

2.2 Trombosprofylax vid allmänkirurgi, gynekologi, urologi, thorax-, kärl- och neurokirurgi

Slutsatser* (huvudsakligen allmänkirurgi)

- Profylax med heparin sänker den totala perioperativa dödligheten (2).
- Vid profylax med heparin är risken för all lungemboli (LE), inklusive dödande LE, och för asymtomatisk djup ventrombos (DVT) lägre än med placebo (1).
- Profylax med lågmolekylärt heparin är likvärdigt heparin som profylax mot venös tromboembolism (VTE) (1).
- Risken för LE är lägre vid profylax med lågmolekylärt heparin än med heparin (2).
- Profylax med heparin ger ökad perioperativ blödning (1).
- Högre profylaxdoser av lågmolekylärt heparin ger fler blödningskomplikationer och lägre profylaxdoser ger färre blödningskomplikationer än heparin (2).
- Högre profylaxdoser av lågmolekylärt heparin vid malignitet minskar risken för asymtomatisk DVT jämfört med lägre profylaxdoser, vid benign sjukdom finns inte stöd för denna skillnad (3).

* Detta är en värdering av den vetenskapliga dokumentationens kvalitet och bevisvärde. Graderingen görs i fyra nivåer; (1) starkt vetenskapligt stöd, (2) måttligt stöd, (3) svagt stöd eller (4) vetenskapliga underlaget är bristfälligt eller saknas helt. Se vidare Kapitel 1.8.

- Lågmolekylärt heparin insatt postoperativt ger färre blödningskomplikationer men är i övrigt likvärdigt med preoperativt insatt lågmolekylärt heparin som profylax (3).
- Förlängd profylax med lågmolekylärt heparin vid malign sjukdom minskar risken för symtomatisk VTE (3).
- Lågmolekylärt heparin minskar risken för LE mer än vad det ökar risken för allvarlig blödning i samband med neurokirurgi (3).
- Profylax med dextran är likvärdigt heparin vad gäller profylax mot LE men underlägset heparin vad gäller profylax mot DVT (1).
- Underlag saknas för att värdera om de mekaniska profylaxmetoderna IPC och GCS förebygger symtomatisk LE (4).
- De mekaniska profylaxmetoderna intermittert pneumatisk kompression och graderade kompressionsstrumpor förebygger asymtomatisk DVT (2).
- Resultaten är motstridiga för att värdera om ASA förebygger asymtomatisk DVT (3).

Inledning

Trombosprofylax vid större allmänkirurgiska operationer tillhör rutinerna vid svenska sjukhus. De flesta av dagens rekommendationer vad gäller trombosprofylax bygger på studier från 1970- och 80-talen. Under det senaste decenniet har dock mycket inom den kirurgiska vården förändrats vilket kan tänkas minska risken för venös tromboembolism (VTE) – kortare vårdtider, minimalinvasiva operationer, förbättrad anestesimetodik med ökad användning av regional anestesi, antibiotikapofylax m m.

Metodik

Sökning

Randomiserade/kliniska kontrollerade studier, översikter och metaanalyser inom området ”venös tromboembolism/prevention/kontroll” har sökts i Medline för tiden 1990–april 1999. En uppdatering genomfördes april 2002. Ur referenslistorna från funna artiklar och kända metaanalyser från tiden före 1990 har artiklar tagits fram som inte fallit ut vid sökningen. Vid sökningen har ingen begränsning gjorts med hänsyn till språk.

Cochranebiblioteket har sökts beträffande kvalitetssäkrade översikter och även andra systematiska översikter som inte uppfyllt kvalitetskraven. Även pågående systematiska översikter har bevakats via Cochrane-samarbetet.

Urvalskriterier

Av de vid första sökningen funna 421 abstrakten gick efter genomgång 95 vidare till genomläsning av artiklarna. Det vanligaste skälet till utgallring redan av abstrakt var annat ämnesområde, t ex ortopedi. Av de 95 artiklarna utvaldes efter genomläsning 50 för redovisning i någon form. De båda granskarna var eniga beträffande 36 artiklar, 11 respektive 3 hade endast en av granskarna valt. Följande faktorer hade i förväg definierats som skäl för utgallring: studien har inte fokus på VTE, studien är icke-kontrollerad, studien saknar uppgifter om primära eller sekundära effektmått, övriga specificerade skäl. Utgallringen motiverades av följande faktorer: fel område 11, inaktuellt läkemedel 8, duplikatpublicering 7, preliminär rapport 6, okontrollerad studie 6, övrigt 7. Två kompletterande sökningar för tiden från april 1999 fram till deadline april 2002 har utförts och gav 115 respektive 57 abstrakt. Litteraturlistorna i metaanalyser och systematiska översikter har genomsökts som komplettering.

Redovisning

I många studier som rubriceras som allmänkirurgiska ingår också andra typer av kirurgi, oftast urologi och/eller gynekologi. Totalt 75 artiklar, översikter och metaanalyser presenteras i tabellerad form fördelat på följande kliniska områden:

Allmänkirurgi m m, metaanalyser med jämförelse LMWH och UFH	8
Allmänkirurgi m m, systematiska översikter med övriga profylaxmetoder	8
Allmänkirurgi m m, RCT med jämförelse LMWH och UFH	29
Allmänkirurgi m m, RCT rörande heparinoider, antikoagulantia m m	7
Gynekologisk kirurgi, RCT	4
Urologisk kirurgi, RCT	5
Thoraxkirurgi, RCT	4
Kärlkirurgi, RCT	2
Neurokirurgi, metaanalys och RCT	5
Multitrauma, incidensstudie och RCT	3

Systematiska översikter inom allmänkirurgi

Heparin (Tabell 2)

Mot slutet av 1980-talet publicerades två metaanalyser av profylax mot VTE i samband med olika typer av kirurgi [19,23]. Collins och medarbetare samlade 62 artiklar (inklusive urologi och ortopedi) där ofraktionerat heparin (UFH) i dosen 5 000 E sc två eller tre gånger dagligen jämförts med ingen profylax eller placebo. Man fann övertygande bevis för att trombosprofylax med UFH sänkte incidensen dödliga lungembolier (från 0,81 till 0,26 procent), symtomatiska lungembolier (från 2,03 till 1,33 procent) och asymtomatiska DVT (från 22 till 9 procent) till priset av en måttlig ökning av blödningsproblemen (från 3,8 till 6 procent). Man påvisade även en sänkning av totaldödlighet (från 4,23 till 3,32 procent, OR 0,76, 95 procents KI 0,64 till 0,91).

Den andra metaanalysen omfattar 27 studier med enbart allmänkirurgi men innehåller också andra profylaxmetoder såsom dextran och

mekaniska metoder [19]. Man fann överensstämmelse beträffande effekten av UFH på incidensen dödande lungembolier (sänkning från 0,71 till 0,21 procent) och även beträffande asymtomatisk DVT. Vad gäller blödningsrisken fann man i de dubbelblinda studierna tendens till ökning med UFH. Dextranprofylax sänkte i denna metaanalys också incidensen dödande lungembolier (från 1,5 till 0,27 procent) liksom symtomatiska lungembolier medan effekten på asymtomatiska DVT var mera blygsam (från 24 till 16 procent). Antalet studier med mekaniska metoder och ASA som analyserats är litet och slutsatserna osäkra.

Lågmolekylärt heparin vs heparin (Tabell 3)

Efter ovanstående två metaanalyser har i de flesta studier UFH använts som referensmetod vid undersökning av nya medel såsom lågmolekylärt heparin (LMWH) eller UFH i kombination med dihydroergotamin (DHE). I åtta metaanalyser och systematiska översikter finns jämförelser mellan LMWH och UFH [17,20,48,52,57,64,66,69]. Formell metaanalys ingår i de fem första och i den sista. De har delvis kommit fram till olika slutsatser om LMWH är bättre än UFH. Det kan förklaras av att de olika författarna inte selekterat fram samma studier för analysen, se Tabell 1. Fyra metanalyser redovisade total dödlighet men påvisade ingen skillnad mellan LMWH och UFH [48,52,57,64]. I två av de sex analyserna minskade symtomatisk lungembolism av LMWH jämfört med UFH [48,52] och i den senaste analysen fann man minskning av symtomatisk VTE [64]. Ingen av metaanalyserna fann övertygande bevis för att LMWH är bättre än UFH att förebygga asymtomatisk DVT.

Resultaten avseende blödningskomplikationer är heterogena beroende på olikheter i doseringen. I en metaanalys har man separerat LMWH-studierna i sådana med hög respektive låg dos med gränsen vid 3 400 anti-FXa-enheter. Låg dos resulterade i färre (3,8 vs 5,4 procent), hög dos i flera (7,9 vs 5,3 procent) blödningar än UFH [52]. En av översikterna redovisar alla olika LMWH separat [17]. Det vanligaste har varit att analysera de olika LMWH som vore de synonyma medel vilket det egentligen inte finns säkra stöd för. En uppdatering av en översikt [20] utgavs nyligen men innehållet och slutsatserna är väsentligen oförändrade [39]. Den färskaste metaanalysen baseras på 61 studier och har

inkluderat även studier som endast är redovisade som abstrakt [64]. Man konkluderar i likhet med en tidigare metaanalys att hög dos av LMWH ger bättre effekt men flera blödningar än UFH medan låg dos av LMWH resulterar i likvärdig effekt men färre blödningar [52].

De studier som finns har så gott som alla studerat den profylaktiska effekten av UFH eller LMWH givet under cirka sju dagar, i regel minst fem dagar. Det finns visst belägg för att kortare profylaxtid, t ex 1–2 dagar inte har jämförbar effekt åtminstone inom ortopedin [79]. Värdet av förlängd profylax utöver en vecka är ofullständigt studerat inom allmänkirurgin. Det finns en systematisk översikt av incidensen symtomatisk DVT/LE under tiden en vecka till en månad postoperativt [48] samt två RCT av förlängd profylax med LMWH [11,56]. Den största och mest välgjorda studien visar minskning av symtomatisk VTE vid förlängd profylax [11].

Övriga metoder (Tabell 2)

ASA (acetylsalicylsyra), NSAID (non-steroidal anti-inflammatory drugs) och flera trombocythämmande medel har värderats i en stor metaanalys 1994 [1]. Författarna anser sig finna en effekt av dessa vid en jämförelse med obehandlade eller placebobehandlade kontroller. Symtomatiska lungembolier minskade (0,5 vs 1,7 procent) liksom asymtomatisk DVT (19 vs 27 procent) till priset av en måttligt ökad blödningsrisk (0,7 vs 0,3 procent). Studien har dock utsatts för stark kritik avseende metodologin [22]. Endast fem studier av enbart ASA ingår, av dessa är tre placebokontrollerade men endast en av dessa har acceptabel diagnosmetod.

Tre metaanalyser av mekaniska metoder redovisas i tabellerna. En som behandlar intermittent pneumatisk kompression (IPC) baseras på 11 studier inom allmänkirurgi, gynekologi och neurokirurgi [78]. Studien använder inte någon gängse metod för metaanalys. Vid enkel aritmetisk sammanräkning av resultaten fann man med IPC en absolut riskreduktion av frekvensen DVT med 15 procent (11 vs 26 procent). Två metaanalyser behandlar graderade kompressionsstrumpor (GCS) med samma slutsatser [4,80]. I den tidigaste har man begränsat sig till

RCT och analyserat 11 studier varav i 10 fick alla patienter samtidigt profylax med annan metod vilket försvårar utvärderingen. Man fann inga bevis för effekt på symtomatisk lungembolism men väl på asymtomatisk DVT (minskning från 17 till 6 procent) [80]. Den senaste meta-analysen utgår från exakt samma studier som den föregående och tillför inget nytt [4]. En uppdaterad Cochranerapport har inkluderat något fler studier [5] men endast en ortopedisk undersökning är av god kvalitet. Denna visar inte någon signifikant effekt av GCS. Elektrisk vadmuskulstimulering (ECS) finns slutligen analyserad i en systematisk översikt [32]. Fjorton studier redovisas varav de flesta med metodologiska brister och man ger därför ingen rekommendation.

Enskilda studier inom allmänkirurgi (Tabell 4)

I de flesta studierna prövades LMWH. I 15 studier jämfördes LMWH med UFH [2,25,35,36,42,44,46,49,50,53,54,63,65,67,84], i sex mot annan dosregim eller annat LMWH [9,13,16,29,41,56], i tre mot placebo [10,62,70] och i två mot dextran [73,82]. I en trearmad studie jämfördes två dosnivåer av LMWH mot UFH [58].

Ingen enskild studie påvisade någon minskning av frekvensen kliniska effektmått (DVT, LE) med LMWH jämfört med UFH. Som framgår i evidensstabellen påvisade däremot flera studier en minskning av asymtomatiska DVT.

