungembolism och diagnosen verifierades hos 30, vilket ger en incidens på 2,3 procent [253]. Totaldödligheten i denna serie var 4,9 procent medan den hos lungembolipatienterna var 24 procent trots insatt behandling med antikoagulantia eller cavafilter. Dock var lungembolipatienterna både äldre och gravare skadade.

En patientgrupp med mycket hög trombosfrekvens är den som drabbats av ryggmärgsskada [111,212] (Tabell 14). I studier med FUT som diagnostisk metod har frekvenser på över 60 procent redovisats [43,234, 264,294,339]. Vid kotfraktur utan samtidig ryggmärgsskada är trombosfrekvensen under 10 procent [234,264].

DVT i icke-kirurgiska, icke-traumatiska patientgrupper

I Tabell 15 redovisas översiktligt trombosfrekvensen utan trombosprofylax vid några olika icke-kirurgiska och icke-traumatiska diagnoser. Siffrorna är genomsnittliga och bygger på olika översikter, oftast med FUT som diagnostikmetod [103].

Antalet studier som ligger till grund är avsevärt mindre än vad gäller postoperativ trombosfrekvens. De flesta studierna är äldre. Den höga trombosfrekvensen i det förlamade benet vid slaganfall illustrerar – precis som hos paraplegikerna (se ovan) – den viktiga funktion som en normal muskelpump har för det venösa avflödet [6,348]. Trombosrisken och därmed lungembolirisken efter slaganfall tycks kvarstå under lång tid [46,64]. I en studie från ett rehabiliteringscenter dit 102 konsekutiva patienter anlände i genomsnitt 81 dagar (median 51 dagar) efter slag-anfall dokumenterades elva tromboser (serieimpedanspletysmografi + flebografi) och två dödliga lungembolier [250]. Likartade siffror redovisades från ett annat rehabiliteringssjukhus, där endast pletysmografi användes för trombosdiagnostik i genomsnitt 45 dagar efter slaganfallet (32 DVT hos 98 patienter) [322].

Hospitaliserade patienter som är yngre än 18 år har en mycket låg trombosrisk [292,359]. I Kanada finns ett speciellt register för venös tromboembolism hos barn (upp till 18 års ålder) [12]. Incidensen rapporteras till 5,3 per 10 000 sjukhusintagningar eller 0,07 per 10 000 barn. Denna incidens överensstämmer väl med holländska siffror [293]. Incidensen per vårdtillfälle varierar emellertid så mycket som från 0,6 till 7,0 mellan de åtta provinserna i Kanada, vilket möjligen kan antyda att det föreligger brister eller åtminstone olikheter i registreringen.

I något äldre studier uppvisar hjärtinfarktpatienterna en hög trombosfrekvens, 20–25 procent, och svikt är en viktig frekvensökande faktor [65,87,118,163,195,196,197,231,280,321,347,361]. Sålunda fann man en DVT (diagnostiserad med FUT) bland 27 kliniskt stabila patienter i god kondition mot fem DVT hos åtta patienter med ett kliniskt sämre tillstånd [65]. I senare studier är frekvenserna lägre, sannolikt en illustration av den förändrade attityd man har till tidig

mobilisering i denna patientgrupp [213,268,286]. Patienterna har dessutom tung antitrombotisk behandling mot sin infarkt (se vidare Kapitel 2.4). Kronisk hjärtinsufficiens ökar i sig risken för DVT i populationen [301].

I en studie av 100 patienter som vårdades på en medicinsk intensivvårdsavdelning påvisades 33 DVT, varav fem i övre extremiteterna [133]. Studien var inte randomiserad med avseende på tromboprofylax men frekvensen var densamma oberoende om patienterna fått profylax eller inte (34 respektive 32 procent). Duplex användes för diagnostik.

I en studie från Australien påvisades en signifikant högre frekvens DVT med FUT (29 procent) hos patienter som vårdades på en medicinsk intensivvårdavdelning än hos patienter som vårdades på vanlig medicinsk vårdavdelning (10 procent) [50]. Likartade frekvenser bland icke-kirurgiska intensivvårdspatienter har påvisats med ultraljudsdiagnostik (33 respektive 25 procent) [133,194].

I en studie publicerad 1999 (Medenox; [303]) har den tromboprofylaktiska effekten av enoxaparin studerats med bilateral flebografi efter två veckor som diagnostisk metod. En placebogrupp på 371 patienter fanns med i denna studie vilket gör den viktig när det gäller fastställande av basal trombosrisk hos invärtesmedicinska patienter. Patienterna var äldre än 40 år med en beräknad sjukhusvårdtid på åtminstone sex dagar. Patienterna skulle ha hjärtsvikt (New York Heart Association klass III eller IV), akut respirationssvikt (dock utan behov för respirator) eller en av följande tillstånd om dessutom ytterligare en trombosriskfaktor var för handen: akut infektion, akut reumatisk sjukdom eller inflammatorisk tarmsjukdom. De ytterligare riskfaktorerna var en av följande: ålder över 75 år, cancer, tidigare venös tromboembolism, fetma, varicer, hormonbehandling, kronisk hjärt- eller lungsvikt. Av 288 utvärderingsbara patienter hade 43 (14,9 procent) venös tromboembolism (varav tre hade lungembolier). Fjorton tromboser var proximala och två symtomatiska. Efter en uppföljningstid på 110 dagar hade tromboembolifrekvensen stigit till 17,1 procent och en patient hade avlidit i lungembolism (0,4 procent).

Postoperativ icke-fatal lungembolism

Det finns få systematiska studier av icke dödlig lungembolism och inte någon där man rutinmässigt använt pulmonalisangiografi eller spiral-DT. Däremot finns det studier som använt skintigrafisk metodik (Tabell 16). I samtliga studier användes perfusions-skintigrafi i kombination med lungröntgen utom i Browsers, där kombinationen perfusions-ventilationsskintigrafi användes. Metodologiskt kan ett flertal invändningar resas mot dessa studier (se Kapitel 3.6), vilka samtliga uppvisar ganska höga frekvenser av perfusionsdefekter. Hur många av dessa som verkligen motsvarar asymtomatisk lungembolism är oklart, och de flesta torde vara kliniskt helt betydelselösa. Risken att ett lungskintigrafifynd med intermediär eller hög sannolikhet är liktydigt med lungembolism tycks dock korrelera med storleken av samtidig venografiskt diagnostiserad trombos [190]. Studier där dylika perfusionsdefekter korrelerats till död i lungembolism saknas och torde vara logistiskt svår genomförda och dessutom kräva stora patientpopulationer.

I studier med systematisk trombosdiagnostik behandlas de flesta detekterade tromboser, vilket innebär att påvisade lungembolifrekvenser kommer att avspegla den kombinerade effekten av trombosprofylax och trombosbehandling. Detta förhållande illustreras väl i en studie på höftledsplastikpatienter [260]. På 174 patienter som ingick i en profylaxstudie påvisades DVT hos 22 patienter med flebografi på postoperativ dag 7–10. Dessa patienter fick konventionell trombosbehandling. Eftergranskning av flebografierna efter flera veckor av en oberoende röntgenolog påvisade DVT hos ytterligare 13 patienter, som alltså inte hade behandlats. Av dessa hade två utvecklat kliniska symtom på lungembolism (verifierade med pulmonalisangiografi respektive ventilations-perfusions-skintigrafi) och två hade dött plötsligt i bilden av lungembolism, men obduktion hade tyvärr inte tillåtits.

En specialform av embolisering är den som kan uppstå efter deflation av manschett som använts för åstadkommande av blodtomt fält. Dödsfall finns beskrivna [51,137,200,272]. I en studie med transoesofagal ekkardiografi påvisades embolier i samband med deflation hos åtta av 30 patienter [201]. Embolimaterialet var 0,3–3 cm och virvlade runt i höger förmak flera hjärtcykler innan det ejakterades. Ännu högre

frekvens påvisades i en annan studie, där skurar av ekogent material påvisades hos samtliga 59 patienter som genomgick knäledsplastik [36]. Tre av patienterna hade kliniska tecken på lungembolisering.

Transesofagal ekokardiografi har också använts i samband med höft- och knäplastikoperationer, varvid embolimaterial påvisats peroperativt [56,88,128,161,255,279]. Fenomenet var vanligare vid användning av cementerad protes än ocementerad [279] och senare verifierat i en randomiserad studie [56]. I en randomiserad studie har också signifikant färre ekokardiografiskt detekterade lungembolier vid en modifierad cementeringsteknik påvisats, där proximala femur dränerades för att avlasta trycket intramedullärt [161].

Klinisk lungembolism är betydligt ovanligare än den som upptäcks vid systematisk övervakning med någon diagnostisk metod. I en serie på 28 395 lumbala diskbråcksoperationer var frekvensen 0,1 procent [282]. Efter 2 733 ankel- och fotoperationer var frekvensen 0,15 procent [214]. Efter 4 080 variceroperationer rapporterades 0,39 procent [188]. Efter 318 ryggradskonstruktioner förelåg 2,2 procent [74]. Efter 2 643 neurokirurgiska ingrepp rapporterades 0,38 procent [95]. Efter mer än 30 000 gynekologiska ingrepp uppgavs 29 fall av lungembolism (0,1 procent) [307].

Icke-fatal lungembolism i icke-kirurgiska patientmaterial

Patienter med DVT har undersökts skintigrafiskt i några studier och samtliga visar höga frekvenser skintigrafiska defekter med varierande grad av lungembolisannolikhet [82,141,209,221,228,256,257]. Flertalet av dessa lungembolier eller perfusionsdefekter är tysta, cirka 90 procent, och den kliniska relevansen kan självfallet diskuteras. Beroende på skintigrafiska kriterier uppskattades frekvensen tyst lungembolism till mellan 40 och 50 procent i en stor europeisk multicenterstudie med 622 öppenvårdspatienter [209]. I denna studie kunde man inte påvisa någon relation mellan risk för lungembolism och grad av flebografiskt trombosengagemang i extremiteterna. En liknande konklusion gjordes i en studie där ultraljud för trombosdiagnostik användes [193]. Under en tremånadersperiod när patienterna antikoagulantibehandlades var

frekvensen klinisk lungembolism 1,3 procent och det initiala lungskintigrafifyndet hade inget prediktivt värde härvidlag [209].

Patienter med vadtrombos och andningsrelaterade symtom tycks ha en hög frekvens (35 procent) lungembolism och bör genomgå vidare diagnostik med avseende på denna komplikation [258].

Dödlig lungembolism

Problemet att fastställa frekvensen dödlig lungembolism har redan diskuterats ovan. Tabell 17 visar genomsnittliga siffror från litteraturen. Frekvenserna är alltså låga i de flesta patientgrupper, vilket dels innebär att den enskilde läkaren personligen kommer att uppleva relativt få fall, där dessutom den korrekta diagnosen kan förbli okänd om obduktion inte företas, dels att profylaxstudier som avser att påvisa effekt på dödlig lungembolism måste vara mycket stora. Samtidigt är lungembolism en av de viktigaste enskilda orsakerna till postoperativ död [112,261,318]. Särskilt höftfrakturpatienter utgör en högriskgrupp för dödlig lungembolism. I en prospektiv kvalitetsstudie (East Anglian Audit publicerad 1995) hade 4 procent av patienter utan trombosprofylax dödande lungembolism [338]. I en annan studie från 1993 påvisades en totaldödlighet på 15,1 procent 90 dagar efter höftfrakturkirurgi [308]. Dödlig lungembolifrekvens var 1,5 procent, men efter korrektion för den endast 60-procentiga obduktionsfrekvensen steg den till 2,3 procent.

Åtminstone hälften av postoperativa dödsfall i lungembolism inträffar hos patienter som för övrigt skulle ha god prognos [30,123]. I en höftplastikstudie från Storbritannien har antyttts en signifikant säsongvariation i dödlig lungembolism, 1,0 procent på vintern mot 0,42 procent på sommarhalvåret baserat på 18 104 Charnley-plastikoperationer [362]. Åtminstone i ett par studier av postoperativ dödlig lungembolism över tid har en ökning skett fram till mitten av 1970-talet och därefter en minskning [30,183,297]. Detta har bl a tillskrivits en ökande användning av perioperativ trombosprofylax, och det finns flera studier som visar att farmakologisk profylax kan minska frekvensen dödlig lungembolism [34]. En liknande minskning rapporterades för hospitaliserade patienter i Chapel Hill [79].

Patienter som opereras kolorektalt tycks ha en hög dödlig lungembolifrekvens. I ett material på 20 000 opererade patienter påvisades en frekvens på 1,8 procent [140]. Denna siffra stämmer med ett betydligt mindre danskt material [283].