En studie påvisade lägre frekvens blödningskomplikationer av en liten dos LMWH än av UFH två gånger dagligen [49]. I en trearmad studie jämfördes två dosnivåer av LMWH med UFH två gånger dagligen. Den lägsta dosen LMWH resulterade i signifikant lägre frekvens blödningskomplikationer än den större dosen respektive profylax med UFH [58]. Någon fördel i form av bättre effekt eller färre blödningar med LMWH doserat på kroppsvikt kunde inte påvisas i en studie [29].

I en stor placebokontrollerad studie med kliniska effektmått och 88 procent obduktionsfrekvens fann man att LMWH signifikant sänkte frekvensen postoperativa dödsfall och möjligen också dödande lungembolier [70]. En annan mycket stor studie med 69 procents

obduktionsfrekvens påvisade ingen skillnad mellan LMWH och UFH vad gällde total dödlighet och dödande lungembolier [42]. Ytterligare en stor studie påvisade ingen skillnad mellan LMWH och UFH vad gällde total dödlighet, men utvärdering av dödsorsaker var där inte möjlig då obduktionsfrekvensen var låg [84].

I en liknande studie påvisades ingen skillnad i symtomatiska trombosor eller lungembolier men däremot en högre frekvens blödningskomplikationer om LMWH gavs 2 timmar jämfört med 12 timmar preoperativt [41].

I en öppen studie av laparoskopisk kirurgi ingick mest kolecystektomier. Man jämförde LMWH + GCS mot GCS enbart. Studien avsåg att ha symtomatiska effektmått men avbröts efter inklusion av drygt 700 patienter när man såg att incidensen var utomordentligt låg (en DVT och en LE av 759 patienter) [7].

Ett fåtal, i Tabell 5 redovisade studier, har undersökt andra farmaka: olika heparinoider [26,33,71], warfarin [59] och andra inte etablerade läkemedel som defibrotide och flavonider [27,76]. I regel användes UFH som referensterapi. Heparinoiderna har ett visst intresse som alternativ profylaxmetod eftersom de kan användas vid heparininducerad trombocytopeni, så kallad HIT-syndrom, men har inte prövats vid allmänkirurgi i samma utsträckning som vid ortopedisk kirurgi. Slutligen finns också en studie som jämför profylax med IPC och UFH i endast 2 dagar och inte kunde påvisa någon skillnad i ett mindre patientmaterial [55].

Gynekologi (Tabell 6)

I flera större allmänkirurgiska studier liksom i metaanalyser ingår gynekologisk kirurgi [2,4,17,20,26,34,41,48,49,50,52,56,58,64,67,69,70,76,78,80,83,84]. I många kontinentala länder räknas också t ex bröstcancerkirurgi till gynekologin.

Sökningen gav fyra studier varav en jämförde start av UFH vid intagning eller vid operationen [21]. Ingen skillnad påvisades men

den preoperativa vårdtiden var kort. En större studie jämförde UFH med eller utan DHE utan att påvisa skillnad [77]. Två mindre studier har jämfört LMWH med UFH utan några signifikanta skillnader i det korta perspektivet [14,85]. Den senare studien har emellertid följt patienterna vad gäller cancerdödlighet under i medeltal 26 månader och funnit en tendens till lägre dödlighet i den grupp som i samband med operationen fick LMWH. Samma forskare har också följt två grupper med bröstcancer respektive gynekologisk cancer där man inte kunde påvisa skillnad i VTE vid operationen [45]. Däremot fann man efter två år minskad cancerdödlighet i den LMWH-behandlade gruppen med gynekologisk cancer [86].

Urologi (Tabell 7)

I flera större allmänkirurgiska studier liksom i metaanalyser ingår också urologisk kirurgi [2,20,23,26,41,48,49,52,56,58,64,67,84]. Dessa patienter kan inte särskiljas i studierna. Sökningen under 1990-talet gav endast fem mindre, metodologiskt svaga studier vilka jämfört UFH, IPC, GCS och låg dos warfarin men ingen studie på LMWH [12, 18,43,74,75]. Studierna har sitt intresse i det att nästan alla patienter genomgått stora operationer för cancer. Endast en studie visade skillnad i något effektmått, där kombinationen UFH + preoperativ IPC + postoperativ GCS gav lägre incidens symtomatiska lungembolier än samma mekaniska kombination utan UFH [12]. I övrigt visade denna studie samt ytterligare en annan signifikanta ökning av komplikationer, framför allt ökat lymfläckage efter retroperitoneala lymfkörtelutrymningar, vid användning av UFH till dessa patienter [75].

Thoraxkirurgi (Tabell 8)

Lungkirurgi

Studier av trombosfrekvensen vid thoraxkirurgi, exklusive hjärtkirurgi, talar för en trombosrisk i samma storleksordning som, men knappast större, än den vid bukkirurgi av motsvarande storleksordning [60]. I flera allmänkirurgiska studier av LMWH och heparinoider ingår thoraxkirurgiska patienter i regel vid operation av malignitet [26,33,46,

58,70,71]. Dessa patienter är inte separat redovisade. I en studie på lungcancerkirurgi jämfördes olika dosnivåer av LMWH, men man fann ingen effektskillnad trots att profylax påbörjades först postoperativt vid den lägre dosen [6].

Hjärtkirurgi

Inom hjärtkirurgin försvåras bedömningen av att så gott som alla patienter behandlas med ASA samt att operationerna sker under full heparinisering. En liten studie med jämförelse mellan LMWH och UFH med postoperativ start visade inga fall av VTE [8]. En studie jämförde IPC + GCS med GCS enbart och påvisade ingen skillnad beträffande incidensen VTE [40]. En mycket stor studie jämförde IPC + UFH med enbart UFH och visade att kombinationen av mekanisk metod och UFH gav 2,5 procentenheter lägre frekvens (1,5 vs 4 procent) av symptomatiska LE [72]. Den bristande acceptansen av IPC som påvisades i en studie [40] har tidigare poängterats [24].

Kärlkirurgi (Tabell 9)

Vid operation av artärer i bäckenet och buken kan venerna påverkas vilket medför trombosrisk. Nedsatt perifer cirkulation i benen disponerar i sig för trombosutveckling. I de allmänkirurgiska studierna ingår inte kärlkirurgiska patienter. Liksom vid hjärtkirurgi försvåras bedömningen av att många patienter behandlas med ASA samt att operationerna oftast sker under någon form av heparinisering.

Endast två studier av profylax mot VTE vid kärlkirurgi påträffades, i båda hepariniserades patienterna peroperativt med 70 respektive 50 E heparin/kg. En mindre studie på aortakirurgi jämförde UFH + GCS med obehandlade kontroller utan att finna signifikanta skillnader i effekt eller risker [51]. En relativt stor studie med både aortakirurgi och perifer kärlkirurgi jämförde LMWH med preoperativ start med UFH utan att påvisa signifikanta skillnader i effekt eller risker [31]. I båda studierna användes enbart ultraljud som screening för VTE.

Neurokirurgi (Tabell 10)

Mekaniska metoder

Vid neurokirurgi dominerar i många länder mekaniska metoder som profylax pga rädsla för att de farmakologiska metoderna ska förorsaka blödning som hos dessa patienter kan medföra svåra komplikationer. I alla tre metaanalyserna av mekaniska metoder ingår neurokirurgiska patienter. I översikten om IPC ingår sex neurokirurgiska studier med 869 patienter [78]. Som nämnts användes i studien inte någon gängse metod för metaanalys men vid enkel sammanräkning av resultaten finner man dock med IPC en absolut reduktion av frekvensen DVT med 20 procent. I en nedan redovisad studie av traumapatienter där 83 procent hade skullskador, gav helbenskompression signifikant färre asymtomatiska DVT än kompression av foten enbart [30]. I de två samstämmiga analyserna av GCS ingår endast en neurokirurgisk studie bland de 11 som analyseras [4,80]. Av de 14 studier som redovisas i översikten om elektrisk vadmuskulstimulering (ECS) avhandlar endast en ECS vid neurokirurgi [32]. I en mindre studie jämfördes dextran + ECS med UFH utan att man fann någon skillnad [15].

Farmakologiska metoder

En nyligen publicerad metaanalys är baserad på fyra studier [47]. I den äldsta och minsta jämfördes UFH med obehandlade kontroller, i en något senare studie jämfördes LMWH med placebo. De två senaste undersökningarna är större och jämför båda LMWH + GCS med placebo + GCS [3,68]. Totalt baseras metaanalysen på 827 respektive 1 022 patienter vad gäller effekt respektive säkerhet. Man konkluderar att profylaxen hade effekt, med NNT=8 för alla VTE och 16 för proximal DVT. Blödningsrisken bedömdes låg och NNH beräknades till 102.

Vid vår systematiska sökning fann vi de två nyare LMWH-studierna men även en amerikansk studie som inte nämns i ovanstående metaanalys [28]. Man har i en trearmad studie jämfört LMWH + IPC, enbart LMWH och enbart IPC. Studien är liten eftersom den avbröts pga ett alarmerande antal intrakraniella blödningar bland de patienter som fick

LMWH. Doseringen av LMWH i denna studie var den i USA gängse, vilket är 50 procent högre än vad som används i Europa, och profylaxen startades preoperativt. Det var en högre frekvens intrakraniella blödningar i de två LMWH-grupperna än i gruppen som inte fick LMWH (13 respektive 8,7; sammanräknat 11,4, vs 0 procent).

I en av de två andra LMWH-studierna från 1990-talet var dödligheten i den LMWH-behandlade gruppen signifikant högre än i placebogruppen [68]. Man lät i efterhand en blindad styrgrupp granska dödfallen och denna ansåg att dessa inte kunde tillskrivas LMWH-profylaxen.

Sammanfattningsvis finns anledning till försiktighet vid tolkning av ovanstående metaanalys trots att den i övrigt är välgjord, eftersom man inte ens omnämner en studie med alarmerande biverkningar. Dessutom belastas den största av de ingående studierna av ovanstående metodologiska svaghet.

Multitrauma (Tabell 11)

Det är ett känt förhållande att traumapatienter har en hög risk för VTE vilket borde motivera intensiv profylax, men samtidigt finns risken att tidigt insatt medikamentell profylax kan rubba hemostasen och öka risken för blödningar. Sökningarna gav endast några få studier av godtagbar kvalitet, däremot ett flertal studier av låg kvalitet, samt även en äldre metaanalys baserad på liknande studier varför den inte heller redovisas.

Flertalet av de amerikanska studierna innehåller traumapatienter med penetrerande skador vilket vi sällan ser i vårt land och den dominerande profylaxmetoden är IPC som inte har större spridning här. En aktuell kanadensisk studie domineras emellertid av trafikolycksfall och är därför sannolikt representativ för vårt skadepanorama [37]. En analys av olika riskfaktors betydelse ingår. Någon modern välgjord studie av värdet av UFH vid trauma har inte påträffats, men däremot ett par RCT jämförande UFH och LMWH. I en dubbelblind studie av samma författare visade LMWH en påtagligt bättre profylaktisk effekt än UFH med minskning av frekvensen proximal DVT och symtomatisk LE från 14,7

till 6,2 procent [38]. En öppen RCT jämförde LMWH med UFH vid ryggsador med spinala tvärsnittslesioner av olika svårighetsgrad, flertalet patienter hade också andra skador [61]. Symtomatisk VTE, verifierad med flebografi eller lungskint, uppträdde i 7,5 procent i LMWH-gruppen. Det förelåg starkt samband mellan grad av förflamning och risken för VTE. Slutligen finns en systematisk översikt med metaanalys som finner ringa stöd för att trombosprofylax är av stort värde vid trauma [81].

Som nämnts ovan gav helbenskompression signifikant färre asymtomatiska DVT än kompression av foten enbart i en ny studie av traumapatienter där flertalet hade skallskador [30].

Sammanfattning

Vid allmänkirurgi är värdet av UFH som profylax mot symtomatisk VTE väl belagt i ett flertal studier och ett par metaanalyser. I dag har UFH fått lämna plats för LMWH som har en obestridlig praktisk fördel i att endast behöva injiceras en gång per dag. Vid jämförelse mellan UFH och LMWH har i många studier påvisats en bättre profylaktisk effekt av LMWH mot asymtomatiska tromboser. Enstaka studier har dock inte visat bättre effekt med LMWH mot symtomatisk VTE. Av de sex större metaanalyserna har endast tre funnit bevis för bättre effekt av LMWH mot symtomatisk lungemboli. Dock finns en tendens till sådan effekt även i de tre övriga. Vilka DVT som givit kliniska symtom är ofta inte registrerat i enstaka studier och evidens för skillnad i fråga om detta effektmått finns inte heller i metaanalyserna.

Vad gäller blödningskomplikationer är resultaten motsägelsefulla. Vilken dosering som använts av UFH eller LMWH i förhållande till patientmaterialets sammansättning innebär sannolikt mer för risken än vilket av preparaten som används. Det är troligt att låg dos av LMWH ger lägre frekvens blödningskomplikationer än UFH med väsentligen samma trombosprofylaktiska effekt, medan hög dos LMWH synes ge större risk för blödningskomplikationer. Det finns inget stöd för att dosering av LMWH med ledning av kroppsvikten ger några fördelar. För högriskpatienter, t ex cancerpatienter, ger låg dos LMWH sämre profylaktisk

effekt än hög dos och dessa tolererar högre dos LMWH utan ökad blödningsrisk [9]. Om ändamålet med profylaxen enbart är att förebygga de mest allvarliga komplikationerna såsom lungembolier har även andra medel såsom dextran fortfarande aktualitet.

Postoperativ profylaxstart är använd i ett par studier inom neurokirurgin med effekt mot asymtomatisk DVT. LMWH-profylax med liten dos startad på kvällen före operation hade i stort sett samma effekt mot symtomatisk DVT som profylax startad två timmar preoperativt i en mycket stor studie [41]. Detta talar för att den preoperativa dosen är av underordnad betydelse eftersom mycket låga plasmakoncentrationer då föreligger peroperativt. Inom ortopedisk kirurgi har väsentligen likvärdiga resultat uppnåtts vid postoperativ profylaxstart med LMWH i ett flertal studier. Risken för blödningskomplikationer kan minskas genom detta förfaringsätt vilket påvisades i ovanstående stora studie [41]. Under senare år har man beskrivit ett ökat antal spinala blödningskomplikationer i samband med kombination av LMWH och regional anestesi som redovisats i Kapitel 1.7, vilket gör postoperativ profylaxstart ytterligare aktuell.

Förlängd profylax har studerats ingående inom ortopedisk kirurgi, men inom allmänkirurgin har detta förfarande prövats på cancerpatienter i två studier [11,56] varav den största och mest välgjorda studien visat minskning av symtomatisk VTE [11].

Mekaniska metoder är inte validerade inom allmänkirurgi i samma utsträckning som de farmakologiska. Inom neurokirurgi har dessa metoder sin största betydelse eftersom blödningskomplikationer här är mer deletära för patienterna än inom andra specialiteter.

Underlaget är bristfälligt för att värdera om profylax med ASA förebygger asymtomatisk DVT och det finns inget stöd för effekt på LE.

Tabell 1 Metaanalyser av lågmolekylärt heparin vs heparin.

År	Författare	Preparat	Rand	Diagn metod	Nur 92	Lei 92	Jör 93	Pal 97	Koch 97	Cla 98	Bre 99	Mis 01	Op- typ
1984	Schmitz-Hubner	certop	Ö	R									
1984	Törn gren	SSHA*	DB	R									
1985	Kakkar 1	nadrop	DB	R									
1986	Bergqvist 1	daltep	DB	R, f									
1986	Koller 1	daltep	DB	R, f									
1986	Koller 2	daltep	DB	R, f									
1986	Onarheim	daltep	DB	R, f									
1986	Sasahara	c+DHE	DB	R									
1986	Voigt	c+DHE	DB	K									
1988	Bergqvist 2	daltep	DB	R, f									
1988	Borstad 1	daltep	DB	K, l, f									Gyn
1988	Briel	daltep	Ö	T, f									Gyn
1988	Caen	daltep	DB	R									
1988	Catania	parnap	Ö	D									
1988	EFS	nadrop	Ö	R, f									
1988	Fricker	daltep	Ö	R, f									
1988	Samama 1	enoxap	Ö	R									
1988	Salcuni	parnap	Ö	K, US									
1988	Speziale	parnap	Ö	R, US									
1988	Veradi 1	parnap	Ö	R, US, S									
1989	Adolf	certop	DB	R									
1989	Baumgartner	c+DHE	DB	R, f									
1989	Cade	organan	DB	R, f									

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 1 fortsättning

År	Författare	Preparat	Rand	Diagn metod	Nur 92	Lei 92	Jör 93	Pal 97	Koch 97	Cla 98	Bre 99	Mis 01	Op-ty
1989	Corrado	parnap	Ö	R			•						
1989	Dahan	nadrop	Ö	R, f	•								
1989	Heilmann 1	certop	DB	I, f							•		Gyn
1989	Kakkar 2	c+DHE	DB	R, f					•				
1989	Samama 2	tinzap	Ö?	R					•				
1989	Steiner	c+DHE	Ö	K, US									Gyn
1989	Welzel	c+DHE	Ö	R	•								
1989	Veradi 2	parnap	Ö	R	•								
1990	Barbui	nadrop	Ö	R, f									
1990	Creperio	daltep	DB	R									
1990	Hartl	daltep	DB	R, f	•						•		
1990	Hoffmann	certop	Ö	CLT, f									
1990	Koppenhagen 1	certop	DB	R, f							•		
1990	Koppenhagen 2	certop	DB	R, f							•		
1990	Sujatta	revip	Ö	F									**
1991	Leizorovicz	tinzap	DB	R, f	•						•		
1991	Schielke	certo	Ö	K, f									
1992	Bara	tinza	DB	R, f							•		**
1992	Borstad 2	daltep	DB	CLT, f									Gyn
1992	Garcea	parnap	Ö	R, f							•		
1992	Hoffman	certo	DB	?									
1992	Kaaja	enoxap	DB	K, f									Gyn
1992	Koppenhagen 3	certop	DB	R							•		

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 1 fortsättning

År	Författare	Preparat	Rand	Diagn metod	Nur 92	Lei 92	Jör 93	Pal 97	Koch 97	Cla 98	Bre 99	Mis 01	Op- typ
1993	Farkas	enoxap	Ö	US, f						•			
1993	Gazzaniga	enoxap	Ö	US, I, f							•	•	
1993	Goodwin	ardep	DB	I, d, f								•	
1993	Kakkar 3	daltep	DB	K, f				•		•	•	•	
1994	Eurin	nadrop	Ö	US, P, f							•	•	
1994	Limmer	parnap	Ö	R, f							•	•	
1994	Nurmohamed	enoxap	DB	R						•	•	•	
1996	Gonzales	bemip	DB	US, I, f								•	
1997	ESG	enoxap	DB	F						•	•	•	
1997	Heilmann 2	certop	DB	I, f							•	•	Gyn
1997	Kakkar 4	revip	DB	R, f					•	•	•	•	
1997	McLeod	enoxap	DB	F						•	•	•	
1999	Haas	certo	DB	K								•	

Randomisering:

DB = dubbelblind; Ö = öppen

Diagnosmetodi:

R = FUT; F = flebografi; K = klinisk undersökning; I = impedanspletysmografi; S = strain gauge pletysmografi; US = Duplex ultraljud;

CLT = contact liquid termografi; T = termografi

VERSALER = forstahandsmetodi; gemener = komplementerande metod

* SSHA är en syntetisk heparinanalog; **Leizorovicz 1991 och Bara 1992 är samma studie men har i två metaanalyser tagits med som olika!

Nur-92 = Nurmohamed 1992 [66]; Lei 92 = Leizorovicz 1992 [57]; Jör 93 = Jørgensen 1993 [48]; Pal 97 = Palmer 1997 [69];

Koch 97 = Koch 1997 [52]; Cla 98 = Clagett 1998 [20]; Bre 99 = Breddin 1999 [17]; Mis 01 = Mismetti 2001 [64]

Evidenstabeller

För samtliga tabeller gäller följande förkortningar:

ARR = absolut riskreduktion (anges i procentenheter). Redovisas som risken i kontrollgruppen minus risken i interventionsgruppen. Om denna skillnad är negativ anges i stället

ARÖ = absolut riskökning

DB = dubbelblind

F = flebografi

FUT = fibrinogenupptagstest

GCS = graderade kompressionsstrumpor

IPC = intermittent pneumatisk kompression

I = (intervention) inom parentes antalet randomiserade

K = (kontroll) inom parentes antalet randomiserade

K = kristalltermografi

O = obduktion

P = pletysmografi

PA = pulmonalisangiografi

RR = relativ risk

Sc = skintigrafi

Sp = spiral-DT

T = termografi

US = ultraljud

Tabell 2 Metaanalyser/systematiska översikter vid allmänkirurgi: heparin, dextran, ASA, mekaniska metoder.

Författare, år	Design	Pat.population	Intervention
Antiplatelet Trialists' Collaboration 1994 [1]	Mantel-Haenszel, Medline, Current Contents m m till 1990 trot alla språk 29 studier inkl, antal exkl anges inte	Allmän kirurgi Bara RCT ingår, och studier med väldef patientmaterial, diagnostisk metod, väldef effektmått	I Olika trombocythämmare (ASA, dipyridamol, sulfipyrazon, ticlopidin, suloctidil, hydroklorokinin) (Max 3 408 pat) behandlingstid 1–2 v K obehandlade eller placebobehandlade pat (Max 3 419)
Agu 1999 [4]	Medline, Cochrane 1966–1998 Current Contents Oklart om språk 11 studier inkl, exkl anges inte	Allmän, gynekologisk eller neurokirurgi Ålder och andel kvinnor anges inte Bara RCT ingår, och studier med väldef patientmaterial, diagnostisk metod, väldef effektmått	I GCS (fullängd) K obehandlade pat/ obehandlat ben Endast studier med blindad utvärdering ingår

Effektmaß/ Diagnosmetod	Resultat, I-K (95% KI)	Kommentarer
a) symtomatisk LE (O, Sc, PA) b) asymt DVT (FUT, P, Sc, T) c) blödningar (major, egen definition) Uppföljningstid varierande, anges inte	a) 0,5–1,7%, ARR 1,2 OR 0,29 (0,15; 0,43) b) 19,4–27,1%, ARR 7,5 OR 0,63 (0,55; 0,71) c) 0,7–0,3%, p<0,04	Tar även upp ortopedisk kirurgi separat Analyser enligt "intention to treat" Endast 5 studier är på ASA som ensamt medel Studien har utsatts för mycket kritik beträffande urval och metodik
Asymt DVT (FUT ± F)	7–19%, OR 0,31 (KI anges inte)	Systematisk översikt som selekerat exakt samma studier som Wells enl ovan Ingen formell metaanalys

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 2 fortsättning

Författare, år	Design	Pat.population	Intervention
Clagett 1988 [19]	Mantel-Haenszel, Medline 1976–1986, referenslistor Enbart engelska 27 studier inkl, antal exkl anges inte	Allmänkirurgi Ålder och andel kvinnor anges inte Bara RCT ingår, och studier med väldef patient-material, diagnostisk metod, väldef effektmått	<p>I UFH 5 000 E x 2–3, ev med DHE (4–29 studier, >3 000 pat)</p> <p>II Dextran 40 el 70, 500–1 000 ml x 1 i 1–7 d (6–10 studier, >1 500 pat)</p> <p>K obehandlade eller placebobehandlade pat (>4 500) Antalet patienter varierar i de olika jämförelserna</p>
Collins 1988 [23]	Mantel-Haenszel till Medline till 1987, referenslistor Alla språk 62 studier inkl, antal exkl anges inte	Allmänkirurgi, urologi Ålder och andel kvinnor anges inte Bara RCT ingår, och studier med väldef patient-material, diagnostisk metod, effektmått	<p>I UFH 5 000 E x 2–3, ev med DHE, start preop (ca 8 000 pat)</p> <p>K obehandlade eller placebobehandlade pat (ca 8 000)</p> <p>Antalet patienter varierar i de olika jämförelserna</p>