I analyser av t ex lungembolidödlighet är det viktigt att standardisera för kön, ålder etc, men det är också viktigt att ta hänsyn till studiepopulationens allmänna hälsotillstånd. Sålunda tycks patienter som genomgår höftartroplastik vara friskare än den så kallade normalbefolkningen [85,311]. En genomgång av 39 543 höftplastikpatienter i "Norwegian Arthroplasty Register" från september 1987 till februari 1998 visade en lägre åttårsdödlighet än i en norsk normalbefolkning [179]. Dock var dödligheten de första 60 dagarna (0,8 procent) högre än normalbefolkningens. En ökad kardiovaskulär dödlighet under de tio första åren efter höftledsplastik jämfört med en ortopedisk kontrollpopulation har också påpekats i en finsk studie men lungembolidödligheten var låg (0,39 procent utan generell trombosprofylax) [360]. Det förelåg ingen skillnad jämfört med en matchad normalbefolkning i överlevnad. En liknande totaldödlighet har även rapporterats av andra [92,350], medan ytterligare andra redovisat betydligt lägre frekvenser [73].

I samband med trauma är lungembolism en viktig dödsorsak. I en mycket stor studie av 318 554 traumapatienter var lungembolifrekvensen 0,30 procent (952 patienter) [344]. Dödligheten hos patienter med lungembolism var 26 procent, tio gånger högre än hos övriga patienter (2,6 procent). Ålder och nedre extremitetsskada var riskfaktorer för lungembolism.

Lungembolism är också en viktig dödsorsak vid vissa icke-kirurgiska dödsfall såsom efter slaganfall [1,46,84] ryggmärgsskada [78] och vid infektion i andningsorganen [99]. I en stor studie på patienter med infektionssjukdomar (5 917 patienter) var totaldödligheten 5,6 procent [100]. Med en 57-procentig obduktionsfrekvens fastställdes frekvensen fatal lungembolism till 0,27 procent eller 0,48 efter korrektion för obduktionsfrekvensen. Bland hospitaliserade geriatriska patienter kommer lungembolism som dödsorsak obetydligt efter infektioner

och malignitet [101]. Patienter som dör av cancer eller har cancer vid dödsfallet har signifikant oftare lungembolism vid obduktion än patienter utan cancer, 10,5 mot 8,4 procent [335].

Posttrombotiskt syndrom

Endast mycket få studier har varit inriktade på utvecklingen av posttrombotiskt syndrom efter t ex postoperativa eller posttraumatiska tromboser. Det föreligger diagnosmetodologiska svårigheter, tidsförloppet är ofta långt och det posttrombotiska syndromet döljs i det bakgrundsbrus av venös insufficiens som förekommer i befolkningen och som ökar med stigande ålder [186,247]. Endast få prospektiva studier med tillräckligt lång uppföljning finns publicerade. Ju längre tid som gått sedan ursprungstrombosen desto högre är frekvensen patienter med svåra symtom [299]. De specifika undersökningar som finns är upptagna i Tabell 18.

Asymtomatiska tromboser diagnostiserade med FUT eller flebografi tycks inte innebära någon ökad risk att utveckla kronisk venös insufficiens [35,107,186,351].

I en studie efterundersöktes 43 patienter åtminstone fem år efter höftledsplastik, där postoperativ flebografi hade utförts (totalt ingick ursprungligen 82 patienter i studien) [207]. Elva hade trombos och av dessa hade nio utvecklat posttrombotiskt syndrom mot fyra av de 32 utan trombos. Av de totalt 13 patienter som hade ett kliniskt posttrombotiskt syndrom hade emellertid sju haft en ny djup venös trombos. Detta indikerar ett principiellt bekymmer i studier av denna typ, nämligen att ju längre uppföljning man har desto större är risken att patienterna drabbas av nya tromboser, och det kan då vara svårt att veta till vilken trombosepisode det posttrombotiska syndromet är att hänföra. Det kan givetvis också röra sig om additiva effekter, vilket antagligen är mest sannolikt. Att så kan vara fallet stöds av observationer i en studie där risken att utveckla posttrombotiskt syndrom ökade med cirka sex gånger vid ipsilateralt trombosrecidiv [275]. En studie av 405 knäartroplastikpatienter 2–10 år postoperativt gav en frekvens på 13 procent av nya posttrombotiska syndrom [75].

Efter symtomgivande trombos är risken mycket hög att ett posttrombotiskt syndrom ska utvecklas, även efter så kallad adekvat behandling [186,281,299,309,330]. Någon klar relation till den ursprungliga trombosens lokalisering har varit svår att påvisa. Däremot tycks de distala venernas funktion (v poplitea) vara av stor vikt [330].

I ”Rochester Epidemiology Project” studerades 1 527 patienter som hade venös tromboembolism mellan åren 1966 och 1990 [219]. Tvåhundrafyrtiofem patienter utvecklade posttrombotiskt syndrom och den kumulativa incidensen ökade kontinuerligt under 20 år (Tabell 19). Frekvensen var lägre hos de patienter som endast hade lungembolism som första symptom. I en multivariat analys var incidensen 2,35 (95 procent KI 1,72 till 3,22) gånger högre hos patienter med initial venös trombos än hos de med endast lungembolism.

En speciell riskgrupp för utveckling av posttrombotiskt syndrom är kvinnor med graviditetstrombos. Dessa tromboser är ofta extensiva och proximala och debuterar hos unga patienter (i förhållande till flertalet övriga tromboser). Frekvensen posttrombotiskt syndrom tycks högre än efter trombos hos andra patientgrupper [187].

Tabell 1 Bakgrundsfaktorer hos 366 patienter med flebografiskt verifierad djup venös trombos (Malmö 1987, [244]).

	Antal	Frekvens (%)
Hereditet	21	6
Hormonbehandling	11	3
Rökning	92	25
Alkoholöverkonsumtion	18	5
Känd malignitet	71	19
Tidigare tromboembolism	97	27
Kirurgi inom 30 dagar	101	28
Fraktur inom 30 dagar	38	10
Infektion inom 30 dagar	33	9
Kroniska sjukdomar	231	63
Ingen uppenbar klinisk riskfaktor	7	2

Tabell 2 Bakgrundsfaktorer bland 405 patienter med en initial episod av venös trombos (n=274) eller lungembolism (n=131) [304].

	Trombos (%)	Lungembolism (%)
Ålder ≥40 år	85	89
Cancer	32	27
Hjärtsvikt	15	31
Obstruktiv lungsjukdom	18	34
Diabetes	14	15
Fraktur	13	11
Hjärtinfarkt	3	9
Fetma	39	38
Slaganfall	2	8
Kirurgi	19	19
Trauma	1	3

Tabell 3 Prevalens av venösa bensår.

Författare, år	Land	Alla kända av sjukvården	Non-invasiv diagnos	Prevalens (%)	
				Total	Punkt
Baker 1991 [20]	Australien	Ja	Ja		0,06 (totalt)
Bobek 1966 [38]	Tjeckoslovakien	Nej	Nej	1,0 (vuxna)	
Fisher 1981 [93]	Västtyskland	Nej	Nej	2,3	0,29
Nelzén 1994 [239]	Sverige	Ja	Ja		0,16 (totalt) 0,22 (vuxna)
Nelzén 1996 [240]	Sverige	Nej	Ja	0,8 (totalt) 1,0 (vuxna)	0,29 (totalt)
Nelzén 1996 [240]	Sverige	Nej	Ja	0,8 (urval)	0,2 (urval)
Widmer 1978 [356]	Schweiz	Nej	Nej	2,3 (vuxna)	

Tabell 4 Trombosfrekvens (procent) i samband med olika operativa ingrepp (genomsnittliga siffror).

Typ av kirurgiskt ingrepp	Trombosförekomst (%)
Knäplastik	50–60
Amputation	60–70
Höftfrakturkirurgi	40–60
Höftplastik	45–50
Transvesikal prostatektomi	40
Allmän bukkirurgi	20–25
Icke-kardiell thoraxkirurgi	15–20
Gynekologisk kirurgi	15–20
Neurokirurgi	20–25
Transuretral prostatektomi	10
Ljumskråcksoperation	5

Tabell 5 Trombosfrekvens i trombosprofylaxstudier vid höftartroplastik från nittonhundratalets två sista decennier, där obehandlade kontrollgrupper inkluderades. Flebografisk trombosdiagnostik har använts.

Författare, år	Antal patienter	Antal DVT	Frekvens DVT (%)
Clarke* 1997 [59]	104	34	32
Fordyce 1992 [97]	40	16	40
Hoek 1992 [136]	99	56	57
Hull 1990 [142]	158	77	49
Huo 1992 [144]	66	15	23
Kalodiki 1995 [153]	12	11	92
Lassen 1988 [172]	116	53	46
Lassen 1991 [173]	97	44	45
Sharrock 1990 [313]	66	16	24
Turpie 1986 [343]	50	21	42
	808	343	42

* Endast operationsbenet flebograferades

Tabell 6 Trombosfrekvens efter elektiv knäkirurgi. Flebografisk diagnos dag 7–10 i det opererade benet [331].

Operationstyp	Antal patienter	DVT frekvens (%)	
		Vad	Proximal
Total ledplastik	55	56,4	9,1
Artroskopi	48	4,2	0
Öppen menispektomi	151	24,5	2
Övrigt (artrotomi, artrodes, patellektomi, synovektomi)	58	31,0	5,2

Tabell 7 Trombosfrekvens postoperativt i studier från länder utanför Europa och USA.

Författare, år	Land	Operationstyp
Atichartakarn 1988 [16]	Thailand	Höftkirurgi
Baker 1973 [18]	Sydafrika (Bantu, indisk)	Allmänkirurgi, urologi
Baker 1974 [19]	Sydafrika (Bantu, indisk)	Allmänkirurgi, urologi
Cheng 1987 [55]	Taiwan	Allmänkirurgi
Chumnijarakij 1975 [58]	Thailand	Gyn
Cunningham 1974 [67]	Malaysia	Allmänkirurgi, urologi
Hassan 1973 [122]	Sudan	Allmänkirurgi, urologi
Joffe 1973 [146]	Sydafrika	Allmänkirurgi
Joffe 1974 [148]	Sydafrika Europeer Inte europeer	Allmänkirurgi
Kim 1988 [156]	Korea	Elektiv höftkirurgi
Lawrence 1977 [175]	Australien	Allmänkirurgi Höftfraktur
Mok 1979 [220]	Hong Kong	Höftfraktur
Nandi 1980 [235]	Hong Kong	Allmänkirurgi
Osime 1978 [254]	Nigeria	Allmänkirurgi
Phornphibulaya 1984 [266]	Thailand	Allmänkirurgi
Reasbeck 1988 [284]	Australien	Bukkirurgi
Shead 1980 [317]	Sydindien	Allmänkirurgi
Williams 1973 [357]	Australien	Allmänkirurgi

	Antal patienter	Antal DVT	Frekvens DVT (%)	Diagnostisk metod
	50	2	4	Flebografi (operationsben)
	72	8	11	FUT
	125	20	16	FUT
	220	17	7,7	FUT
	169	4	2,4	FUT
	68	8	12	FUT
	100	12	12	FUT
	130	66	51	FUT
				FUT
	50	24	48	
	50	28	56	
	146	14	10	Flebografi
	120	20	17	FUT
	25	12	48	FUT
	49	26	53	Flebografi
	150	4	2,6	FUT
	112	34	30	FUT
	80	9	12	FUT
	152	36	24	FUT + flebografi
	50	14	28	FUT
	75	9	12	FUT

Tabell 8 Frekvens DVT efter höftfrakturkirurgi utan trombosprofylax i relation till tidpunkt för flebografins utförande.

Författare, år	Tidpunkt för flebografi	Trombosfrekvens (%)
Hamilton 1970 [115]	5–12 dag	47
Montrey 1985 [225]	6–7 dag	22
Smyrnis 1973 [323]	6–10 dag	60
Freeark 1967 [98]	12,3 dag	41
Stevens 1968 [329]	9–21 dag	30
Myhre 1969 [232]	21 dag	36
Johnsson 1968 [150]	<3 mån	52
Culver 1970 [66]	<4 mån	40
Borgström 1965 [39]	3–4 mån	56
Ahlberg 1968 [5]	2–10 mån	36

Tabell 9 Frekvens preoperativa trombosor.