Effektmått/ Diagnosmetod	Resultat, I-K (95% KI)	Kommentarer
a) dödande LE (O)	I UFH	Alla analyser enligt "intention to treat" Även analys av små material på ASA och mekaniska metoder
b) klinisk LE (O, Sc, PA enbart klinisk diagnos)	a) 0,21–0,71%, OR 0,30 (0,15; 0,58)	
c) asymt DVT (FUT ± F)	b) 0,52–1,2%, OR 0,42 (0,26; 0,68)	
d) blödningar (major, författarnas definitioner)	c) 8,7–25,2%, OR 0,28 (0,25; 0,32)	
Uppföljningstid 7–30 d	d) 0,33–0,33%, OR 1,00 (0,48; 2,11)	
	d) 1,8–0,82%, OR 2,19 (0,47; 10,2) (enbart DB studier)	
	II Dextran	
	a) 0,27–1,5%, OR 0,18 (0,05 0,68)	
	b) 1,2–2,8%, OR 0,40 (0,20; 0,82)	
	c) 15,6–24,2%, OR 0,58 (0,45; 0,75)	
	d) 0,25–0,0%, OR 5,4 (0,26; 113)	
a) dödlighet	Alla op:	Tar även upp ortopedisk kirurgi separat Tabeller över ingående studier Alla analyser enligt "intention to treat"
b) dödande LE (O)	a) 3,32–4,23%, OR 0,76 (0,64; 0,91)	
c) symtomatisk LE (O, Sc, PA enbart klinisk diagnos)	b) 0,26–0,81%, OR 0,36 (0,21; 0,51)	
d) asymt DVT (FUT ± F)	c) 1,33–2,03%, OR 0,53 (0,43; 0,63)	
e) blödningar (excessive, egen definition)	Allmän kirurgi:	
Uppföljningstid varierande, anges inte	d) 9–22%, OR 0,33 (0,29; 0,37)	
	e) 6–3,8%, OR 1,62 (1,51; 1,73)	
	Urologi:	
	d) OR 0,25 (0,10; 0,40)	

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 2 fortsättning

Författare, år	Design	Pat.population	Intervention
Gallus 1997 [34]	Sökmetod anges inte, studier från 1970 och senare	Allmän, thorax-, neuro- eller gynekologisk kirurgi för malignitet Endast RCT, endast studier med uppgifter om resultat i olika diagnosgrupper	2 studier med UFH, 10 med LMWH och 4 med mekaniska metoder
Vanek 1998 [78]	Ingen formell metaanalys, räknar på poolade data Medline 1966–1996 Enbart engelska 57 studier inkl, de exkl redovisas inte	Allmän, gynekologisk eller neurokirurgi Ålder och andel kvinnor anges inte RCT ingår, patientmaterialet relativt odefinierat, flera diagnostiska metoder ingår, olika effektmått	I IPC (de flesta studier på helbensstövlar med sekvenspumpning) K obehandlade pat
Wells 1994 [80]	Mantel-Haenszel, Medline 1966–1992 Current Contents alla språk 11 studier inkl, 24 exkl	Allmän, gynekologisk eller neurokirurgi Ålder och andel kvinnor anges inte Bara RCT ingår, och studier med väldef patientmaterial, diagnostisk metod, väldef effektmått	I GCS (fullängd) K obehandlade pat/ obehandlat ben Endast studier med blindad utvärdering ingår

Effektmaß/ Diagnosmetod	Resultat, I-K (95% KI)	Kommentarer
Jämförelse av frekvensen asymt DVT (endast FUT) vid malign resp benign sjukdom i interventionsgrupperna	UFH 15–3,3% LMWH (3 studier) 9,1–3,4% Mekaniska metoder 23–13%	Separata tabeller för olika typer av kirurgi och olika profylaxmetoder Ingen formell metaanalys
Asymt DVT (FUT, Sc, P, US, F, antal studier)	Allmänkirurgi (3) 8–15,7% ARR 7,7 (0,5; 14,4) Gynekologi (2) 12,5–18,8% ARR 5,3 (–1,9; 14,5) Neurokirurgi (6) 12,2–32,8% ARR 20,6 (15,3; 26)	Tar även upp ortopedisk kirurgi separat Inget tabellmaterial Även jämförelser med UFH, olika typer av IPC etc Jämförelserna är i regel gjorda på ett fåtal studier
a) symtomatisk LE (O, Sc, PP) b) asymt DVT (FUT ± F)	a) 1,1–4,9%, ARR 3,8 (0,3; 7,3) b) 6,2–17,6%, OR 0,28 (0,23; 0,42)	I 6 studier användes UFH, i 2 dextran, i 2 IPC till båda grupperna förutom GCS LE gick att analysera i endast 3 studier varför dessa siffror är osäkra

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 2 fortsättning

Författare, år	Design	Pat.population	Intervention
Wille-Jørgensen 1993 [83]	Sökmetod anges inte, omfattar "all available reports" 1970–1991 trol alla språk 11 studier inkl, de exkl redovisas inte	Allmän eller gynekologisk kirurgi Endast RCT, endast studier med uppgifter om VTE efter profylaxslut eller utskrivning	Olika profylaxmetoder (UFH, dextran, GCS, EPC)

Effekt­mått/ Diagnos­metod	Resultat, I–K (95% KI)	Kommentarer
a) dödande LE (O) b) sent uppträdande symtomatisk DVT/LE (FUT, F, P) 30–90 d uppföljningstid	a) 24/11 397 (0,2%) b) 48/3 926 (1,2%)	Översikt, ingen metaanalys All VTE inträffade efter avslutad profylax

Tabell 3 Metaanalyser vid allmänkirurgi: lågmolekylärt heparin vs heparin.

Författare, år	Design	Pat.population	Intervention
Breddin 1999 [17]	Sökmetod anges inte, omfattar 1985–1997 trol alla språk 33 studier inkl, de exkl redovisas inte	Allmän eller gynekologisk kirurgi Endast RCT Väldefinierat patientmaterial, diagnostisk metod, effektmått 2 kvalitetsnivåer	I LMWH (8 preparat) sammanräknade resultat visas endast för 3 preparat i tabellen K Placebo eller UFH 5 000 E x 2–3
Clagett 1998 [20]	Sökmetod och år anges inte Endast engelska 17 studier inkl	Allmän, thorax, kärl, urologisk och gynekologisk kirurgi Ålder och andel kvinnor anges inte Endast RCT	I LMWH (7 preparat) 8 538 pat totalt
Jørgensen 1993 [48]	Mantel-Haenszel, Peto Medline Current Contents 1980–1991 språk anges inte, trol alla 33 studier inkl, antal exkl anges inte	Allmän, urologisk, thorax, gynekologisk kirurgi Ålder och andel kvinnor anges inte Bara RCT ingår, och studier med väldef patientmaterial, diagnostisk metod, effektmått 2 kvalitetsnivåer	I LMWH (6 preparat) ev med DHE (Max 4 425 pat) K UFH 5 000 E x 2–3, ev med DHE (Max 4 651 pat)

Effektmått/ Diagnosmetod	Resultat, I-K (95% KI)	Kommentarer
a) symtomatisk DVT b) dödande/ symtomatisk LE c) asymt DVT (FUT+F)	Enoxaparin a) 11/9 919 (0,11%) b) 3/9 919 (0,03%)/ 24/9 919 (0,24%) c) 196/2 705 (7,3%) Dalteparin c) 76/3 136 (2,4%) Tinzaparin c) 50/861 (5,8%)	Inte någon formell metaanalys, tabellarisk redovisning av olika LMWH separat Omfattande tabellmaterial I analyserna ingår en studie som har räknats två gångar (dubbelpublicerad)
Asymt DVT (FUT+F)	7% (6; 8)	Ingår i konsensusdokument om antitrombotisk behandling Inte någon formell metaanalys, räknar med poolade data 424 referenser. Syftet var att beskriva förekomsten av VTE
a) dödlighet b) symtomatisk LE (O, Sc, PA) c) asymt DVT (FUT, F, P, Sc) d) blödningar (major, egen definition) Uppföljningstid varierande, anges inte	(frekvenssiffror i de poolade materialen) a) 1,47–1,49% ARR 0,02 (–0,5; 0,5) b) 0,16–0,60% ARR 0,44 (0,2; 0,7) c) 4,1–5,7% ARR 1,7 (0,8; 2,5) d) (inga sammanlagda resultat ges)	Olika LMWH analyseras separat Mycket omfattande tabellmaterial där även studier enbart publicerade som abstrakts ingår Analyser enligt "intention to treat" Enbart metaanalys på ett litet urval homogena studier

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3 fortsättning

Författare, år	Design	Pat.population	Intervention
Koch 1997 [52]	Mantel-Haenszel, Medline 1988–1996 Embase 1990–1996 Tyska, franska, spanska, italienska 25 studier inkl, de exkl redovisas inte	Allmän, urologisk eller gynekologisk kirurgi Ålder och andel kvinnor anges inte Bara DB RCT ingår, och studier med väldef patient-material, diagnostisk metod, och effektmått	I LMWH (6 preparat) ev med DHE (Max 7 347 pat) K UFH 5 000 E x 2 alt 3, ev med DHE (Max 6 899 pat)
Leizorovicz 1992 [57]	Mantel-Haenszel, Cochrane, Peto Medline Isth-register 1984–1991 Alla språk 27 studier inkl, antal exkl anges inte	Allmänskirurgi Ålder och andel kvinnor anges inte Bara RCT ingår, och studier med väldef patient-material, flera diagnostiska metoder accepteras, väldef effektmått	I LMWH (6 preparat) ev med DHE (Max 5 108 pat) K UFH 5 000 E x 2–3, ev med DHE (Max 4 575 pat) Även jämförelser mellan LMWH och placebo

Effektmaßtt/ Diagnosmetod	Resultat, I-K (95% KI)	Kommentarer
a) dödlighet b) symtomatisk LE c) asymt DVT (FUT+F) d) blödningar (sårhematom) Uppföljningstid varierande	Alla studier inkl de ortopediska a) 1,9–1,8%, OR 1,06 (0,82; 1,37) b) 0,7–1,2%, OR 0,61 (0,41; 0,90) Allmätkirurgiska c) 3,6–3,8%, OR 0,99 (0,83; 1,18) d) 4,7–5,3%, OR 0,86 (0,73; 1,02) Låg dos LMWH c) 3,6–3,5%, OR 1,03 (0,85; 1,26) d) 3,8–5,4%, OR 0,68 (0,56; 0,82) Hög dos LMWH c) 3,7–4,2%, OR 0,88 (0,60; 1,30) d) 7,9–5,3%, OR 1,47 (1,07; 2,01)	Tar även upp ortopedisk kirurgi separat Hög/låg dos av LMWH analyseras separat Omfattande tabellmaterial Sökmetoden väl beskriven men kriterierna för inklusion/ exklusion redovisas inte Väldef statistiska metoder
a) dödlighet b) symtomatisk LE (O, Sc, PA, enbart klinisk diagnos) c) asymt DVT (FUT ± F) d) blödningar (major, författarnas definitioner) Uppföljningstid varierande, anges inte	a) 1,67–1,61%, OR 0,96 (0,68; 1,36) b) 0,25–0,58%, OR 0,62 (0,33; 1,15) c) 4,86–5,84%, OR 0,86 (0,72; 1,04) d) 12,7–13,0%, OR 1,02 (0,90; 1,16)	Tar även upp ortopedisk kirurgi separat Tabeller över ingående studier Alla analyser enligt "intention to treat" Analyser separat efter att studier med doser som ansågs för höga eller låga tagits bort

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 3 fortsättning

Författare, år	Design	Pat.population	Intervention
Mismetti 2001 [64]	Mantel-Haenszel, m fl metoder Medline, Current Contents år anges inte Alla språk 61 studier inkl, 21 exkl	Allmän, gynekologisk eller urologisk kirurgi Alla typer av studier inkl abstrakts Endast RCT	I LMWH (11 preparat) ev med DHE K UFH 5 000 E x 2–3, ev med DHE Totalt ingår 48 624 pat Även jämförelser mellan LMWH och placebo (8 studier)
Nurmo-hamed 1992 [66]	Mantel-Haenszel Medline Current Contents 1984–1991 Tyska, franska 17 studier inkluderade, 12 exkluderade	Allmänkirurgi Ålder och andel kvinnor anges inte Bara RCT ingår, och studier med väldef patientmaterial, diagnostisk metod, effektmått Scoringssystem med 2 kvalitetsnivåer	I LMWH (6 preparat+ orgaran) ev med DHE (Max 3 467 pat) K UFH 5 000 E x 2–3, ev med DHE (Max 3 411 pat) Antalet ingående patienter varierar i de olika jämförelserna
Palmer 1997 [69]	Bayes, DerSimonian, Laird Medline Sökt period anges inte, alla språk 33 studier anges som inkl, 11 exkl	Allmän, thorax eller gynekologisk kirurgi Ålder och andel kvinnor anges inte Endast RCT Endast flebografisk diagnostik för DVT	I LMWH (6 preparat) ev med DHE K UFH 5 000 E x 2–3, ev med DHE

Effektmått/ Diagnosmetod	Resultat, I-K (95% KI)	Kommentarer
a) dödlighet b) symtomatisk VTE (O, Sc, PA, enbart klinisk diagnos) c) asymt DVT (FUT ± F) d) blödningar (major, författarnas definitioner) Uppföljningstid varierande, angiven för varje studie	a) RR 1,04 (0,89; 1,2) b) RR 0,71 (0,51; 0,99) c) RR 0,90 (0,79; 1,03) d) RR 0,89 (0,75; 1,05)	Omfattande tabellmaterial Sökmotoden väl beskriven och kriterierna för inklusion/exklusion redovisas Hög/låg dos av LMWH analyseras separat
a) symtomatisk LE (O, Sc, PA, enbart klinisk diagnos) b) asymt DVT (FUT ± F) c) blödningar (major, egen definition) Uppföljningstid varierande, anges inte	Stark metodologi (totalt 2 264 pat): a) RR 0,62 (0,21; 1,87) b) RR 0,91 (0,68; 1,87) c) RR 1,32 (0,69; 2,56) Svagare metodologi: (totalt 3 044–6 120 pat): a) RR 0,37 (0,15; 0,90) b) RR 0,67 (0,54; 0,85) c) RR 0,86 (0,58; 1,26)	Mycket komprimerad artikel Tar även upp ortopedisk kirurgi separat Inga tabeller över ingående studier Alla analyser enligt "intention to treat"
a) symtomatisk LE (O, Sc, PA; 8 studier) b) asymt DVT (F; 13 studier) c) blödningar (major, författarnas definitioner, 26 studier) Uppföljningstid varierande, anges inte	Enl Bayes metod a) RR 0,9 (0,31; 1,48) b) RR 1,08 (0,71; 1,46) c) RR 1,01 (0,90 1,13) Enl DerSimonians och Lairds metod a) RR 0,86 (0,50; 1,48) b) RR 1,18 (0,88; 1,60) c) RR 1,12 (0,95; 1,34)	Redovisar skälen för exklusion av enskilda studier Analyser enligt korrekt profylax för DVT och LE, enligt "intention to treat" för blödning I analyserna ingår en studie som har räknats två gånger (dubbelpublicerad) Olika armar har räknats som separata publikationer

Tabell 4 Profylax med heparin och lågmolekylärt heparin vid allmänkirurgiska ingrepp.