Författare, år	Operationstyp	Antal patienter	Antal DVT	Frekvens (%)	Diagnosmetod
Becker 1970 [23]	Prostatektomi	56	5	9	Flebografi
Bergqvist 1976 [25]	Höftplastik	40	3	8	Flebografi
Chumas 1988 [57]	Höftplastik	93	4	4	Flebografi
Heatley 1976 [125]	Bukkirurgi	50	10	20	Flebografi
Hefley 1996 [127]	Höftfraktur	133	13	10	Flebografi
Laaksonen 1973 [169]	Allmänkirurgi	107	9	8	FUT
Libertiny 1999 [178]	Extremitetsischemi	136	27	19	Duplex
Maynard 1991 [198]	Knäplastik	23	1	4	Flebografi
Roberts 1990 [289]	Höftfraktur	176	15	9	Flebografi
Stevens 1968 [329]	Höftfraktur	71	9	12	Flebografi
Ziomek 1993 [363]	Thorakotomi	77	4	5	Duplex

Tabell 10 Trombosfrekvens vid operation för morbid fetma.

Författare, år	Studiedesign	Antal patienter	Frekvens (%)	Diagnostik	Profylax
Eriksson 1997 [90]	Retrospektiv	328	2,4	Klinisk	Dextran
Holmes 1987 [139]	Prospektiv	65	0	Flebografi	Elastisk kompression
Printen 1978 [278]	Prospektiv	57	1,8	Doppler	Ingen
Westling 2002 [354]	Prospektiv	116	1,7	Duplex	Dextran

Tabell 11 Trombosfrekvens vid laparoskopiska ingrepp.

Författare, år	Antal patienter	Antal DVT	Frekvens DVT (%)	Diagnosmetod
Bounameaux 1996 [42]	40*	0	0	Flebografi
Caprini 1995 [53]	74*	1	1,3	Duplex
Kopanski 1996 [162]	101	19	19	FUT
Krasinski 1998 [164]	40	11	47	Duplex
Lord 1996 [189]	59*	1	1	Duplex
Patel 1996 [259]	20*	11	55	Duplex

* Olika typer av profylax

Tabell 12 Fördelning distal/proximal trombos utan trombosprofylax, modifierat efter [103].

	Antal	Trombosfrekvens (%; 95% KI)	
		Totalt	Proximalt
Allmänkirurgi	1 507	19 (17; 21)	7 (6; 8)
Höftplastik	626	54 (50; 58)	27 (23; 31)
Knäplastik	199	64 (57; 71)	15 (10; 23)
Neurokirurgi	415	22 (18; 26)	5 (3; 7)
Stort trauma (ISS \geq 9)	349	58 (53; 63)	18 (14; 22)

ISS = injury severity score

Tabell 13 Trombosfrekvens vid underbensfrakturer.

Författare, år	Antal patienter	Diagnosmetod	Antal tromboser	Trombosfrekvens (%)
Abelseth 1996 [2]	90	Flebografi dag 9	25	27
Geerts 1994 [102]	86 ¹	Flebografi dag 14–21	66	77
Hjelmstedt 1968 [134]	74	Flebografi	34	45
Nylander 1972 [249]	15	Flebografi dag 1–3	11*	73
Spieler 1972 [326]	12	Flebografi dag 8	7	58

* Patologisk flebografi

¹ Multipelt skadade patienter med en Injury Severity Score ≥ 9

Tabell 14 Trombosfrekvens vid akut ryggmärgsskada.

Författare, år	Antal patienter	Antal tromboser	Trombosfrekvens (%)	Diagnostik
Bors 1954 [40]	99	58	59	Flebografi
Brach 1977 [43]	10	7	70	FUT + flebografi
Merli 1988 [211]	17	8	47	FUT, IPG, flebografi
Myllynen 1985 [234]	9	9	100	FUT + flebografi
Philipps 1963 [265]	25	6	24	Flebografi
Rossi 1980 [294]	18	13	72	FUT + flebografi
Todd 1976 [339]	20	14/14	100	FUT

Tabell 15 Trombosfrekvens hos icke-opererade patienter vid några olika diagnoser.

Allmän internmedicin	10–15%
Hjärtinfarkt	25% ¹
Slaganfall, icke-paretiskt ben	10%
paretiskt ben	60–70%
Strålterapi	10–15%

¹ Studier från 1970-talet baserade på fibrinogenupptagstest. Med modern hjärtinfarktbehandling är frekvensen sannolikt mycket lägre men dåligt studerad.

Tabell 16 Frekvens icke dödlig lungembolism hos opererade patienter utan trombosprofylax.

Författare, år	Operationstyp	Antal patienter	Perfusionsdefekt	
			Antal	Frekvens (%)
Allgood 1970 [8]	Allmänkirurgi	64	9	14
Bergqvist 1979 [26]	Höftplastik	71	14	20
Bergqvist 1980 [27]	Höftplastik	150	19	13
Browse 1974 [47]	Allmänkirurgi	40	7	18
Butterman 1977 [49]	Allmänkirurgi	175	41	23
	Urologi	100	10	10
Dorr 1979 [83]	Höftplastik	25	1	4
	Övrig ortopedi	24	2	8
Hartsuck 1973 [121]	Buk-bäckenkirurgi	196	114	58
Johansson 1975 [149]	Bukkirurgi	49	13	27
Kalodiki 1995 [153]	Höftplastik	12	5	42
Lahnborg 1974 [170]	Bukkirurgi	54	24	44
Murphy 1972 [229]	Urologi	59	8	14
Salzman 1971 [302]	Urologi	51	4	8

Tabell 17 Frekvens dödlig lungembolism utan trombosprofylax.

Allmänkirurgi ¹	0,5–0,8
Höftplastik ¹	0,1–0,4
Höftfrakturkirurgi ¹	3,6–2,9
Laparoskopisk kolecystektomi ²	0,02
Knäledsplastik ³	0,1–0,2
Bäckenfraktur ⁴	0,2

¹ [103]

² [182]

³ [157,218,331,332,352]

⁴ [223]

Tabell 18 Förekomst av kronisk venös insufficiens efter olika typer av tromboser och trombospre-disponerande tillstånd.

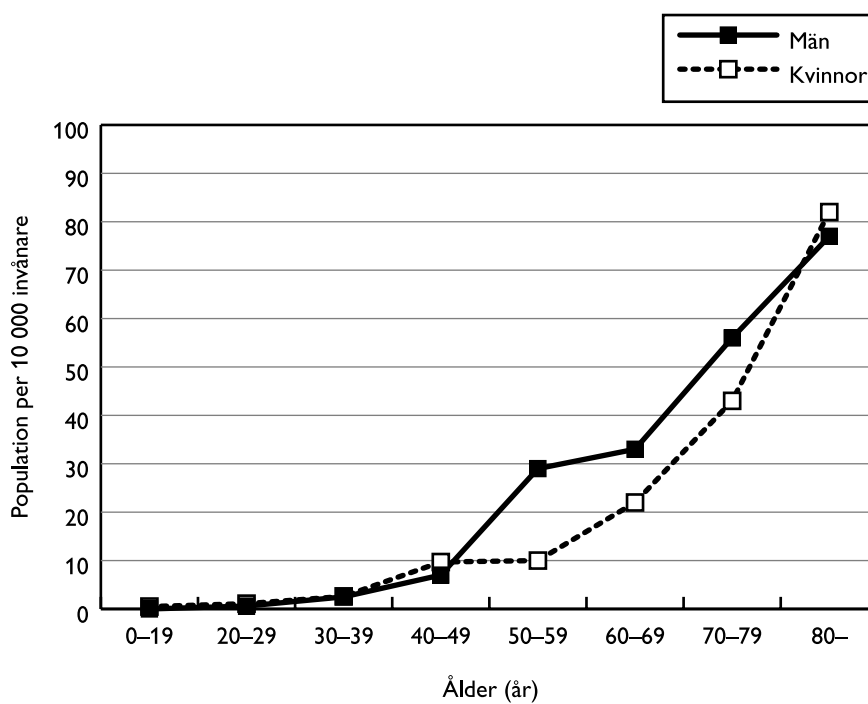
Författare, år	Antal patienter	Patienttyp	Trombos-diagnostik
Ginsberg 2000 [107]	255	Höft/knäkirurgi	Flebografi
Haenen 1998 [113]	72	Symtomatisk DVT	Flebografi
McNally 1994 [207]	43	Höftplastik	Flebografi
Meissner 1998 [210]	73 ben	Symtomatisk DVT	Duplex
Nordström 1998 [247]	87	Symtomatisk DVT	Flebografi
Prandoni 1996 [275]	355	Symtomatisk DVT	Flebografi
Saarinen 1995 [299]	70	Symtomatisk DVT	Flebografi
Schulman 1986 [309]	35	Symtomatisk DVT	Flebografi
Strandness 1983 [330]	65	Symtomatisk DVT	Flebografi
Warwick 1996 [351]	67	Höftplastik	FUT

* DVI = djup venös insufficiens

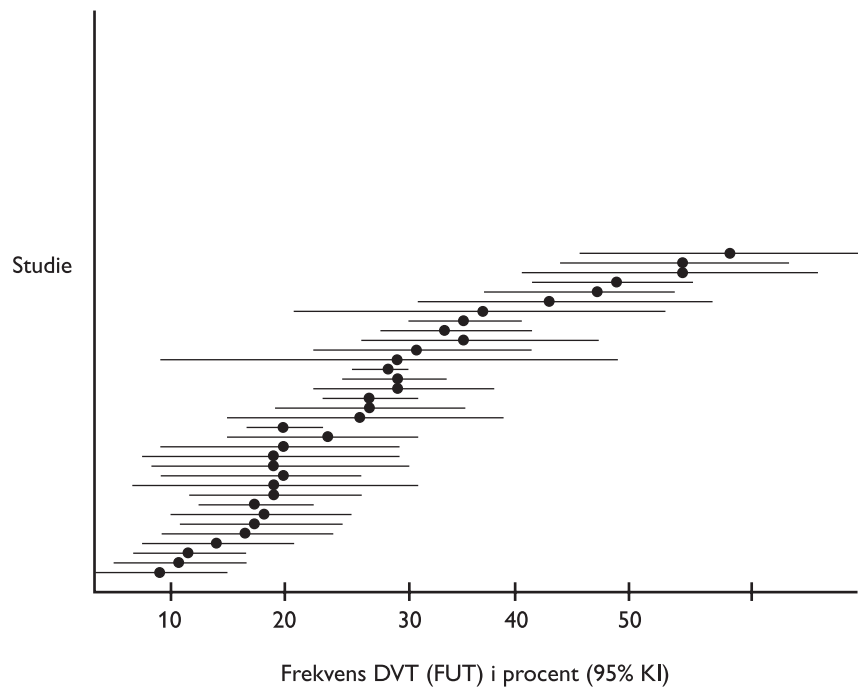
Tid (år)	Kronisk venös insufficiens (%)	
	Klinisk diagnos	Objektiv diagnos
2-7		5/91 (5,5%) med DVT 7/164 (4,3%) utan DVT
7-13		33/72 (46%) reflux 6/72 (8%) ocklusion 25/72 (35%) kombination
?	4/32 utan DVT (12,5) 4/11 med DVT (82%)	
55 + 26 mån	55/73 (67%)	
4	58/87 (67%)	58/87 (67%)
1	17,3%	
2	22,8%	
5	33,3%	
5-10	61/70 med DVT (87%)	
5	22/35 (63%)	39/65 (60%)
39 mån	41/65 (53%)	39/65 (60%)
	4/36 utan DVT (12%) 1/98 med DVT (11%)	2/36 utan DVT (6%)* 5/98 med DVT (5%)*

Tabell 19 Kumulativ incidens av posttrombotiskt syndrom efter 1 527 fall av venös tromboembolism (VTE) [219].

Tid efter VTE	Incidens (%)
2 månader	2,4
6 månader	5,5
1 år	7,3
5 år	14,3
10 år	19,7
20 år	26,8



Figur 1 Incidens DVT (antal per 10 000) i förhållande till ålder och kön [244].



Figur 2 Trombosfrekvens (95 procent KI) från 34 allmänkirurgiska studier. Patienterna har inte fått trombosprofylax och tromboserna har diagnostiserats med fibrinogenupptagstest (FUT). Studierna är huvudsakligen från 1970- och 1980-talen. Figuren illustrerar de utomordentligt stora frekvensskillnader som föreligger och som beror på de olika faktorer, som diskuteras i detta kapitel. Av figuren framgår att jämförelser mellan olika patientmaterial och olika studier har ett begränsat värde och måste göras med stor försiktighet.