Författare, år	Design	Pat.population	Intervention
Baca 1997 [7]	RCT öppen 33 centra Tid för studien inte angiven	Elektiv och akut laparoskopisk bukkirurgi (88% kolecystektomier) 46 år 75% kvinnor Kontraindikationer mot heparin exkluderade liksom pat med mer än 3 def riskfaktorer eller kolecystit	I Reviparin 1 750 E x 1, start opdagen, 6 d+GCS (359) K GCS (359)
Bergqvist 1995 [9] Ingår i metaanalys [64]	RCT DB 7 centra i 2 länder 1988–1991	Elektiv öppen buk- kirurgi 66% cancer 69 år 52% kvinnor Kontraindikationer mot heparin exkluderade	I Dalteparin 2 500 E x 1, start 12 t preop, 10 d (1 034) K Dalteparin 5 000 E x 1, start 12 t preop, 10 d (1 036)
Bergqvist 1996 [10] Ingår i metaanalys [64]	RCT DB 3 centra 1992–1993	Akut öppen bukkirurgi 70 år 46% kvinnor Kontraindikationer mot heparin exkluderade samt akuta reoperationer	I Tinzaparin 3 500 E x 1, start inom 24 t postop, >5 d (39) K Placebo x 1 (41)

Effektmått/ Diagnosmetod	Resultat, I-K (95% KI)	Kommentarer
a) symtomatisk DVT/LE (F, PA+Sc) b) blödningar (major) 60 d	a) 0,5–0%; ARÖ 0,5 (–0,2; 1,3) b) 2,2–3,1% ARR 0,8 (–1,5; 3,2)	Stor studie men den avbröts pga låg frekvens VTE 41 pat exkluderades Artikeln skriven på tyska
a) dödlighet (30 d) b) symtomatisk LE (PA+Sc, O) c) asymt DVT (FUT+F) d) blödningar (major) 30 d	a) 3,6–3,3%; ARÖ 0,3 (–1,3; 1,9) b) 0,1–0,1% c) 12,7–6,6%; ARÖ 6,1 (–3,5; 8,7) d) 0,3–1,3% ARR 1 (0,2; 1,8)	Flebografier utvärderades centralt Resultaten redovisade både som "intention to treat" och "correct prophylaxis" Säkerhetssiffror på alla behandlade 27 pat exkluderade
a) dödlighet (30 d) b) asymt DVT (FUT+F) c) blödningar (major) 30 d	a) 0–4,9%; ARR 4,9 (–1,7; 11,5) b) 7,7–22%; ARR 14,3 (0,9; 29,4) c) 2,6–0% ARÖ 2,6 (–2,4; 7,5)	Studien avbröts pga att jodisotop inte längre fanns att få Flebografier utvärderades centralt Samtidigt opererade men icke- randomiserade patienter redovisade separat Inga exkluderade patienter

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 4 fortsättning

Författare, år	Design	Pat.population	Intervention
Bergqvist 2002 (Enoxacan Study Group) [11]	RCT DB 37 centra i 8 länder 1998–2000	Elektiv öppen cancerkirurgi (buk, bäcken, urol) 66 år 40% kvinnor Kontraindikationer mot heparin exkluderade samt DVT inom 3 mån	I Enoxaparin 40 mg x 1, start preop 28 d (253) K Enoxaparin 40 mg x 1, start preop 8 d, sedan placebo (248)
Bjerkset 1997 [13]	Play-the-winner-studie Öppen 8 månader, tid för studien inte angiven	Elektiv öppen bukkirurgi 64 år 52% kvinnor Högriskpat definierades Exklusionskriterier redovisas inte	I Enoxaparin med start genast postop (163) K Enoxaparin med start 2 t preop (153) Högriskpat gavs 40 mg x 1, övriga 20 mg x 1
Bounameaux 1993 [16] Ingår i metaanalys [64]	RCT öppen 1990–1991	Elektiv öppen bukkirurgi 63 år 42% kvinnor Kontraindikationer mot heparin exkluderade	I Nadroparin 3 075 x 1, start 2 t preop+GCS, 8 d (97) K Dalteparin 2 500 x 1, start 2 t preop+GCS, 8 d (97) Patient och utvärderare blindade
Creperio 1990 [25] Ingår i metaanalys: [48,64]	RCT DB Tid för studien inte angiven	Elektiv öppen bukkirurgi 61 år Enbart män 35% malignitet	I Dalteparin 2 500 E x 1, start 2 t preop, 10 d (20) K UFH 5 000 E x 2 (20)

Effektmått/ Diagnosmetod	Resultat, I-K (95% KI)	Kommentarer
a) dödlighet (3 mån) b) symtomatisk DVT/LE (F; PA+Sc) c) asymt DVT (F) d) blödningar (major) 28 resp 90 dagar	a) 1,2–2,4% ; b+c) vid 1 mån 4,8–12%: ARR 7,2; OR 0,36 (0,18; 0,72) b+c) vid 3 mån 5,5–13,8; OR 0,37 (0,19 ; 0,71) d) 0,4–0%	Av 613 rekryterade patienter kunde 501 randomiseras dag 8, 332 av dessa hade bedömbara flebografier Säkerhetssiffror på de 501 behandlade
"Loosers" (symtomatisk VTE eller vissa definierade blödningsmått) Uppföljningstid inte angiven	16,6–21,6% ARR 5 (–3,7; 13,7)	Svårvärderad studiedesign Endast 1 DVT inträffade
Asymt DVT (K+F) Uppföljningstid inte angiven	16–32%; ARR 16 (3,8; 28,1)	Oklart om doserna av preparaten är ekvipotenta 9/194 genomgick inte flebografi, 3 av dessa hade avlidit men orsakerna redovisas inte Biverkningar redovisas inte
Asymt DVT (FUT) Uppföljningstid inte angiven	25–15%; ARÖ 10 (–14,6; 38,5)	Liten studie Biverkningar redovisas inte Artikeln skriven på italienska

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 4 fortsättning

Författare, år	Design	Pat.population	Intervention
Egger 2000 [29]	RCT öppen 1997–1998	Elektiv och akut öppen allmänkirurgi 61 år 49% kvinnor 25% malignitet	I Nadroparin 2 050–6 150 E x 1 beroende på kroppsvikt, start 2,5–6 t preop, till utskrivning (581) K Certoparin 3 000 E x 1 (609)
Enoxacan Study Group 1997 C, B [2] Ingår i metaanalys eller översikt: [17,20,64]	RCT DB 34 centra i 10 länder 1993–1995	Elektiv öppen cancerkirurgi (buk, bäcken, urol) 69 år 47% kvinnor Kontraindikationer mot heparin exkluderade samt DVT inom 3 mån	I Enoxaparin 40 mg x 1, start 2 t preop, 10 d (312) K UFH 5 000 E x 3 (319)
Garcea 1992 [35] Ingår i metaanalys eller översikt: [17,64]	RCT öppen Tid för studien inte angiven	Elektiv öppen bukkirurgi 63 år 44% kvinnor Kontraindikationer mot heparin exkluderade samt preop DVT	I Parnaparin 7 500 E x 1, start 2 t preop, 7 d (45) K UFH 5 000 E x 3 (40)
Gazzaniga 1993 [36] Ingår i metaanalys eller översikt: [17,64]	RCT DB 40 centra Tid för studien inte angiven	Elektiv öppen bukkirurgi 50% malignitet 62 år 52% kvinnor Kontraindikationer mot heparin exkluderade	I Enoxaparin 20 mg x 1, start 2 t reop, 7–10 d (561) K UFH 5 000 E x 2, 7–10 d (561)

Effektmått/ Diagnosmetod	Resultat, I-K (95% KI)	Kommentarer
a) symtomatisk DVT (F) resp symtomatisk LE (Sc) b) blödningar (major) Uppföljningstid inte angiven	a) 0,3–0% ARÖ 0,3 (–0,1; 0,8) resp 1,0–0,2% ARÖ 0,9 (0; 1,8) b) 2,2–0,3% ARÖ 1,9 (0,6; 3,2)	Randomiseringsmetoden otillfredsställande (2 avdelningar jämfördes) vilket gav vissa skillnader i operationstyper, könsfördelning m m
a) dödlighet (3 mån) b) symtomatisk DVT/LE (F, PA+Sc) c) asymt DVT (F) d) blödningar (major) 90 d	a) 8,3–10,7%; ARR 2,3 (–2,2; 6,9) b) 1,3–1,9%; ARR 0,6 (–1,3; 2,5) c) 14,7–18,2%; ARR 3,4 (–2,3; 9,2) d) 4,1–2,9% ARÖ 1,2 (–0,9; 3,4)	Stort bortfall, 460 pat av 1 116 rekryterade, de flesta pga bristfälliga flebografier Säkerhetssiffror på alla behandlade
Asymt DVT (FUT) Uppföljningstiden inte dokumenterad	11–15%; ARR 4 (–10,5; 18,3)	Liten studie 5 pat exkluderades ur kontrollgruppen pga blödning
a) dödlighet (30 d) b) symtomatisk LE (PA+Sc) c) asymt DVT (US+P) d) blödningar (sårhematom) 45 d	a) 0,5–1,6%; ARR 1,1 (–0,1; 2,3) b) 0,5–0,7%; ARR 0,2 (–0,7; 1) c) 0,5–1,1%; ARR 0,6 (–0,5; 1,6) d) 5,2–6,1% ARR 0,9 (–1,8; 3,6)	Bortfall 72 Oklart i vad mån ultraljud användes för regelbunden screening eller om bara symtomatiska pat undersöktes

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 4 fortsättning

Författare, år	Design	Pat.population	Intervention
Haas 1993 [41]	RCT öppen 197 centra 1988–1989	Elektiv kirurgi (allmän, gyn, urol) 59 år 54% kvinnor 15% malignitet Kontraindikationer mot heparin exkluderade	I Enoxaparin 20 mg x 1, start 2 t preop, 7 d (4 987) K Enoxaparin 20 mg x 1, start 12 t preop, 7 d (4 920)
Haas 1999 [42] Ingår i metaanalys: [64]	RCT DB Internationell multicenter Tid för studien inte angiven	Elektiv kirurgi (84% allmän, resten ortopedisk m m) Ålder och andel kvinnor anges inte 26% malignitet	I Certoparin 3 000 E x 1 i >5 d (11 542) K UFH 5 000 E x 2 (11 536)
Hartl 1990 [44] Ingår i metaanalys eller översikt: [17,48,52] [57,66,69]	RCT DB Tid för studien inte angiven	Elektiv öppen bukkirurgi 63 år 42% kvinnor 12% malignitet Kontraindikationer mot heparin exkluderade samt preop DVT	I Dalteparin 2 500 E x 1, start 2 t preop, 7 d (126) K UFH 5 000 E x 2 (124)
Hoffmann 1992 [46] Ingår i metaanalys: [64]	RCT DB 1987–1988	Elektiv öppen kirurgi (buk, thorax) 50 år 40% kvinnor Kontraindikationer mot heparin exkluderade Malignitet redovisas inte	I Certoparin 3 000 E x 1, start 2 t preop, 7 d (298) K UFH 5 000 E x 2 (296)