Referenser

1. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group. *Lancet* 1997;349:1569-81.
2. Abelseth G, Buckley RE, Pineo GE, et al. Incidence of deep-vein thrombosis in patients with fractures of the lower extremity distal to the hip. *J Orthop Trauma* 1996;10:230-5.
3. Agnelli G, Ranucci V, Veschi F, et al. Clinical outcome of orthopaedic patients with negative lower limb venography at discharge. *Thromb Haemost* 1995;74:1042-4.
4. Agnelli G. Venous thromboembolism and cancer: a two-way clinical association. *Thromb Haemost* 1997;78:117-20.
5. Ahlberg A, Nylander G, Robertson B, et al. Dextran in prophylaxis of thrombosis in fractures of the hip. *Acta Chir Scand Suppl* 1968;387:83-5.
6. Alexander J, Giaso E, Heitz R, Mion L. Alterations of venous flow in hemiparetic patients. *Vasc Surg* 1991;25:433-40.
7. Allan TM, Douglas AS. Seasonal variation in deep vein thrombosis. Fatal pulmonary embolism is increased in both autumn and winter. *BMJ* 1996;312:1227.
8. Allgood RJ, Cook JH, Weedn RJ, et al. Prospective analysis of pulmonary embolism in the postoperative patient. *Surgery* 1970;68:116-22.
9. Andersen BS. Postoperative activation of the haemostatic system – influence of prolonged thromboprophylaxis in patients undergoing total hip arthroplasty. *Haemostasis* 1997;27:219-27.
10. Anderson FA, Jr., Wheeler HB, Goldberg RJ, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med* 1991;151:933-8.
11. Anderson FA, Jr., Wheeler HB, Goldberg RJ, et al. The prevalence of risk factors for venous thromboembolism among hospital patients. *Arch Intern Med* 1992;152:1660-4.
12. Andrew M, David M, Adams M, et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood* 1994;83:1251-7.
13. Angelides NS, Nicolaides AN, Fernandes J, et al. Deep venous thrombosis in patients having aorto-iliac reconstruction. *Br J Surg* 1977;64:517-8.
14. Arnadottir M, Bergentz SE, Bergqvist D, et al. Thromboembolic complications after renal transplantation: a retrospective analysis. *World J Surg* 1983;7:757-61.
15. Ascani A, Radicchia S, Parise P, et al. Distribution and occlusiveness of thrombi in patients with surveillance detected deep vein thrombosis after hip surgery. *Thromb Haemost* 1996;75:239-41.

16. Atichartakarn V, Pathepchotiwiang K, Keorochana S, Eurvilaichit C. Deep vein thrombosis after hip surgery among Thai. *Arch Intern Med* 1988;148:1349-53.
17. Bajardi G, Ricevuto G, Mastrandrea G, et al. [Postoperative venous thromboembolism in bariatric surgery]. *Minerva Chir* 1993;48:539-42.
18. Baker LW, Houlder A. Deep vein thrombosis in Bantu and Indian patients. *S Afr Med J* 1973;47:1689-92.
19. Baker LW, Prajapat DK. Deep vein thrombosis in African and Indian patients. *S Afr J Surg* 1974;12:127-31.
20. Baker SR, Stacey MC, Jopp-McKay AG, et al. Epidemiology of chronic venous ulcers. *Br J Surg* 1991;78:864-7.
21. Baron JA, Gridley G, Weiderpass E, et al. Venous thromboembolism and cancer. *Lancet* 1998;351:1077-80.
22. Battle RM, Pathak D, Humble CG, et al. Factors influencing discrepancies between premortem and postmortem diagnoses. *JAMA* 1987;258:339-44.
23. Becker J, Borgstrom S, Saltzman GF. Occurrence and course of thrombosis following prostatectomy. A phlebographic investigation. *Acta Radiol Diagn (Stockh)* 1970;10:513-33.
24. Belch JJ, Lowe GD, Pollock JG, et al. Low dose heparin in the prevention of deep-vein thrombosis after aortic bifurcation graft surgery. *Thromb Haemost* 1980;42:1429-33.
25. Bergqvist D, Elvelin R, Eriksson U, Hjelmstedt A. Thrombosis following hip arthroplasty. A study using phlebography and 125I-fibrinogen test. *Acta Orthop Scand* 1976;47:549-57.
26. Bergqvist D, Efsing HO, Hallbook T, Hedlund T. Thromboembolism after elective and post-traumatic hip surgery – a controlled prophylactic trial with dextran 70 and low-dose heparin. *Acta Chir Scand* 1979;145:213-8.
27. Bergqvist D, Efsing HO, Hallbook T, Lindhagen A. Analysis of preoperative and postoperative lung scintigraphy in patients undergoing elective hip surgery. *Vasa* 1980;9:311-5.
28. Bergqvist D. Postoperative thromboembolism. Frequency, etiology, prophylaxis. Berlin: Springer Verlag; 1983.
29. Bergqvist D, Bergentz SE, Bornmyr S, et al. Deep vein thrombosis after renal transplantation: a prospective analysis of frequency and risk factors. *Eur Surg Res* 1985;17:69-74.
30. Bergqvist D, Lindblad B. A 30-year survey of pulmonary embolism verified at autopsy: an analysis of 1274 surgical patients. *Br J Surg* 1985;72:105-8.
31. Bergqvist D, Fredin H. Pulmonary embolism and mortality in patients with fractured hips – a prospective consecutive series. *Eur J Surg* 1991;157:571-4.
32. Bergqvist D, Kettunen K, Fredin H, et al. Thromboprophylaxis in patients with hip fractures: a prospective, randomized, comparative study between Org 10172 and dextran 70. *Surgery* 1991;109:617-22.
33. 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.
34. Bergqvist D. Incidence of pulmonary embolism: is it declining? *Semin Vasc Surg* 2000;13:167-70.
35. Bergvall U, Hjelmsstedt A. Recanalisation of deep venous thrombosis of the lower leg and thigh. A phlebographic study of fracture cases. *Acta Chir Scand* 1968;134:219-28.
36. Berman AT, Parmet JL, Harding SP, et al. Emboli observed with use of trans-esophageal echocardiography immediately after tourniquet release during total knee arthroplasty with cement. *J Bone Joint Surg Am* 1998;80:389-96.
37. Binns M, Pho R. Femoral vein occlusion during hip arthroplasty. *Clin Orthop* 1990;168-72.
38. Bobek K, Cajzl L, Cepelak V, et al. [Study on the incidence of phlebologic diseases and the influence of some etiologic factors]. *Phlebologie* 1966;19:217-30.
39. Borgstrom S, Greitz T, van der Linden W, et al. Anticoagulant prophylaxis of venous thrombosis in patients with fractured neck of the femur. A controlled clinical trial using venous phlebography. *Acta Chir Scand* 1965;129:500-8.
40. Bors E, Conrad C, Massell T. Venous occlusion of lower extremities in paraplegic patients. *Surg Gynecol Obstet* 1954;99:451-4.
41. Boulay F, Berthier F, Schoukroun G, et al. Seasonal variations in hospital admission for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: analysis of discharge data. *BMJ* 2001;323:601-2.
42. Bounameaux H, Hicklin L, Desmarais S. Seasonal variation in deep vein thrombosis. *BMJ* 1996;312:284-5.
43. Brach BB, Moser KM, Cedar L, et al. Venous thrombosis in acute spinal cord paralysis. *J Trauma* 1977;17:289-92.
44. Brandes AA, Scelzi E, Salmistraro G, et al. Incidence of risk of thromboembolism during treatment high-grade gliomas: a prospective study. *Eur J Cancer* 1997;33:1592-6.
45. Brenner DW, Fogle MA, Schellhammer PF. Venous thromboembolism. *J Urol* 1989;142:1403-11.
46. Brown M, Glassenberg M. Mortality factors in patients with acute stroke. *JAMA* 1973;224:1493-5.
47. Browse NL, Clemenson G, Croft DN. Fibrinogen-detectable thrombosis in the legs and pulmonary embolism. *BMJ* 1974;1:603-4.
48. Brunkwall J, Bergqvist D, Bergentz SE, et al. Deep venous thrombosis in patients undergoing renal transplantation – effects of cyclosporine A. *Transplant Proc* 1987;19:1814.
49. Buttermann G, Theisinger W, Weidenbach A, et al. [Quantitative assessment of drug-induced prophylaxis of post-operative thromboembolism. Comparison of frequencies of deep vein thrombosis and pulmonary embolism using acetylsalicylic acid, dextran, dihydroergotamine, low-dose heparin and the fixed combination of heparin and dihydroergotamine (author's transl)]. *Med Klin* 1977;72:1624-38.

50. Cade JF. High risk of the critically ill for venous thromboembolism. *Crit Care Med* 1982;10:448-50.
51. Cajee RA. Fatal thrombo-embolism after limb exsanguination. A case report. *S Afr Med J* 1985;68:349-50.
52. Callam MJ, Ruckley CV, Harper DR, Dale JJ. Chronic ulceration of the leg: extent of the problem and provision of care. *BMJ (Clin Res Ed)* 1985;290:1855-6.
53. Caprini JA, Arcelus JI, Laubach M, et al. Postoperative hypercoagulability and deep-vein thrombosis after laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 1995;9:304-9.
54. Cass AJ, Jennings SA, Greenhalgh RM. Leg swelling after aortic surgery. *Int Angiol* 1986;5:207-8.
55. Cheng KK, Lai ST, Yu TJ, Kuo SM. Postoperative deep vein thrombosis in the Taiwanese Chinese population. *Am J Surg* 1987;153:302-5.
56. Christie J, Burnett R, Potts HR, Pell AC. Echocardiography of transatrial embolism during cemented and uncemented hemiarthroplasty of the hip. *J Bone Joint Surg Br* 1994;76:409-12.
57. Chumas P, O'Doherty DP, Pearse M, et al. Preoperative lower limb venography in patients undergoing total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 1988;3:225-8.
58. Chumnijarakij T, Poshychinda V. Postoperative thrombosis in Thai women. *Lancet* 1975;1:1357-8.
59. Clarke MT, Green JS, Harper WM, Gregg PJ. Screening for deep-venous thrombosis after hip and knee replacement without prophylaxis. *J Bone Joint Surg Br* 1997;79:787-91.
60. Cohen AT, Edmondson RA, Phillips MJ, et al. The changing pattern of venous thromboembolic disease. *Haemostasis* 1996;26:65-71.
61. Coon W, Coller F. Clinicopathologic correlation in thromboembolism. *Surg Gynecol Obstet* 1959;109:259-69.
62. Coon WW, Willis PW, 3rd, Keller JB. Venous thromboembolism and other venous disease in the Tecumseh community health study. *Circulation* 1973;48:839-46.
63. Coon WW. Risk factors in pulmonary embolism. *Surg Gynecol Obstet* 1976;143:385-90.
64. Cope C, Reyes TM, Skversky NJ. Phlebographic analysis of the incidence of thrombosis in hemiplegia. *Radiology* 1973;109:581-4.
65. Cristal N, Stern J, Ronen M, et al. Identifying patients at risk for thromboembolism. Use of 125I-labeled fibrinogen in patients with acute myocardial infarction. *JAMA* 1976;236:2755-7.
66. Culver D, Crawford JS, Gardiner JH, Wiley AM. Venous thrombosis after fractures of the upper end of the femur. A study of incidence and site. *J Bone Joint Surg Br* 1970;52:61-9.
67. Cunningham IG, Yong NK. The incidence of postoperative deep vein thrombosis in Malaysia. *Br J Surg* 1974;61:482-3.
68. Dahl OE, Pedersen T, Kierulf P, et al. Sequential intrapulmonary and systemic activation of coagulation and fibrinolysis

- during and after total hip replacement surgery. *Thromb Res* 1993;70:451-8.
69. 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 Haemost* 1997;77: 26-31.
70. Dahl OE, Gudmundsen TE, Haukeland L. Late occurring clinical deep vein thrombosis in joint-operated patients. *Acta Orthop Scand* 2000;71:47-50.
71. Dale JJ, Callam MJ, Ruckley CV, et al. Chronic ulcers of the leg: a study of prevalence in a Scottish community. *Health Bull (Edinb)* 1983;41:310-4.
72. Davis FM, Laurenson VG, Gillespie WJ, et al. Leg blood flow during total hip replacement under spinal or general anaesthesia. *Anaesth Intensive Care* 1989;17:136-43.
73. Dearborn JT, Harris WH. Postoperative mortality after total hip arthroplasty. An analysis of deaths after two thousand seven hundred and thirty-six procedures. *J Bone Joint Surg Am* 1998;80:1291-4.
74. Dearborn JT, Hu SS, Tribus CB, Bradford DS. Thromboembolic complications after major thoracolumbar spine surgery. *Spine* 1999;24:1471-6.
75. Deehan DJ, Siddique M, Weir DJ, et al. Postphlebotic syndrome after total knee arthroplasty: 405 patients examined 2-10 years after surgery. *Acta Orthop Scand* 2001;72:42-5.
76. 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.
77. Dennis JW, Menawat S, Von Thron J, et al. Efficacy of deep venous thrombosis prophylaxis in trauma patients and identification of high-risk groups. *J Trauma* 1993;35:132-8; discussion 8-9.
78. DeVivo MJ, Kartus PL, Stover SL, et al. Cause of death for patients with spinal cord injuries. *Arch Intern Med* 1989;149: 1761-6.
79. Dismuke SE, Wagner EH. Pulmonary embolism as a cause of death. The changing mortality in hospitalized patients. *JAMA* 1986;255:2039-42.
80. Donati MB, Poggi A. Malignancy and haemostasis. *Br J Haematol* 1980;44: 173-82.
81. Donati MB. Cancer and thrombosis: from Phlegmasia alba dolens to transgenic mice. *Thromb Haemost* 1995;74:278-81.
82. Dorfman GS, Cronan JJ, Tupper TB, et al. Occult pulmonary embolism: a common occurrence in deep venous thrombosis. *AJR Am J Roentgenol* 1987; 148:263-6.
83. Dorr LD, Sakimura I, Mohler JG. Pulmonary emboli followed total hip arthroplasty: incidence study. *J Bone Joint Surg Am* 1979;61:1083-7.
84. Dunbabin DW. Prophylaxis against deep venous thrombosis and pulmonary embolism in patients with stroke. *Vasc Med* 1996;1:207-12.

85. Dunsmuir RA, Allan DB, Davidson LA. Early post-operative mortality following primary total hip replacement. *J R Coll Surg Edinb* 1996;41:185-7.
86. Elfberg BA, Sjovall-Mjoberg S, Bergqvist D. [Is thrombosis prophylaxis necessary in surgical procedures with short length of stay?]. *Läkartidningen* 1999;96:157.
87. Emerson PA, Marks P. Preventing thromboembolism after myocardial infarction: effect of low-dose heparin or smoking. *BMJ* 1977;1:18-20.
88. Ereth MH, Weber JG, Abel MD, et al. Cemented versus noncemented total hip arthroplasty – embolism, hemodynamics, and intrapulmonary shunting. *Mayo Clin Proc* 1992;67:1066-74.
89. 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? Retrospective analysis of 2354 patients undergoing hip replacement receiving either recombinant hirudin, unfractionated heparin or enoxaparin. *Thromb Haemost* 1997;Suppl 487:1992.
90. Eriksson S, Backman L, Ljungstrom KG. The incidence of clinical postoperative thrombosis after gastric surgery for obesity during 16 years. *Obes Surg* 1997;7:332-5;discussion 6.
91. Falanga A, Barbui T, Rickles FR, Levine MN. Guidelines for clotting studies in cancer patients. For the Scientific and Standardization Committee of the Subcommittee on Haemostasis and Malignancy International Society of Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 1993;70:540-2.
92. Fender D, Harper WM, Thompson JR, Gregg PJ. Mortality and fatal pulmonary embolism after primary total hip replacement. Results from a regional hip register. *J Bone Joint Surg Br* 1997;79:896-9.
93. Fisher H. Venenleiden: Eine representative Untersuchung Bevölkerung des Bundesrepublik Deutschland (Tübinger Studie). München: Urban & Schwarzenberg; 1981.
94. Fletcher JP, Batiste P. Incidence of deep vein thrombosis following vascular surgery. *Int Angiol* 1997;16:65-8.
95. Flinn WR, Sandager GP, Silva MB, Jr., et al. Prospective surveillance for perioperative venous thrombosis. Experience in 2643 patients. *Arch Surg* 1996;131:472-80.
96. Flordal PA, Bergqvist D, Burmark US, et al. Risk factors for major thromboembolism and bleeding tendency after elective general surgical operations. The Fragmin Multicentre Study Group. *Eur J Surg* 1996;162:783-9.
97. Fordyce MJ, Ling RS. A venous foot pump reduces thrombosis after total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br* 1992;74:45-9.
98. Freeark RJ, Boswick J, Fardin R. Posttraumatic venous thrombosis. *Arch Surg* 1967;95:567-75.
99. Gardlund B. Fatal pulmonary embolism in hospitalized non-surgical patients. *Acta Med Scand* 1985;218:417-21.

100. Gardlund B. Randomised, controlled trial of low-dose heparin for prevention of fatal pulmonary embolism in patients with infectious diseases. The Heparin Prophylaxis Study Group. *Lancet* 1996;347:1357-61.
101. Gee WM. Causes of death in a hospitalized geriatric population: an autopsy study of 3000 patients. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1993;423:343-9.
102. Geerts WH, Code KI, Jay RM, et al. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1994;331:1601-6.
103. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001;119:132S-75S.
104. Gillespie W, Murray D, Gregg PJ, Warwick D. Risks and benefits of prophylaxis against venous thromboembolism in orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg Br* 2000;82:475-9.
105. Gillies TE, Ruckley CV, Nixon SJ. Still missing the boat with fatal pulmonary embolism. *Br J Surg* 1996;83:1394-5.
106. Gillum RF. Pulmonary embolism and thrombophlebitis in the United States, 1970-1985. *Am Heart J* 1987;114:1262-4.
107. Ginsberg JS, Turkstra F, Buller HR, et al. Postthrombotic syndrome after hip or knee arthroplasty: a cross-sectional study. *Arch Intern Med* 2000;160:669-72.
108. Gjores J. The incidence of venous thrombosis and its sequelae in certain districts of Sweden. *Arch Chir Scand* 1956;Suppl 206.
109. Goldhaber SZ, Hennekens CH. Time trends in hospital mortality and diagnosis of pulmonary embolism. *Am Heart J* 1982;104:305-6.
110. Gray DH, Mackie CE. The effect of blood transfusion on the incidence of deep vein thrombosis. *Aust N Z J Surg* 1983;53:439-43.
111. Green D. Prevention of thromboembolism after spinal cord injury. *Semin Thromb Hemost* 1991;17:347-50.
112. Haake DA, Berkman SA. Venous thromboembolic disease after hip surgery. Risk factors, prophylaxis, and diagnosis. *Clin Orthop* 1989:212-31.
113. Haenen JH, Janssen MC, van Langen H, et al. Duplex ultrasound in the hemodynamic evaluation of the late sequelae of deep venous thrombosis. *J Vasc Surg* 1998;27:472-8.
114. Hamer JD. Investigation of oedema of the lower limb following successful femoropopliteal by-pass surgery: the role of phlebography in demonstrating venous thrombosis. *Br J Surg* 1972;59:979-82.
115. Hamilton HW, Crawford JS, Gardiner JH, Wiley AM. Venous thrombosis in patients with fracture of the upper end of the femur. A phlebographic study of the effect of prophylactic anticoagulation. *J Bone Joint Surg Br* 1970;52:268-89.
116. Hamilton MG, Hull RD, Pineo GF. Venous thromboembolism in neurosurgery and neurology patients: a review. *Neurosurgery* 1994;34:280-96; discussion 96.

117. Hamilton T, Argevine D. Fatal pulmonary embolism in 100 battle casualties. *Milit Surg* 1946;99:450-8.
118. Handley AJ, Emerson PA, Fleming PR. Heparin in the prevention of deep vein thrombosis after myocardial infarction. *BMJ* 1972;2:436-8.
119. 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.
120. Harris LM, Curl GR, Booth FV, et al. Screening for asymptomatic deep vein thrombosis in surgical intensive care patients. *J Vasc Surg* 1997;26:764-9.
121. Hartsuck JM, Greenfield LJ. Postoperative thromboembolism. A clinical study with 125I-fibrinogen and pulmonary scanning. *Arch Surg* 1973;107:733-9.
122. Hassan MA, Rahman EA, Rahman IA. Postoperative deep vein thrombosis in Sudanese patients. *BMJ* 1973;1:515-7.
123. Hauch O, Jorgensen LN, Khattar SC, et al. Fatal pulmonary embolism associated with surgery. An autopsy study. *Acta Chir Scand* 1990;156:747-9.
124. Havig O. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. An autopsy study with multiple regression analysis of possible risk factors. *Acta Chir Scand Suppl* 1977; 478:1-120.
125. Heatley RV, Hughes LE, Morgan A, Okwonga W. Preoperative or postoperative deep-vein thrombosis? *Lancet* 1976;1: 437-9.
126. Hedlund PO. Postoperative venous thrombosis in benign prostatic disease. A study of 316 patients, using the 125I-fibrinogen uptake test. *Scand J Urol Nephrol* 1975;27:1-100.
127. Hefley FG, Jr., Nelson CL, Puskarich-May CL. Effect of delayed admission to the hospital on the preoperative prevalence of deep-vein thrombosis associated with fractures about the hip. *J Bone Joint Surg Am* 1996;78:581-3.
128. Heinrich H, Kremer P, Winter H, et al. [Transesophageal 2-dimensional echocardiography in hip endoprostheses]. *Anaesthesist* 1985;34:118-23.
129. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, et al. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2000;160:761-8.
130. Heit JA, Rooke TW, Silverstein MD, et al. Trends in the incidence of venous stasis syndrome and venous ulcer: a 25-year population-based study. *J Vasc Surg* 2001; 33:1022-7.
131. Hendolin H, Mattila MA, Poikolainen 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.
132. Hills NH, Pflug JJ, Jeyasingh K, et al. Prevention of deep vein thrombosis by intermittent pneumatic compression of calf. *BMJ* 1972;1:131-5.
133. Hirsch DR, Ingenito EP, Goldhaber SZ. Prevalence of deep venous

- thrombosis among patients in medical intensive care. *JAMA* 1995;274:335-7.
134. Hjelmsstedt A, Bergvall U. Phlebographic study of the incidence of thrombosis in the injured and uninjured limb in 55 cases of tibial fracture. *Acta Chir Scand* 1968;134:229-34.
135. Hoek JA, Henny CP, Knipscheer HC, et al. The effect of different anaesthetic techniques on the incidence of thrombosis following total hip replacement. *Thromb Haemost* 1991;65:122-5.
136. Hoek JA, Nurmohamed MT, Hamelynck KJ, et al. Prevention of deep vein thrombosis following total hip replacement by low molecular weight heparinoid. *Thromb Haemost* 1992;67:28-32.
137. Hofmann AA, Wyatt RW. Fatal pulmonary embolism following tourniquet inflation. A case report. *J Bone Joint Surg Am* 1985;67:633-4.
138. Hogevoid HE, Hoiseth A, Reikeras O. Deep vein thrombosis after total hip replacement. A venographic study. *Acta Radiol* 1990;31:571-3.
139. Holmes N, Brolin R, Kaufman J. Is morbid obesity a risk factor for postoperative venous thromboembolism? *Infect Med* 1987;11:273-8.
140. Huber O, Bounameaux H, Borst F, Rohner A. Postoperative pulmonary embolism after hospital discharge. An underestimated risk. *Arch Surg* 1992;127:310-3.
141. Huisman MV, Buller HR, ten Cate JW, et al. Unexpected high prevalence of silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *Chest* 1989;95:498-502.
142. Hull RD, Raskob GE, Gent M, et al. Effectiveness of intermittent pneumatic leg compression for preventing deep vein thrombosis after total hip replacement. *JAMA* 1990;263:2313-7.
143. Humar A, Johnson EM, Gillingham KJ, et al. Venous thromboembolic complications after kidney and kidney-pancreas transplantation: a multivariate analysis. *Transplantation* 1998;65:229-34.
144. 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* 1992:35-46.
145. Husni EA. The edema of arterial reconstruction. *Circulation* 1967;35:1169-73.
146. Joffe S, Immelman E, Louw J. The incidence of post-operative deep vein thrombosis. *Sud-Afrikaanse Tydskrif vir Chirurgie* 1973;11:107.
147. Joffe S. Postoperative deep vein thrombosis in children. *J Pediatr Surg* 1975;10:539-40.
148. Joffe SN. Racial incidence of postoperative deep vein thrombosis in South Africa. *Br J Surg* 1974;61:982-3.
149. Johansson E, Ericson K, Asard PE. Postoperative leg vein thrombosis and pulmonary embolism after upper abdominal operations. A prospective study with ¹²⁵I fibrinogen test and pulmonary scintigraphy. *Acta Chir Scand* 1975;141:522-5.