Effektmått/ Diagnosmetod	Resultat, I-K (95% KI)	Kommentarer
a) symtomatisk DVT (F) resp symtomatisk LE (PA+Sc+O) b) blödningar (reop) 7 d	a) 0,12–0,10%: ARÖ 0,02 resp 0,24–0,24%: b) 0,72–0,30% ARÖ 0,42 (0,1;0,7)	Mkt stor studie med symtomatiska effektmått och litet bortfall, 113, de flesta pga att de inte opererades
a) dödlighet b) dödande LE (O) Profylaxperioden + 14 d	a) 1,4–1,3%; ARÖ 0,1 b) 0,15–0,17%: ARR 0,02	Mkt stor studie som endast finns som abstrakt 69% av de avlidna obducerades Låg andel malignitet och låg dödlighet
a) symtomatisk LE (O) b) asymt DVT (FUT+F) c) blödningar (major) Uppföljningstiden inte angiven	a) 0,9–0,9%: b) 8,0–7,8%; ARÖ 0,2 (–6,8; 7,2) c) 3,6–3,6%	Bortfall 23, varav 8 pga dödsfall av annat skäl än VTE
a) dödlighet (30 d) b) symtomatisk LE (O) c) asymt DVT (K) d) blödningar (major) 90 d	a) 0,33–0,33%: b) 0,33–0,33%: c) 0,33–1%: ARR 0,67 (–0,6; 2,0) d) 3,4–2,4% ARÖ 1 (–1,7; 3,7)	Bortfall 130/854 Pat som inte randomiserades under studietiden redovisas även beträffande ev VTE Blödningsskomplikationerna var korrelerade till kirurg Studien skriven på tyska

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 4 fortsättning

Författare, år	Design	Pat.population	Intervention
Kakkar 1993 [49] Ingår i metaanalys eller översikt: [17,20,52] [64,69]	RCT DB 19 centra Tid för studien inte angiven	Elektiv öppen kirurgi (allmän, gyn, thorax, urol) 37% malignitet 62 år cirka 65% kvinnor Kontraindikationer mot heparin exkluderade	I Dalteparin 2 500 E x 1, start 2 t preop, 7 d (1 894) K UFH 5 000 E x 2 (1 915)
Kakkar 1997 [50] Ingår i metaanalys eller översikt: [17,20] [52,64]	RCT DB 15 centra i 5 länder Tid för studien inte angiven	Elektiv öppen kirurgi (allmän, gyn) 52% malignitet 60 år 55% kvinnor Kontraindikationer mot heparin exkluderade	I Reviparin 1 750 E x 1, start 2 t preop, 10 d (312) K UFH 5 000 E x 2 (319)
Koppen- hagen 1990 [53] Ingår i metaanalys eller översikt: [17,48] [52,64]	RCT DB Tid för studien inte angiven	Elektiv öppen bukkirurgi 60 år 62% kvinnor 39% malignitet Kontraindikationer mot heparin exkluderade	I Certoparin 3 000 E x 1, start 2 t preop, 8 d (51) K UFH 5 000 E x 3 (53)
Koppen- hagen 1992 [54] Ingår i metaanalys eller översikt: [17,20] [52,64]	RCT DB 3 centra Tid för studien inte angiven	Elektiv öppen bukkirurgi 63 år 50% kvinnor 57% malignitet Kontraindikationer mot heparin exkluderade	I Certoparin 3 000 E x 1, start 2 t preop, 7 d (323) K UFH 5 000 E x 3 (330)

Effektmått/ Diagnosmetod	Resultat, I-K (95% KI)	Kommentarer
a) dödlighet (60 d) b) symtomatisk DVT (F) resp symtom LE (PA+Sc) c) blödningar (major) d) blödningar (severe) 30–60 d	a) 3,9–2,9%; ARÖ 0,9 (–0,2; 2,1) b) 0,6–0,6%: resp 0,7–0,7%; c) 3,6–4,8% ARR 1,1 (–0,2; 2,4) d) 1,0–1,9 ARR 0,9 (0,2; 1,7)	Bortfall 129, de flesta pga att de inte opererades Låg andel maligna patienter Anmärkningsvärt hög dödlighet Av de med VTE hade 61% malignitet
a) dödlighet (30 d) b) symtomatisk LE (PA+Sc+O) c) asymt DVT (FUT+F) d) blödningar (major) Uppföljningstiden inte dokumenterad	a) 0,45–0,75%; ARR 0,3 (–0,5; 1,1) b) 0,15–0,45%: ARR 0,3 (–0,3; 0,9) c) 4,6–4,2%; ARÖ 0,4 (–1,8; 2,6) d) 1,4–2,2% ARR 0,9 (–0,6; 2,3)	Bortfall 40, de flesta pga att de inte opererades Endast 60% av pat med pos isotoptest blev flebograferade
a) asymt DVT (FUT+F) b) blödningar (stor perop) Uppföljningstiden inte dokumenterad	a) 7,8–13,2%; ARR 5,4 (–6,4; 17,1) b) 5,9–0% ARÖ 5,9 (–0,6; 12,3)	Liten studie Låg andel maligna patienter Artikeln skriven på tyska
a) dödlighet b) symtomatisk DVT (F) resp symt LE (PA+Sc) c) asymt DVT (FUT+F) d) blödningar (sårhematom) Uppföljningstiden inte dokumenterad	a) 0,6–0,9%; ARR 0,3 (–1,0; 1,6) b) 0,9–1,2%: ARR 0,3 (–1,3; 1,9) resp 0–0,9%: ARR 0,9 (–0,1; 1,9) c) 7,4–7,9%; ARR 0,5 (–3,6; 4,5) d) 0,6–0% ARÖ 0,6 (–0,2; 1,5)	30 av 54 pat med positiv FUT flebograferades, av dessa var 26 positiva Av de 50 pat med DVT hade 39 malignitet

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 4 fortsättning

Författare, år	Design	Pat.population	Intervention
Lausen 1998 [56] Ingår i metaanalys: [64]	RCT öppen 1991–1993	Elektiv öppen kirurgi (buk, bäcken, urol) 68 år 46% kvinnor 69% malignitet Kontraindikationer mot heparin exkluderade	I Tinzaparin 3 500 E x 1, start 2 t preop+GCS, i 7 d, därefter fortsatt LMWH 3 v (58) K Tinzaparin 3 500 E x 1, start 2 t preop+GCS, i 7 d (60) 2 oberoende och blindade utvärderare av flebografierna
Leizorovics 1991 [58] Ingår i metaanalys eller översikt: [17,20,48] [52,57,64] [66,69]	RCT DB 23 centra i 2 länder Tre armar 1987–1988	Elektiv öppen kirurgi (buk, gyn, urol, thorax) 61 år 60% kvinnor 38% malignitet Exklusionskriterier anges inte	I Tinzaparin 2 500 E x 1, start 2 t preop, 10 d (431) II Tinzaparin 3 500 E x 1, start 2 t preop, 10 d (430) K UFH 5 000 E x 2 (429)
Marassi 1993 [62]	RCT öppen 1988–1990	Elektiv öppen bukkirurgi 65 år 41% kvinnor 100% malignitet Kontraindikationer mot heparin exkluderade	I Nadroparin 3 825 E x 1, start 2 t preop, 7 d (30) K Ingen trombosprofylax (31)

Effektmått/ Diagnosmetod	Resultat, I-K (95% KI)	Kommentarer
a) dödlighet (28 d) b) asymt DVT (F) 28 d postop gjordes flebografi	a) 10,3–8,3%; ARÖ 2 (–8,5; 12,5) b) 5,2–10%; ARR 4,8 (–4,7; 14,3)	Bortfall 29 i varje grupp, mest pga att pat avbröt
a) dödlighet (30 d) b) symtomatisk LE (PA+Sc) c) asymt DVT 7 d (FUT+F) d) blödningar (sårhematom) e) asymt DVT 30 d (F) 30 d	a) 2,3–2,3–2,1% (ns) b) 0,9–0,2–0,5% (ns) c) 7,9–3,7–4,2% I vs K: ARÖ 3,7 (0,5; 6,9) d) 1,2–4,9–6,5% I vs K: ARR 5,4 (2,8; 7,9%) e) 6,0–2,6–3,5% I vs K: ARÖ 2,5 under behandlingen	Låg andel maligna patienter 27 genomgick inte isotoptest Noggrann redovisning av riskfaktorerna
a) symtomatisk DVT (F) b) asymt DVT (FUT+F) c) blödningar (blodtransfusion postop) 30 d	a) 3,3–3,3%: b) 6,7–35,5%; ARR 28,8 (9,8; 47,9) c) 30–10% ARÖ 20 (0,9; 39,7)	Liten studie Kontrollgruppen är obehandlade högriskpatienter 3 pat bortföll efter randomiseringen

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 4 fortsättning

Författare, år	Design	Pat.population	Intervention
McLeod 2001 [63] Ingår i metaanalys eller översikt: [17,20,64]	RCT DB 10 centra i ett land Tidsperiod inte angiven	Elektiv öppen kolorektal kirurgi 51 år 45% kvinnor 35% malignitet Kontraindikationer mot heparin exkluderade	I Enoxaparin 40 mg x 1, start 2 t preop, max 10 d (428) K UFH 5 000 E x 2 Operationsdagen, därefter x 3, max 10 d (428) Blindad utvärderingskommitté för flebografi och blödningar
Moreno Gonzales 1996 [65]	RCT DB 8 centra Tid för studien inte angiven	Elektiv öppen bukkirurgi 69 år 47% kvinnor Kontraindikationer mot heparin exkluderade samt maligna och DVT inom 6 mån	I LMWH RO11 2 500 E x 1, start 2 t preop, 7 d (84) K UFH 5 000 E x 2 (82)
Nurmo- hamed 1995 [67] Ingår i metaanalys eller översikt: [17,20,64]	RCT DB 20 centra i 6 länder 1988–1990	Elektiv öppen kirurgi (buk, gyn, urol) 61 år 54% kvinnor 36% malignitet Kontraindikationer mot heparin exkluderade	I Enoxaparin 20 mg x 1, start 2 t preop, 10 d (718) K UFH 5 000 E x 3 (709)
Pezzuoli 1990 [70]	RCT DB 18 centra 1986–1988	Elektiv öppen kirurgi (buk, bäcken, thor) 59 år 52% kvinnor Kontraindikationer mot heparin exkluderade samt DVT inom 3 mån	I Nadroparin 3 750 E, 2 t preop och 12 t postop, sedan x 1, i 7 d (max 21) (2 247) K Placebo (2 251)

Effektmått/ Diagnosmetod	Resultat, I-K (95% KI)	Kommentarer
a) asymt DVT (F) b) blödningar (major) Uppföljningstiden inte specificerad	a) 9,4–9,4%: b) 2,8–1,6%; ARR 1,2 (–0,4; 2,8)	Mycket välgjord studie som är ovanlig i det att relativt unga patienter genomgick stora operationer, låg frekvens malignitet
a) asymt DVT (F) b) blödningar (major) Uppföljningstid inte specificerad	a) 0–0%; b) 0–6,1% ARR 6,1 (0,9; 11,3)	Lågriskpatienter
a) dödlighet (troligen under vårdtiden) b) symtomatisk DVT (F) c) symtomatisk/asymt VTE (FUT+F+PA+Sc) d) blödningar (major) Uppföljningstiden inte specificerad	a) 0,5–0,8%: ARR 0,3 (–0,6; 1,2) b) 0,3–0,4%: ARÖ 0,1 (–0,5; 0,8) c) 8,1–6,3%: ARÖ 1,7 (–1,0; 4,4) d) 1,5–2,5% ARR 1 (–0,5; 2,5)	44 patienter exkluderades efter randomiseringen
a) dödlighet b) dödande LE (O) c) blödningar (sårhematom) Uppföljningstiden inte specificerad, troligen vårdtiden	a) 0,36–0,80%; ARR 0,44 (–0,1; 0,8) b) 0,09–0,18 %: ARR 0,09 (–0,1; 0,3) c) 1,6–0,4% ARÖ 1,2 (–0,7; 1,8)	Stor studie med symtomatiska effektmått 26% av de under perioden opererade inkluderades i studien 88% av de avlidna obducerades

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 4 fortsättning

Författare, år	Design	Pat.population	Intervention
Reiertsen 1993 [73]	Play-the-winner studie Öppen 2 centra Tid för studien inte angiven	Elektiv öppen kirurgi (buk) 56 år 60% kvinnor Exklusionskriterier redovisas inte	I Enoxaparin 20 mg x 1, start 2 t preop, i 7–21 d (200) K Dextran 70, 500 ml x 1 dag 0, 1, 3 och 5 (127)
Wijg 1995 [82]	RCT DB, dubbel "dummy" 8 centra 1989–1992 Eg. två studier	Elektiv öppen bukkirurgi Ålder anges inte utöver >40 år för inklusion 48% kvinnor 66% malignitet i 1:a delen, 100% i 2:a Kontraindikationer mot heparin exkluderade	I Enoxaparin 20 mg x 1, start 2 t preop+placebo, i 10 d (128) K1 Placebo+dextran 70, 500 ml x 2 opdagen, samt 500 ml x 1 dag 1, 3 och 5 (134) II Enoxaprin 40 mg x 1, f.ö. samma (49) K2 Urval av matchade cancerpat ur K1 (39) Läkare och pat blindade
Wolf 1991 [84]	RCT öppen 120 centra i ett land 1989–1990	Elektiv allmän, ort, trauma, gyn och urol kirurgi 50 år 54% kvinnor Kontraindikationer mot heparin exkluderade	I Certoparin 3 000 E x 1, start 2 t preop, 10 d (5 765) K UFH 5 000 E x 3 (5 796) Utvärderarna blindade

Effektmått/ Diagnosmetod	Resultat, I-K (95% KI)	Kommentarer
"Losers" 30 d	17–25,2%; ARR 8,2 (–1,0; 17,4)	Svårvärderad studiedesign 1 DVT inträffade bland 327 patienter
Del I Asymt DVT dag 4–6 (F) Del II Asymt DVT dag 4–6 (F)	27–28%; ARR 1 (–9,8; 11,9) 12–38% ARR 26 (8,4; 44)	Studiens design ändrades efter interrimsanalys Prövarna var okunniga om att alla patienter i den senare delen fick enoxaparin som aktiv substans
Del I+II Dödlighet (30 d) 30 d	Del I+II 1,1–0,7%; ARÖ 0,4 (–1,7; 2,5)	
a) dödlighet (30 d) b) symtomatisk LE (PA+Sc) c) blodtransfusion	a) 0,35–0,53%; ARR 0,18 (–0,1; 0,4) b) 0,05–0,02%; ARÖ 0,03 c) 10,5–11,6% ARR 1,1 (0,0; 2,3)	Mkt stor studie men obduktionsfrekvensen endast 28% vilket leddes till att studien avbröts Endast 4 letala LE verifierade

Tabell 5 Profylax med heparinoider, warfarin m m vid allmänkirurgiska ingrepp.

Författare, år	Design	Pat.population	Intervention
Di Carlo 1999 [26]	RCT öppen 27 centra 1996–1997	Elektiv öppen cancerkirurgi (buk, thorax, gyn, urolog) 63 år 48% kvinnor Kontraindikationer mot heparin exkluderade samt DVT inom 6 mån	I Dermatansulfat 300 mg x 2 im, start 2 d preop, 300 mg x 1 från d 1 postop i 7 d (418) K UFH 5 000 E x 3 (424) Central blindad utvärdering av flebografier
Di Somma 1992 [27]	RCT DB 20 centra 1986–1988	Elektiv öppen bukkirurgi 61 år 44% kvinnor Kontraindikationer mot heparin exkluderade	I Defibrotide 400 mg x 2 iv, start 2 t preop, 10 d (648) K UFH 5 000 E x 2 (648)
Gallus 1993 [33]	RCT DB 4 centra i 2 länder 1986–1988	Elektiv öppen cancerkirurgi (buk, thorax) 65 år 37% kvinnor Kontraindikationer mot heparin exkluderade	I Danaparoid 750 E x 2, start 1–2 t preop, 10 d (241) K UFH 5 000 E x 2 (249) Ett center använde dessutom ECS till alla pat Läkare och patient blindade
Kosir 1998 [55]	RCT öppen 1996–1997	Elektiv öppen kirurgi (buk, bäcken, thorax, plastik, vissa kärl) 68 år 2% kvinnor 50% malignitet	I IPC, start preop, 2 d (68) K UFH 5 000 E x 2 start 1 t preop, i 2 d (68) Utvärderande personal och läkare blindade

Effektmått/ Diagnosmetod	Resultat, I-K (95% KI)	Kommentarer
a) dödlighet (30 d) b) prox DVT/klin LE (F, PA+Sc) c) asymt DVT (F) d) blödningar (major) 30 d	a) 1,7–2,1%; ARR 0,4 (–1,4; 2,3) b) 1,1–3,4%; ARR 2,2 (–0,3; 4,8) c) 15–22%; ARR 7,1 (0,4; 13,7) d) 3,3–2,8% ARÖ 0,5 (–1,8; 2,9)	Stort bortfall 321 (38%), de flesta pga bristfälliga eller icke utförda flebografier Säkerhetssiffror på alla behandlade Dermansulfat finns inte i Sverige
a) klin DVT/klin LE (F, PA+Sc) b) blödningar (sårhematom) Uppföljningstiden inte dokumenterad	a) 4,8–5,5%; ARR 0,7 (–1,8; 3,2) b) 2,8–6,5% ARR 3,7 (1,3; 6,1)	Bortfall 81/1 296 Relativt stor studie men dödlighet redovisas inte Defibrotide icke aktuellt läkemedel Artikeln skriven på italienska
a) dödlighet (30 d) b) symtomatisk LE (O) c) asymt DVT (FUT) d) blödningar (major) 30 d	a) 8,6–6,2%; ARÖ 2,3 (–2,2; 6,8) b) 0,4–0,4%; c) 7,9–11,2%; ARR 3,4 (–1,8; 8,6) d) 8,9–10,5% ARR 1,6 (–3,5; 6,7)	Bortfall 60 Säkerhetssiffror på alla behandlade Endast en patient flebograferades
a) symtomatisk DVT/LE (US, Sc, O) b) asymt DVT (US) 30 d	a) 1,5–2,9%; ARR 1,4 (–3,5; 6,4) b) 0–2,9%; ARR 2,9 (–1,1; 7,0)	Bortfall 24 under behandlingen Studiens huvudsyfte var undersökning av fibrinolysen Ultraljud gjordes preop samt postop dag 1, 7 och 30

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 5 fortsättning

Författare, år	Design	Pat.population	Intervention
Levine 1994 [59]	RCT DB 11 centra 1989–1992	Kemoterapi för bröstcancer 56 år Enbart kvinnor Ökad blödningsrisk exkluderades	I Lågdos warfarin, INR 1,3– 1,9 i 181 d (152) K Placebo, INR 1,3–1,9 (sk sham) i 161 d (159)
Prandoni 1992 [71]	RCT öppen 2 centra 1987–1989	Elektiv öppen kirurgi (buk, thorax) 59 år 48% kvinnor 45% malignitet Kontraindikationer mot heparin exkluderade samt preop verifierad DVT	I Dermatansulfat 100 mg x 1 im, start 2 t preop, i 7–21 d (155) K UFH 5000 E x 3 (159)
Tsimoyiannis 1996 [76]	RCT öppen 1993–1995 4 armar	Elektiv öppen kirurgi (buk, bäcken) Cirka 60 år 62% kvinnor 6,5 malignitet Kontraindikationer mot heparin exkluderade samt DVT inom 3 mån	I Daflon 500 mg x 1 per os (högre dos preop)+ enoxaparin 20 mg alt nadroparin 0,3 ml x 1, start 2 t preop, 10 d Högriskpat fick dubbla dosen av LMWH preop (688) K LMWH-behandling som ovan (684)

Effektmått/ Diagnosmetod	Resultat, I-K (95% KI)	Kommentarer
a) dödlighet (ca 6 mån) b) symtomatisk DVT/LE (diagnosmetod anges inte) c) blödningar (major) Uppföljning 199 resp 188 d	a) 69,6–75%; ARR 5,4 (–5,5; 16,3) b) 0,8–5,3%; ARR 4,5 (0,4; 8,6) c) 6,4–3,8% ARÖ 2,6 (–2,8; 8)	Bortfall 27 i varje grupp under behandlingen
a) dödlighet (30 d) b) asymt DVT (FUT+IPG+F) c) blödningar (major) 90 d	a) 1,3–1,9%; ARR 0,6 (–2,2; 3,4) b) 3,9–3,8%; c) 5,7–17,6% ARR 11,8 (4,9; 18,8)	Dermatansulfat finns inte tillgängligt i Sverige
a) symtomatisk DVT/LE (F+Sc) b) blödningar (sårhematom) 30 d	a) 0–1,3%; ARR 1,3 (0,5; 2,2) b) 2,5–2,9% ARR 0,4 (–1,3; 2,2)	Daflon är en fleboton flavonid Finns inte tillgänglig i Sverige

Tabell 6 Profylax med heparin och lågmolekylärt heparin vid gynekologiska ingrepp.

Författare, år	Design	Pat.population	Intervention
Borstad 1992 [14] Ingår i metaanalys eller översikt: [52]	RCT DB Tid för studien inte angiven	Elektiv gynekologisk kirurgi 57 år Enbart kvinnor Kontraindikationer mot heparin exkluderade liksom epiduralanestesi	I Dalteparin 2 500 E x 1, start 1 t preop, i 7 d (71) K UFH 5 000 E x 2, (70)
Clark-Pearson 1990 [21]	RCT öppen Tid för studien inte angiven Tre armar	Elektiv gynekologisk kirurgi för misstänkt malignitet 60 år Enbart kvinnor Kontraindikationer mot heparin exkluderade samt DVT senaste 3 mån	I UFH 5 000 E x 3, start 2 t preop, 7 d (104) II UFH 5 000 E x 3, vid intagning 1–3 d preop, 7 d (97) K Ingen trombosprofylax (103)
Urlep-Salinovic 1994 [77]	RCT öppen Tid för studien inte angiven	Elektiv gynekologisk kirurgi, >40 år eller malign sjuk 52 år Enbart kvinnor Kontraindikationer mot heparin exkluderade samt aktuell DVT	I UFH 5 000 E+0,5 mg DHE x 2, start 2 t preop, 10–14 d samt GCS i 3 d (245) K UFH 5 000 E x 2, start 2 t preop, 10–14 d samt GCS i 3 d (255)
von Tempelhoff 1997 [85]	RCT DB 1992–1996	Elektiv kirurgi för ovarialcancer följt av cytostatikakurer x 6 samt second look op 58 år Pat med pos IPG preop fick warfarin efter dag 7 postop	I Certoparin 3 000 E x 1, start 2 t preop, 7 d (28) K UFH 5 000 E x 3, start 2 t preop, 7 d (32)

Effektmått/ Diagnosmetod	Resultat, I-K (95% KI)	Kommentarer
a) dödlighet b) symtomatisk LE (PA+Sc) c) blödningar (major) 30 d	a) 2,8–0%; ARÖ 2,8 (–6,7; 10) b) 1,4–0% ARÖ 1,4 (–1,3; 4,1) c) 20–13% ARÖ 7 (–5,3; 19)	Bortfall 6 resp 5 efter randomiseringen Relativt liten studie
a) dödlighet b) symtomatisk DVT/LE (PA+Sc) c) asymt DVT (FUT+F) 30 d	a) 0–0–0%; b) 2–2–0%; (n s) c) 8,6–4,1–19,4%; I vs K: ARR 10,7 (–1,2; 20,2) II vs K: ARR 15,3 (–6,5; 24) II vs I: ARR 4,5, (–2,2; 11,2)	Bortfall 20 efter randomiseringen som inte kunde flebograferas
a) dödlighet b) sena klin DVT/LE (FUT+Sc) c) asymt DVT (FUT+Sc) d) blödningar (sårhematom) 60 d	a) 0–0%; b) 0,4–2%; ARR 1,6 (–0,3; 3,4) c) 9–10,2%; ARR 1,2 (–3,9; 6,4) d) 3,7–3,1%; ARÖ 0,6 (–2,6; 3,7)	Inget bortfall redovisat DHE inaktuellt vid trombosprofylax Diagnosmetoden icke optimal (isotopflebografi)
a) dödlighet i cancer b) asymt DVT d 0–7 (P+F) Total uppföljningstid 26,5 (8–41) mån	a) 21,4–37,5%; ARR 16,1 (–6,6; 38,7) b) 14,3–0%; ARÖ 14,3 (1,3; 27,2)	Liten men mkt noggrann studie Totalt fick 17 av 60 VTE under observationstiden

Tabell 7 Profylax vid urologiska ingrepp.