150. Johnsson SR, Bygdeman S, Eliasson R. Effect of dextran on postoperative thrombosis. *Acta Chir Scand Suppl* 1968;387:80-2.
151. Kakkar AK, DeRuvo N, Chinswangwatanakul V, et al. Extrinsic-pathway activation in cancer with high factor VIIa and tissue factor. *Lancet* 1995;346:1004-5.
152. Kakkar VV, Howe CT, Nicolaidis AN, et al. Deep vein thrombosis of the leg. Is there a "high risk" group? *Am J Surg* 1970;120:527-30.
153. Kalodiki E, Domjan J, Nicolaidis AN, et al. V/Q defects and deep venous thrombosis following total hip replacement. *Clin Radiol* 1995;50:400-3.
154. Karwinski B, Svendsen E. Comparison of clinical and postmortem diagnosis of pulmonary embolism. *J Clin Pathol* 1989;42:135-9.
155. Kibel AS, Creager MA, Goldhaber SZ, et al. Late venous thromboembolic disease after radical prostatectomy: effect of risk factors, warfarin and early discharge. *J Urol* 1997;158:2211-5.
156. Kim YH, Suh JS. Low incidence of deep-vein thrombosis after cementless total hip replacement. *J Bone Joint Surg Am* 1988;70:878-82.
157. Kim YH. The incidence of deep vein thrombosis after cementless and cemented knee replacement. *J Bone Joint Surg Br* 1990;72:779-83.
158. Kitai T, Higashiyama H, Takada Y, et al. Pulmonary embolism in a donor of living-related liver transplantation: estimation of donor's operative risk. *Surgery* 1996;120:570-3.
159. Kniffin WD, Jr., 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.
160. Kock HJ, Schmit-Neuerburg KP, Hanke J, et al. Thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin in outpatients with plaster-cast immobilisation of the leg. *Lancet* 1995;346:459-61.
161. Koessler MJ, Fabiani R, Hamer H, Pitto RP. The clinical relevance of embolic events detected by transesophageal echocardiography during cemented total hip arthroplasty: a randomized clinical trial. *Anesth Analg* 2001;92:49-55.
162. Kopanski Z, Cienciala A, Ulatowski Z, Micherdzinski J. [Comparison of thrombosis rate after laparoscopic and conventional interventions with the I(125) fibrinogen test]. *Wien Klin Wochenschr* 1996;108:105-10.
163. Kotilainen M, Ristola P, Ikkala E, Pyorala K. Leg vein thrombosis diagnosed by 125I-fibrinogen test after acute myocardial infarction. *Ann Clin Res* 1973;5:365-8.
164. Krasinski Z, Gabriel M, Oszkinis G, et al. [Thrombophlebitis profunda in patients after conventional and laparoscopic cholecystectomy]. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd* 1998;115:1105-6.
165. Kroese AJ, Stiris G. The risk of deep-vein thrombosis after operations on a bloodless lower limb. A venographic study. *Injury* 1976;7:271-3.

166. Kudsk KA, Fabian TC, Baum S, et al. Silent deep vein thrombosis in immobilized multiple trauma patients. *Am J Surg* 1989; 158:515-9.
167. Kujath P, Spannagel U, Habscheid W. Incidence and prophylaxis of deep venous thrombosis in outpatients with injury of the lower limb. *Haemostasis* 1993;23 Suppl 1:20-6.
168. Kalebo P, Anthmyr BA, Eriksson BI, Zachrisson BE. Phlebographic findings in venous thrombosis following total hip replacement. *Acta Radiol* 1990;31:259-63.
169. Laaksonen VO, Arola MK, Hannelin M, et al. Effect of anaesthesia on the incidence of postoperative lower limb thrombosis. *Ann Chir Gynaecol Fenn* 1973;62:304-17.
170. Lahnborg G, Bergstrom K, Friman L, Lagergren H. Effect of low-dose heparin on incidence of postoperative pulmonary embolism detected by photoscanning. *Lancet* 1974;1:329-31.
171. Lassen M, Borris L, Bacher P, et al. Efficacy and safety of low molecular weight heparin (Clivarine) in the prophylaxis of venous thromboembolism in patients with brace immobilization after injury of the lower extremity. *Blood* 2000;96:491a.
172. Lassen MR, Borris LC, Christiansen HM, et al. Heparin/dihydroergotamine for venous thrombosis prophylaxis: comparison of low-dose heparin and low molecular weight heparin in hip surgery. *Br J Surg* 1988;75:686-9.
173. Lassen MR, Borris LC, Christiansen HM, et al. Prevention of thromboembolism in 190 hip arthroplasties. Comparison of LMW heparin and placebo. *Acta Orthop Scand* 1991; 62:33-8.
174. Lau G. Pulmonary thromboembolism is not uncommon – results and implications of a five-year study of 116 necropsies. *Ann Acad Med Singapore* 1995;24:356-65.
175. Lawrence JC, Xabregas A, Gray L, Ham JM. Seasonal variation in the incidence of deep vein thrombosis. *Br J Surg* 1977;64:777-80.
176. Leclerc JR, Gent M, Hirsh J, et al. The incidence of symptomatic venous thromboembolism during and after prophylaxis with enoxaparin: a multi-institutional cohort study of patients who underwent hip or knee arthroplasty. Canadian Collaborative Group. *Arch Intern Med* 1998;158:873-8.
177. Levine MN, Gent M, Hirsh J, et al. The thrombogenic effect of anticancer drug therapy in women with stage II breast cancer. *N Engl J Med* 1988;318:404-7.
178. Libertiny G, Hands L. Deep venous thrombosis in peripheral vascular disease. *Br J Surg* 1999;86:907-10.
179. Lie SA, Engesaeter LB, Havelin LI, et al. Mortality after total hip replacement: 0–10-year follow-up of 39,543 patients in the Norwegian Arthroplasty Register. *Acta Orthop Scand* 2000;71:19-27.
180. Lilienfeld DE, Godbold JH, Burke GL, et al. Hospitalization and case fatality for pulmonary embolism in the twin cities: 1979–1984. *Am Heart J* 1990; 120:392-5.

181. Lilienfeld DE, Godbold JH. Geographic distribution of pulmonary embolism mortality rates in the United States, 1980 to 1984. *Am Heart J* 1992; 124:1068-72.
182. Lindberg F, Bergqvist D, Rasmussen I. Incidence of thromboembolic complications after laparoscopic cholecystectomy: review of the literature. *Surg Laparosc Endosc* 1997;7:324-31.
183. Lindblad B, Eriksson A, Bergqvist D. Autopsy-verified pulmonary embolism in a surgical department: analysis of the period from 1951 to 1988. *Br J Surg* 1991;78: 849-52.
184. Lindblad B, Sternby NH, Bergqvist D. Incidence of venous thromboembolism verified by necropsy over 30 years. *BMJ* 1991;302:709-11.
185. Lindhagen A, Bergqvist D, Hallbook T. Deep venous insufficiency after postoperative thrombosis diagnosed with 125I-labelled fibrinogen uptake test. *Br J Surg* 1984;71:511-5.
186. Lindhagen A, Bergqvist D, Hallbook T, Efsing HO. Venous function five to eight years after clinically suspected deep venous thrombosis. *Acta Med Scand* 1985;217:389-95.
187. Lindhagen A, Bergqvist A, Bergqvist D, Hallbook T. Late venous function in the leg after deep venous thrombosis occurring in relation to pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1986;93:348-52.
188. Lofgren EP, Coates HL, O'Brien PC. Clinically suspect pulmonary embolism after vein stripping. *Mayo Clin Proc* 1976; 51:77-80.
189. Lord RV, Hugh TB, Coleman MJ, Doust BD. The incidence of deep venous thrombosis after laparoscopic cholecystectomy. *Med J Aust* 1996;165:402; discussion -3.
190. Lotke PA, Steinberg ME, Ecker ML. Significance of deep venous thrombosis in the lower extremity after total joint arthroplasty. *Clin Orthop* 1994;25-30.
191. Lowe GD, Osborne DH, McArdle BM, et al. Prediction and selective prophylaxis of venous thrombosis in elective gastrointestinal surgery. *Lancet* 1982;1:409-12.
192. Lowe GD, Haverkate F, Thompson SG, et al. Prediction of deep vein thrombosis after elective hip replacement surgery by preoperative clinical and haemostatic variables: the ECAT DVT Study. *European Concerted Action on Thrombosis. Thromb Haemost* 1999;81: 879-86.
193. Lusiani L, Visona A, Bonanome A, et al. The characteristics of the thrombi of the lower limbs, as detected by ultrasonic scanning, do not predict pulmonary embolism. *Chest* 1996;110:996-1000.
194. Marik PE, Andrews L, Maini B. The incidence of deep venous thrombosis in ICU patients. *Chest* 1997;111:661-4.
195. Marks P, Emerson PA. Increased incidence of deep vein thrombosis after myocardial infarction in non-smokers. *BMJ* 1974;3:232-4.
196. Marks P, Teather D, Farrag MZ, Ashraf H. Deep vein thrombosis after myocardial infarction. *Practitioner* 1979; 222:538-41.

197. Maurer BJ, Wray R, Shillingford JP. Frequency of venous thrombosis after myocardial infarction. *Lancet* 1971;2: 1385-7.
198. Maynard MJ, Sculco TP, Ghelman B. Progression and regression of deep vein thrombosis after total knee arthroplasty. *Clin Orthop* 1991;125-30.
199. McCartney J. Pulmonary embolism following trauma. *Am J Pathol* 1933;10: 709-10.
200. McGrath BJ, Hsia J, Epstein B. Massive pulmonary embolism following tourniquet deflation. *Anesthesiology* 1991; 74:618-20.
201. McGrath BJ, Hsia J, Boyd A, et al. Venous embolization after deflation of lower extremity tourniquets. *Anesth Analg* 1994;78:349-53.
202. McIntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am J Cardiol* 1971;28:288-94.
203. McIntyre KM, Sasahara AA. Determinants of right ventricular function and hemodynamics after pulmonary embolism. *Chest* 1974;65:534-43.
204. McKelvie PA. Autopsy evidence of pulmonary thromboembolism. *Med J Aust* 1994;160:127-8.
205. McKenzie PJ, 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.
206. McNally MA, Mollan RA. Total hip replacement, lower limb blood flow and venous thrombogenesis. *J Bone Joint Surg Br* 1993;75:640-4.
207. McNally MA, McAlinden MG, O'Connell BM, Mollan RA. Postphlebotic syndrome after hip arthroplasty. 43 patients followed at least 5 years. *Acta Orthop Scand* 1994;65:595-8.
208. McNally MA, Bahadur R, Cooke EA, Mollan RA. Venous haemodynamics in both legs after total knee replacement. *J Bone Joint Surg Br* 1997;79:633-7.
209. Meignan M, Rosso J, Gauthier H, et al. Systematic lung scans reveal a high frequency of silent pulmonary embolism in patients with proximal deep venous thrombosis. *Arch Intern Med* 2000;160: 159-64.
210. Meissner MH, Caps MT, Zierler BK, et al. Determinants of chronic venous disease after acute deep venous thrombosis. *J Vasc Surg* 1998;28:826-33.
211. Merli GJ, Herbison GJ, Ditunno JF, et al. Deep vein thrombosis: prophylaxis in acute spinal cord injured patients. *Arch Phys Med Rehabil* 1988;69:661-4.
212. Merli GJ, Crabbe S, Paluzzi RG, Fritz D. Etiology, incidence, and prevention of deep vein thrombosis in acute spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1993; 74:1199-205.
213. Miller RR, Lies JE, Carretta RF, et al. Prevention of lower extremity venous thrombosis by early mobilization. Confirmation in patients with acute myocardial infarction by 125I-fibrinogen uptake and

- venography. *Ann Intern Med* 1976;84:700-3.
214. Mizel MS, Temple HT, Michelson JD, et al. Thromboembolism after foot and ankle surgery. A multicenter study. *Clin Orthop* 1998;180-5.
215. Modig J, Hjelmstedt A, Sahlstedt B, Maripuu E. Comparative influences of epidural and general anaesthesia on deep venous thrombosis and pulmonary embolism after total hip replacement. *Acta Chir Scand* 1981;147:125-30.
216. Modig J, Borg T, Karlstrom G, et al. Thromboembolism after total hip replacement: role of epidural and general anaesthesia. *Anesth Analg* 1983;62:174-80.
217. Modig J. The role of lumbar epidural anaesthesia as antithrombotic prophylaxis in total hip replacement. *Acta Chir Scand* 1985;151:589-94.
218. Mohr DN, Silverstein MD, Ilstrup DM, et al. Venous thromboembolism associated with hip and knee arthroplasty: current prophylactic practices and outcomes. *Mayo Clin Proc* 1992;67:861-70.
219. Mohr DN, Silverstein MD, Heit JA, et al. The venous stasis syndrome after deep venous thrombosis or pulmonary embolism: a population-based study. *Mayo Clin Proc* 2000;75:1249-56.
220. Mok CK, Hoaglund FT, Rogoff SM, et al. The incidence of deep vein thrombosis in Hong Kong Chinese after hip surgery for fracture of the proximal femur. *Br J Surg* 1979;66:640-2.
221. Monreal M, Ruiz J, Olazabal A, et al. Deep venous thrombosis and the risk of pulmonary embolism. A systematic study. *Chest* 1992;102:677-81.
222. Montgomery KD, Potter HG, Helfet DL. Magnetic resonance venography to evaluate the deep venous system of the pelvis in patients who have an acetabular fracture. *J Bone Joint Surg Am* 1995;77:1639-49.
223. Montgomery KD, Geerts WH, Potter HG, Helfet DL. Thromboembolic complications in patients with pelvic trauma. *Clin Orthop* 1996:68-87.
224. Montgomery KD, Potter HG, Helfet DL. The detection and management of proximal deep venous thrombosis in patients with acute acetabular fractures: a follow-up report. *J Orthop Trauma* 1997;11:330-6.
225. Montrey JS, Kistner RL, Kong AY, et al. Thromboembolism following hip fracture. *J Trauma* 1985;25:534-7.
226. Morgenthaler TI, Ryu JH. Clinical characteristics of fatal pulmonary embolism in a referral hospital. *Mayo Clin Proc* 1995;70:417-24.
227. Morrell MT, Dunnill MS. The post-mortem incidence of pulmonary embolism in a hospital population. *Br J Surg* 1968;55:347-52.
228. Moser KM, Fedullo PF, LitteJohn JK, Crawford R. Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *JAMA* 1994;271:223-5.

229. Murphy ML, Dalrymple GV, Rivarola C. Silent pulmonary embolism in the elderly surgical patient. *Geriatrics* 1972; 27:87-93.
230. Murray DW, Britton AR, Bulstrode CJ. Thromboprophylaxis and death after total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br* 1996;78:863-70.
231. Murray TS, Lorimer AR, Cox FC, Lawrie TD. Leg-vein thrombosis following myocardial infarction. *Lancet* 1970;2: 792-3.
232. Myhre HO, Holen A. [Thrombosis prophylaxis. Dextran or warfarin-sodium? A controlled clinical study]. *Nord Med* 1969;82:1534-8.
233. Myhre HO, Storen 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.
234. Myllynen P, Kammonen M, Rokkanen P, et al. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism in patients with acute spinal cord injury: a comparison with nonparalyzed patients immobilized due to spinal fractures. *J Trauma* 1985;25:541-3.
235. Nandi P, Wong KP, Wei WI, et al. Incidence of postoperative deep vein thrombosis in Hong Kong Chinese. *Br J Surg* 1980;67:251-3.
236. Nelzén O. Patients with chronic leg ulcer. Aspects on epidemiology, aetiology, clinical history, prognosis and choice of treatment. Thesis. Uppsala: Uppsala universitet; 1997.
237. Nelzén O, Bergqvist D, Lindhagen A. Leg ulcer etiology – a cross sectional population study. *J Vasc Surg* 1991;14:557-64.
238. Nelzén O, Bergqvist D, Lindhagen A, Hallbook T. Chronic leg ulcers: an underestimated problem in primary health care among elderly patients. *J Epidemiol Community Health* 1991;45:184-7.
239. Nelzén O, Bergqvist D, Lindhagen A. Venous and non-venous leg ulcers: clinical history and appearance in a population study. *Br J Surg* 1994;81:182-7.
240. Nelzén O, Bergqvist D, Lindhagen A. The prevalence of chronic lower-limb ulceration has been underestimated: results of a validated population questionnaire. *Br J Surg* 1996;83:255-8.
241. Nicolaides A, Irving D, Pretzell M, et al. The risk of deep-vein thrombosis in surgical patients. *Br J Surg* 1973;60:312.
242. Nielsen PT, Jorgensen LN, Albrecht-Beste E, et al. Lower thrombosis risk with epidural blockade in knee arthroplasty. *Acta Orthop Scand* 1990;61:29-31.
243. Nillius AS, Nylander G. Deep vein thrombosis after total hip replacement: a clinical and phlebographic study. *Br J Surg* 1979;66:324-6.
244. Nordstrom M, Lindblad B, Bergqvist D, Kjellstrom T. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med* 1992;232:155-60.
245. Nordstrom M, Lindblad B, Anderson H, et al. Deep venous thrombosis and occult malignancy: an epidemiological study. *BMJ* 1994;308:891-4.

246. Nordstrom M, Lindblad B. Autopsy-verified venous thromboembolism within a defined urban population – the city of Malmo, Sweden. *Apmis* 1998;106:378-84.
247. Nordstrom M, Lindblad B, Akesson H, et al. Venous insufficiency 4 years after an episode of deep vein thrombosis: a clinical and plethysmographic investigation. *Phlebology* 1998;13:53-8.
248. Norgren L, Bygdeman S, Einarsson E, et al. Venös insufficiens – från varicer till bensår. Lund: Studentlitteratur; 1993.
249. Nylander G, Semb H. Veins of the lower part of the leg after tibial fractures. *Surg Gynecol Obstet* 1972;134:974-6.
250. Oczkowski WJ, Ginsberg JS, Shin A, Panju A. Venous thromboembolism in patients undergoing rehabilitation for stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 1992;73:712-6.
251. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Etude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost* 2000;83:657-60.
252. Olin JW, Graor RA, O'Hara P, Young JR. The incidence of deep venous thrombosis in patients undergoing abdominal aortic aneurysm resection. *J Vasc Surg* 1993;18:1037-41.
253. O'Malley KF, Ross SE. Pulmonary embolism in major trauma patients. *J Trauma* 1990;30:748-50.
254. Osime U. Incidence of postoperative deep vein thrombosis in Nigerians using 125I-labelled fibrinogen. *BMJ* 1978;2:1607.
255. Parmet JL, Berman AT, Horrow JC, et al. Thromboembolism coincident with tourniquet deflation during total knee arthroplasty. *Lancet* 1993;341:1057-8.
256. Partsch H, Oburger K, Mostbeck A, et al. Frequency of pulmonary embolism in ambulant patients with pelvic vein thrombosis: a prospective study. *J Vasc Surg* 1992;16:715-22.
257. Partsch H, Kechavarz B, Mostbeck A, et al. Frequency of pulmonary embolism in patients who have iliofemoral deep vein thrombosis and are treated with once- or twice-daily low-molecular-weight heparin. *J Vasc Surg* 1996;24:774-82.
258. Passman MA, Moneta GL, Taylor LM, Jr., et al. Pulmonary embolism is associated with the combination of isolated calf vein thrombosis and respiratory symptoms. *J Vasc Surg* 1997;25:39-45.
259. Patel MI, Hardman DT, Nicholls D, et al. The incidence of deep venous thrombosis after laparoscopic cholecystectomy. *Med J Aust* 1996;164:652-4, 6.
260. Pellegrini VD, Jr., Clement D, Lush-Ehmann C, et al. The John Charnley Award. Natural history of thromboembolic disease after total hip arthroplasty. *Clin Orthop* 1996;27-40.
261. Perez JV, Warwick DJ, Case CP, Bannister GC. Death after proximal femoral fracture – an autopsy study. *Injury* 1995;26:237-40.
262. Perka C, Labs K, Muschik M, Buttgerit F. The influence of obesity on perioperative morbidity and mortality in revision total hip arthroplasty. *Arch Orthop Trauma Surg* 2000;120:267-71.

263. Persson BM. [Skip routine prophylaxis in total hip alloplasty! The orthopedic surgeons decide the risk of thrombosis from case to case]. *Läkartidningen* 1997;94: 2754-6.
264. Petaja J, Myllynen P, Rokkanen P, Nokelainen M. Fibrinolysis and spinal injury. Relationship to post-traumatic deep vein thrombosis. *Acta Chir Scand* 1989; 155:241-6.
265. Philipps R. Incidence of deep venous thrombosis in paraplegics. *Paraplegia* 1963; 1:116-30.
266. Phornphibulaya P, Buranapong P, Ruksawin N, Viranuvatti J. The incidence of postoperative deep vein thrombosis in Thais. *J Med Assoc Thai* 1984;67:377-81.
267. Piccioli A, Prandoni P, Ewenstein BM, Goldhaber SZ. Cancer and venous thromboembolism. *Am Heart J* 1996;132:850-5.
268. Pitney WR, Hickey A, Gopinath A, Dean S. Is the incidence of deep vein thrombosis following myocardial infarction decreasing? *Aust N Z J Med* 1980;10: 167-71.
269. Planes A, Vochelle N, Fagola M. Total hip replacement and deep vein thrombosis. A venographic and necropsy study. *J Bone Joint Surg Br* 1990;72:9-13.
270. Planes A, Vochelle N, Darmon JY, et al. 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.
271. Poli L, Pich A, Zanolchi M, et al. Autopsy and multiple pathology in the elderly. *Gerontology* 1993;39:55-63.
272. Pollard BJ, Lovelock HA, Jones RM. Fatal pulmonary embolism secondary to limb exsanguination. *Anesthesiology* 1983; 58:373-4.
273. Porter JM, Lindell TD, Lakin PC. Leg edema following femoropopliteal autogenous vein bypass. *Arch Surg* 1972; 105:883-8.
274. Prandoni P, Lensing AW, Buller HR, et al. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med* 1992;327:1128-33.
275. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996;125:1-7.
276. Prins MH, Hirsh J. A comparison of general anesthesia and regional anesthesia as a risk factor for deep vein thrombosis following hip surgery: a critical review. *Thromb Haemost* 1990;64:497-500.
277. Prins MH, Lensing AW, Hirsh J. Idiopathic deep venous thrombosis. Is a search for malignant disease justified? *Arch Intern Med* 1994;154:1310-2.
278. Printen KJ, Miller EV, Mason EE, Barnes RW. Venous thromboembolism in the morbidly obese. *Surg Gynecol Obstet* 1978;147:63-4.
279. Propst JW, Siegel LC, Schnittger I, et al. Segmental wall motion abnormalities in patients undergoing total hip replacement: correlations with intraoperative events. *Anesth Analg* 1993;77:743-9.
280. Pussell BA, Pitney WR. The use of anticoagulants in the prevention of venous thrombosis after myocardial infarction. *Med J Aust* 1972;2:1101-3.

281. Raju S, Fredericks RK. Late hemodynamic sequelae of deep venous thrombosis. *J Vasc Surg* 1986;4:73-9.
282. Ramirez LF, Thisted R. Complications and demographic characteristics of patients undergoing lumbar discectomy in community hospitals. *Neurosurgery* 1989;25:226-30; discussion 30-1.
283. Rasmussen MS, Wille-Jorgensen P, Jorgensen LN. Postoperative fatal pulmonary embolism in a general surgical department. *Am J Surg* 1995;169:214-6.
284. Reasbeck PG, Guerrini S, Harper J, et al. Incidence of deep vein thrombosis after major abdominal surgery in Brisbane. *Br J Surg* 1988;75:440-3.
285. Reilmann H, Weinberg AM, Forster EE, Happe B. [Prevention of thrombosis in ambulatory patients]. *Orthopade* 1993;22:117-20.
286. Remvig L, Mortensen SA, Als OS, et al. [Low-dose heparin therapy in the prevention of deep venous thrombosis in acute myocardial infarction. A controlled clinical trial]. *Ugeskr Laeger* 1983;145:1053-6.
287. Riber C, Alstrup N, Nymann T, et al. Postoperative thromboembolism after day-case herniorrhaphy. *Br J Surg* 1996;83:420-21.
288. Rickles FR, Levine M, Edwards RL. Hemostatic alterations in cancer patients. *Cancer Metastasis Rev* 1992;11:237-48.
289. Roberts TS, Nelson CL, Barnes CL, et al. The preoperative prevalence and postoperative incidence of thromboembolism in patients with hip fractures treated with dextran prophylaxis. *Clin Orthop* 1990;198-203.
290. Robinson KS, Anderson DR, Gross M, et al. Ultrasonographic screening before hospital discharge for deep venous thrombosis after arthroplasty: the post-arthroplasty screening study. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997;127:439-45.
291. Rodgers A, Walker N, Schug S, et al. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *BMJ* 2000;321:1493.
292. Rohrer MJ, Cutler BS, MacDougall E, et al. A prospective study of the incidence of deep venous thrombosis in hospitalized children. *J Vasc Surg* 1996;24:46-9; discussion 50.
293. Rosendaal FR. Thrombosis in the young: epidemiology and risk factors. A focus on venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1997;78:1-6.
294. Rossi EC, Green D, Rosen JS, et al. Sequential changes in factor VIII and platelets preceding deep vein thrombosis in patients with spinal cord injury. *Br J Haematol* 1980;45:143-51.
295. Rossman I. True incidence of pulmonary embolization and vital statistics. *JAMA* 1974;230:1677-9.
296. Rubinstein I, Murray D, Hoffstein V. Fatal pulmonary emboli in hospitalized patients. An autopsy study. *Arch Intern Med* 1988;148:1425-6.

297. Ruckley CV, Thurston C. Pulmonary embolism in surgical patients: 1959-79. *BMJ (Clin Res Ed)* 1982;284:1100-2.
298. Ruff RL, Posner JB. Incidence and treatment of peripheral venous thrombosis in patients with glioma. *Ann Neurol* 1983; 13:334-6.
299. Saarinen J, Sisko T, Laurikka J, et al. Late sequelae of acute deep venous thrombosis: evaluation five and ten years after. *Phlebology* 1995;10:106-9.
300. Saarinen J, Sisto T, Laurikka J, et al. The incidence of postoperative deep vein thrombosis in vascular procedures. FINNVASC Study Group. *Vasa* 1995;24: 126-9.
301. Saarinen J, Laurikka J, Sisto T, et al. The incidence and cardiovascular risk indicators of deep venous thrombosis. *Vasa* 1999;28:195-8.
302. Salzman AJ, Axilrod HD. The value of preoperative lung scanning in the assessment of postoperative perfusion abnormalities. *J Urol* 1971;106:581-5.
303. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:793-800.
304. Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study. *Arch Intern Med* 2000;160:3415-20.
305. Sandler DA, Martin JF. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis? *J R Soc Med* 1989;82:203-5.
306. Schaub N, Duckert F, Fridrich R, Gruber UF. [Incidence of postoperative deep vein thrombosis in general surgical and urological patients an investigation by means of the 125I-Fibrinogen test in 95 patients without prophylaxis (author's transl)]. *Langenbecks Arch Chir* 1975;340: 23-34.
307. Schorge JO, Goldhaber SZ, Duska LR, et al. Clinically significant venous thromboembolism after gynecologic surgery. *J Reprod Med* 1999;44:669-73.
308. Schroder HM, Andreassen M. Autopsy-verified major pulmonary embolism after hip fracture. *Clin Orthop* 1993: 196-203.
309. Schulman S, Granqvist S, Juhlin-Dannfelt A, Lockner D. Long-term sequelae of calf vein thrombosis treated with heparin or low-dose streptokinase. *Acta Med Scand* 1986;219:349-57.
310. Scurr JH, Coleridge-Smith PD, Hasty JH. Deep venous thrombosis: a continuing problem. *BMJ* 1988;297:28.
311. Seagroatt V, Tan HS, Goldacre M, et al. Elective total hip replacement: incidence, emergency readmission rate, and postoperative mortality. *BMJ* 1991; 303:1431-5.
312. Sevitt S, Gallagher NG. Venous thrombosis and pulmonary embolism: a clinicopathological study in injured and burned patients. *Br J Surg* 1961;48:475-89.
313. Sharrock NE, Brien WW, Salvati EA, et al. The effect of intravenous fixed-dose

- heparin during total hip arthroplasty on the incidence of deep-vein thrombosis. A randomized, double-blind trial in patients operated on with epidural anesthesia and controlled hypotension. *J Bone Joint Surg Am* 1990;72:1456-61.
314. Sharrock NE, Haas SB, Hargett MJ, et al. Effects of epidural anesthesia on the incidence of deep-vein thrombosis after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1991;73:502-6.
315. Sharrock NE, Hargett MJ, Urquhart B, et al. Factors affecting deep vein thrombosis rate following total knee arthroplasty under epidural anesthesia. *J Arthroplasty* 1993;8:133-9.
316. Sharrock NE, Ranawat CS, Urquhart B, Peterson M. Factors influencing deep vein thrombosis following total hip arthroplasty under epidural anesthesia. *Anesth Analg* 1993;76:765-71.
317. Shead GV, Narayanan R. Incidence of postoperative venous thromboembolism in South India. *Br J Surg* 1980;67:813-4.
318. Sheppard H, Henson J, Ward DJ, O'Connor BT. A clinico-pathological study of fatal pulmonary embolism in a specialist orthopaedic hospital. *Arch Orthop Trauma Surg* 1981;99:65-71.
319. Sikorski JM, Hampson WG, Staddon GE. The natural history and aetiology of deep vein thrombosis after total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br* 1981;63-B:171-7.
320. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998;158:585-93.
321. Simmons AV, Sheppard MA, Cox AF. Deep venous thrombosis after myocardial infarction. Predisposing factors. *Br Heart J* 1973;35:623-5.
322. Sioson ER, Crowe WE, Dawson NV. Occult proximal deep vein thrombosis: its prevalence among patients admitted to a rehabilitation hospital. *Arch Phys Med Rehabil* 1988;69:183-5.
323. Smyrnis SA, Kolios AS, Agnantis JK. Deep-vein thrombosis in patients with fracture of the upper part of the femur. A phlebographic study. *Br J Surg* 1973;60:447-50.
324. Snell AM. The relation of obesity to fatal postoperative pulmonary embolism. *Arch Surg* 1927;12:237-44.
325. Soskolne CL, Wong AW, Lilienfeld DE. Trends in pulmonary embolism death rates for Canada and the United States, 1962-87. *CMAJ* 1990;142:321-4.
326. Spieler U, Preter B, Brunner U. [Traumatic thromboses of the deep venous system in recent tibial fractures]. *Schweiz Med Wochenschr* 1972;102:1535-40.
327. Stamatakis JD, Kakkar VV, Sagar S, et al. Femoral vein thrombosis and total hip replacement. *BMJ* 1977;2:223-5.
328. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995;108:978-81.

329. Stevens J, Fardin R, Freeark RJ. Lower extremity thrombophlebitis in patients with femoral neck fractures. A venographic investigation and a review of the early and late significance of the findings. *J Trauma* 1968;8:527-34.
330. Strandness DE, Jr., Langlois Y, Cramer M, et al. Long-term sequelae of acute venous thrombosis. *JAMA* 1983;250:1289-92.
331. Stringer MD, Steadman CA, Hedges AR, et al. Deep vein thrombosis after elective knee surgery. An incidence study in 312 patients. *J Bone Joint Surg Br* 1989;71:492-7.
332. Stulberg BN, Insall JN, Williams GW, Ghelman B. Deep-vein thrombosis following total knee replacement. An analysis of six hundred and thirty-eight arthroplasties. *J Bone Joint Surg Am* 1984;66:194-201.
333. Sue LP, Davis JW, Parks SN. Iliofemoral venous injuries: an indication for prophylactic caval filter placement. *J Trauma* 1995;39:693-5.
334. Sue-Ling HM, Johnston D, McMahon MJ, et al. Pre-operative identification of patients at high risk of deep venous thrombosis after elective major abdominal surgery. *Lancet* 1986;1:1173-6.
335. Svendsen E, Karwinski B. Prevalence of pulmonary embolism at necropsy in patients with cancer. *J Clin Pathol* 1989;42:805-9.
336. Sørensen HT, Mellekjaer L, Steffensen FH, et al. The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998;338:1169-73.
337. Thorburn J, Loudon JR, Vallance R. Spinal and general anaesthesia in total hip replacement: frequency of deep vein thrombosis. *Br J Anaesth* 1980;52:1117-21.
338. Todd CJ, Freeman CJ, Camilleri-Ferrante C, et al. Differences in mortality after fracture of hip: the east Anglian audit. *BMJ* 1995;310:904-8.
339. 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.
340. Torngren S, Hagglund G, Molin K, Rieger A. Postoperative deep venous thrombosis and infectious complications. A clinical study of patients undergoing colo-rectal surgery. *Scand J Infect Dis* 1980;12:123-7.
341. Torngren S, Rieger A. Prophylaxis of deep venous thrombosis in colorectal surgery. *Dis Colon Rectum* 1982;25:563-6.
342. Trowbridge A, Boese CK, Woodruff B, et al. Incidence of posthospitalization proximal deep venous thrombosis after total hip arthroplasty. A pilot study. *Clin Orthop* 1994:203-8.
343. Turpie AG, Levine MN, Hirsh J, et al. A randomized controlled trial of a low-molecular-weight heparin (enoxaparin) to prevent deep-vein thrombosis in patients undergoing elective hip surgery. *N Engl J Med* 1986;315:925-9.

344. Tuttle-Newhall JE, Rutledge R, Hultman CS, Fakhry SM. Statewide, population-based, time-series analysis of the frequency and outcome of pulmonary embolus in 318,554 trauma patients. *J Trauma* 1997;42:90-9.
345. Uden A. Thromboembolic complications following scoliosis surgery in Scandinavia. *Acta Orthop Scand* 1979; 50:175-8.
346. Urwin SC, Parker MJ, Griffiths R. General versus regional anaesthesia for hip fracture surgery: a meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth* 2000;84:450-5.
347. Warlow C, Terry G, Kenmure AC, et al. A double-blind trial of low doses of subcutaneous heparin in the prevention of deep-vein thrombosis after myocardial infarction. *Lancet* 1973;2:934-6.
348. Warlow C, Ogston D, Douglas AS. Deep venous thrombosis of the legs after strokes. Part I – incidence and predisposing factors. *BMJ* 1976;1:1178-81.
349. Warwick D, Martin AG, Glew D, Bannister GC. Measurement of femoral vein blood flow during total hip replacement. Duplex ultrasound imaging with and without the use of a foot pump. *J Bone Joint Surg Br* 1994;76:918-21.
350. Warwick D, Williams MH, Bannister GC. Death and thromboembolic disease after total hip replacement. A series of 1162 cases with no routine chemical prophylaxis. *J Bone Joint Surg Br* 1995;77: 6-10.
351. Warwick D, Perez J, Vickery C, Bannister G. Does total hip arthroplasty predispose to chronic venous insufficiency? *J Arthroplasty* 1996;11:529-33.
352. Warwick DJ, Whitehouse S. Symptomatic venous thromboembolism after total knee replacement. *J Bone Joint Surg Br* 1997;79:780-6.
353. Wessel N, Gerner T. [Thromboembolic complications in ambulatory surgery. A retrospective study of 1691 patients]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1996; 116:615-6.
354. Westling A, Bergqvist D, Bostrom A, et al. Incidence of deep venous thrombosis in patients undergoing obesity surgery. *World J Surg* 2002;26:470-3.
355. White RH, Romano PS, Zhou H, et al. Incidence and time course of thromboembolic outcomes following total hip or knee arthroplasty. *Arch Intern Med* 1998; 158:1525-31.
356. Widmer L. *Peripheral venous disorder*. Bern: Hans Huber Verlag; 1978.
357. Williams OB, McCaffrey JF, Lau OJ. Deep vein thrombosis in a Queensland hospital. *BMJ* 1973;1:517-9.
358. Winkler UH. [Obesity and thrombotic vascular diseases]. *Zentralbl Gynakol* 1998;120:246-50.
359. Wise RC, Todd JK. Spontaneous, lower-extremity venous thrombosis in children. *Am J Dis Child* 1973;126:766-9.
360. Visuri T, Pulkkinen P, Paavolainen P, et al. Causes of death after hip arthroplasty in primary arthrosis. *J Arthroplasty* 1997; 12:397-402.

361. Wray R, Maurer B, Shillingford J.
Prophylactic anticoagulant therapy in the
prevention of calf-vein thrombosis after
myocardial infarction. N Engl J Med 1973;
288:815-7.

362. Wroblewski BM, Siney PD, White R.
Fatal pulmonary embolism after total hip
arthroplasty. Seasonal variation. Clin
Orthop 1992:222-4.

363. Ziomek S, Read RC, Tobler HG, et al.
Thromboembolism in patients undergoing
thoracotomy. Ann Thorac Surg 1993;56:
223-6; discussion 7.