Författare, år	Design	Pat.population	Intervention
Bigg 1992 [12]	RCT öppen 1988–1989	Elektiva radikala prostatectomier med lymfkörtelutrymn Enbart malignitet 66 år	I UFH 5 000 E x 2 i 7 d, start 2 t preop+IPC perop +GCS postop (32) K IPC perop+GCS postop (36)
Chandhoke 1992 [18]	RCT öppen 1987–1990	Elektiva öppna urologiska operationer 98% malignitet 67 år 99% män	I Lågdos warfarin, start opdagen postop (53) K IPC (47)
Hansberry 1991 [43]	RCT öppen Tre armar 1986–1988	Elektiva öppna urologiska operationer 98% malignitet 63 år Enbart män Kontraindikationer mot heparin exkluderade samt pat på ASA och NSAID	I UFH 5 000 E+DHE 0,5 mg x 2 i 2 d, start 2 t preop (25) II IPC under 48 t (24) III GCS hela sjukhustiden (25)
Tomic 1994 [75]	RCT öppen 1986–1988	Elektiva lymfkörtelutrymn. Enbart ca prost 66 år	I UFH 5 000 E x 2 i 7 d, start 2 t preop (24) K Ingen profylax (24)
Söderdahl 1997 [74]	RCT öppen 1991–1994	Elektiva öppna urologiska operationer Andel malignitet inte specificerad 65 år Trol enbart män	I IPC, flerkammarsystem (47) K IPC, enkammarsystem (43) Blindad utvärderare

Effektmått/ Diagnosmetod	Resultat, I-K (95% KI)	Kommentarer
a) symtomatisk LE (PA+Sc) b) blodförlust (ml) c) lymfläckage >6 d Oklar uppföljningstid	a) 0–11%; ARR 11 (0,8; 21,4) b) 2 152–1 886 Δ 266 (ns) c) 37,5–11% ARÖ 26,5 (–6,7; 46,1)	Liten studie Randomiseringsmetoden inte adekvat Bortfall redovisas inte Biverkning av intresse
a) symtomatisk DVT/LE (F, PA+Sc) b) postop lymfocele Oklar uppföljningstid	a) 0–4%; ARR 4 (–1,5;10) b) 7,5–12,8% ARR 5,3 (–6,7; 17,1)	Liten studie Randomiseringsmetoden inte adekvat (slantsingling) Biverkning av intresse
a) symtomatisk LE (PA+Sc) b) asymt DVT (isotopmärkta trombocyter+F om pos) c) blödningar (major) Oklar uppföljningstid	a) 4–4–4% (n s) b) 8–12,5–20%; I vs III: ARR 12 (6,9; 30,9) II vs III: ARR 7,5 (–13; 28%) c) 0–4–0% (ns)	Liten studie DHE inaktuellt läkemedel Bortfall 4 pat som avbröt Inte väl validerad diagnosmetod
a) postop lymfocele b) dränagetid Oklar uppföljningstid	a) 100–5%; ARR 95 (84,7; 100) b) 3,2–5,3 d Δ 1,9	Liten studie Bortfall 5 pat/grupp som avbröt Obehandlad kontrollgrupp Biverkning av intresse
a) symtomatisk LE (Sc) b) asymt DVT (US) 6 mån uppföljningstid betr symtomatisk VTE	a) 0–2%; ARR 2 (–2; 6,3) b) 2–0% ARÖ 2 (–2,2; 6,8)	Liten studie Bortfall 11 pat

Tabell 8 Profylax med heparin och lågmolekylärt heparin vid thoraxkirurgiska ingrepp.

Författare, år	Design	Pat.population	Intervention
Azorin 1997 [6]	RCT öppen 22 centra 1992–1993	Elektiv lungcancerkirurgi 58 år 15% kvinnor Kontraindikationer mot heparin exkluderade samt DVT inom 6 mån, vikt <40 resp >110	I Nadroparin, dos 4 100 U x 1 (vikt 40–70), dos 6 150 U x 1 (vikt 71–110), start 12 t preop, 4 d (74) K Nadroparin 3 075 U x 1, start 1:a dagen postop, 4 d (74)
Beghi 1993 [8]	RCT öppen 1992	Elektiv hjärtkirurgi 95% koronarbypass 60 år 20% kvinnor Kontraindikationer mot heparin exkluderade samt preop sängläge >30 d	I Parnaparin 3 200 U x 1, start 1:a dagen postop, 4 d (20) K UFH 5 000 E x 3, start 1:a dagen postop, 4 d (19)
Goldhaber 1995 [40]	RCT DB 7 centra Tid för studien inte angiven	Elektiv hjärtkirurgi, enbart koronarby- pass 64 år 16% kvinnor Kontraindikationer mot heparin exkluderade liksom tidigare DVT och perifer artärsjd	I IPC vid sängläge (sekvens, helben)+GCS postop (172) K Enbart GCS (172) Behandling under hela sjukhusvistelsen Alla patienter fick 325 mg ASA dagligen
Ramos 1996 [72]	RCT öppen 1984–1994	Elektiv hjärtkirurgi, 85% koronarbypass 64 år 31% kvinnor Tidigare DVT exkluderade	I IPC (sekvens, helben)+ UFH 5 000 E x 2, start preop, 4–5 d (1 355) K UFH 5 000 E x 2, start preop, 4–5 d (1 196)

Effektmått/ Diagnosmetod	Resultat, I-K (95% KI)	Kommentarer
a) dödlighet b) asymt DVT (US+F) c) blödningar (major) Duplex efter 8 d Uppföljningstid inte specificerad	a) 2,7–0%; ARÖ 2,7 (–1,0; 6,4) b) 0–1,4%; ARR 1,4 (–1,3; 4,0) c) 8,1–2,7%; ARÖ 5,4 (–1,8; 12,6)	Diagnosmetod mindre tillförlitlig
a) asymt DVT (US) b) blödningar (major) Uppföljningstid inte specificerad	a) 0–0% b) 0–0%	Liten studie Diagnosmetod mindre tillförlitlig
a) dödlighet b) proximal DVT (US) resp symtomatisk LE (PA+Sc) c) asymt DVT (US) Duplex efter 5–6 d	a) 1,2–0%; ARÖ 1,2 (–0,5; 2,9) b) 3,0–3,6%; ARR 0,6 (–3,3; 4,4) resp 1,1–1,1%; c) 18,9–21,7% ARR 2,8 (–5,9; 11,5)	Diagnosmetod mindre tillförlitlig Bortfall 8 resp 6 som inte kunde Duplexundersökas 36 resp 3% hade avbrott i den profylaktiska behandlingen
Symtomatisk LE (PA+Sc) Uppföljningstid inte specificerad	1,5–4%; ARR 2,5 (1,2; 3,8)	Stor konsekutiv studie Bortfall 57 resp 178 av de randomiserade, detaljerade skäl anges inte Dödande lungembolier och dödlighet redovisas inte

Tabell 9 Profylax med heparin och lågmolekylärt heparin vid kärllirurgiska ingrepp.

Författare, år	Design	Pat.population	Intervention
Farkas 1993 [31] Ingår i metaanalys eller översikt: [20]	RCT öppen 1989–1991	Elektiv kärllirurgi (aortaaneurysm, aortobifemorala och femoropopliteala bypasser) 65 år 20% kvinnor Kontraindikationer mot heparin exkluderade	I Enoxaparin 20 mg cirka 6 t preop, sedan 40 mg x 1 postop (122) K UFH 5 000 E x 1 start cirka 6 t preop, 7500 E x 2 postop, (111) Utvärderare blindade
Killewich 1997 [51]	RCT öppen 2 centra 1994–1996	Elektiv aortakirurgi (aneurysm 75%, occlusiv sjd 25%) 64 år 29% kvinnor Kontraindikationer mot heparin exkluderade liksom tidigare DVT och malignitet	I UFH 5 000 E x 2 start cirka 2 t preop+GCS i 7 d (50) K Ingen aktiv trombosprofylax (50)

Effektmått/ Diagnosmetod	Resultat, I-K (95% KI)	Kommentarer
a) dödlighet b) asymt DVT (US+F) c) blödningar (major) d) arteriell patency (US) Ultraljud gjordes dag 7–10 postop 30 d uppföljningstid	a) 1,6–0%; ARÖ 1,6 (–0,6; 3,9) b) 8,2–3,6%; ARÖ 4,6 (–1,4; 10,6) c) 2,5–2,7% ARR 0,2 (–3,8; 4,3) d) 5,7–5,4% ARÖ 0,3 (–5,6; 6,2)	Alla pat fick 50 E heparin/kg iv peroperativt vid clamping Bortfall 10% Kontrollgruppen fick stor dos UFH
a) dödlighet b) symtomatisk LE (PA+Sc) c) asymt DVT (US) Ultraljud gjordes preop och dag 1, 3 och 7 postop Ingen uppföljning efter vårdtiden dokumenterad	a) 0–4%; ARR 4 (–1,4; 13,7) b) 0–2%; ARR 2 (–1,9; 5,9) c) 1–1%	Liten studie Alla pat fick 70 E heparin/kg iv peroperativt vid clamping Bortfall 12% före randomiseringen

Tabell 10 Profylax med lågmolekylärt heparin vid neurokirurgiska ingrepp inklusive metaanalys.

Författare, år	Design	Pat.population	Intervention
Agnelli 1998 [3] Ingår i metaanalys eller översikt: [47]	RCT DB 7 centra Tid för studien inte angiven	Elektiv neurokirurgi 85% kraniotomier 56 år 50% kvinnor Kontraindikationer mot heparin exkluderade liksom prepop påvisad DVT	I Enoxaparin 40 mg x 1, start 12–24 t postop, 8,7 d + GCS (153) K Placebo dito+GCS (154)
Dickinson 1998 [28]	RCT öppen Tre armar 20 månader Tid för studien inte angiven	Elektiv neurokirurgi 100% kraniotomier 50, 43 resp 49 år Andel kvinnor inte angiven Kontraindikationer mot heparin exkluderade	I IPC+Enoxaparin 30 mg x 2, start preop, 8 d+IPC (23) II Enoxaparin 30 mg x 2, start preop, 8 d (21) K IPC (22)
Elliott 1999 [30]	RCT öppen 21 center 1994–1996	Trauma (skallskador och/eller större skador, mest trafikolyckor) 31 år 33% kvinnor Skador på benen Kontraindicerade deltagande	I IPC plantart (62) K IPC helbens (62) Blindad utvärdering av ultraljud som gjordes dag 8

Effektmått/ Diagnosmetod	Resultat, I-K (95% KI)	Kommentarer
a) dödlighet b) symtomatisk DVT (F) resp symtomatisk LE (PA+Sc) c) asymt DVT (F) d) blödningar (major) Uppföljningstid 60 d	a) 3,3–3,9%; ARR 0,6 (–3,5; 4,8) b) 0,8–7%: ARR 6,2 (1,6; 10,9) resp 1,3–1,3%; c) 17–33% ARR 16 (5,3; 26) d) 2,6–2,6%	Central utvärdering av flebografier Bortfall 37 resp 55 som inte kunde flebograferas
a) dödlighet b) symtomatisk LE (PA+Sc) c) asymt DVT (US) d) blödningar (major) Uppföljningstid 30 d	a) 0–4,3–4,5% (ns) b) 0%; c) 17,4–4,3–13,6% I+II vs K: ARR 2,3 (ns) d) 13–8,7–0% I+II vs K: 11,4 vs 0% ARÖ 11,4% (2; 20,7)	Liten studie Anmärkningsvärd andel intrakraniella blödningar i grupperna som fått enoxaparin
Asymt DVT (US) Uppföljningstiden troligen 2 veckor	21–6,5% ARÖ 14,5 (2,7; 26,4)	Strikt protokoll Bortfall 13 resp 12 varav 5 resp 6 dödsfall, nästan alla pga svåra skallskador

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 10 fortsättning

Författare, år	Design	Pat.population	Intervention
lorio 2000 [47]	Metaanalys, metodik Yusuf Medline t o m 1999 Oklart om flera språk än engelska 4 studier	Elektiv neurokirurgi Ålder och andel kvinnor anges inte 4 RCT ingår från 1978–1998, 3 DB, den äldsta studien med UFH öppen	I Enoxaparin 20 resp 40 mg x 1 (2 studier), nadroparin 2 850 E x 1; start 12–24 t postop; UFH 5 000 E x 3 start preop (en studie) 7–10 d + GCS (2 LMWH-studier) (Max 511) K Placebo dito + GCS (2 studier) (Max 511) Läkare och patient blindade i de tre LMWH-studierna
Nurmo- hamed 1996 [68] Ingår i metaanalys eller översikt: [47]	RCT DB 4 centra Tid för studien inte angiven	Elektiv neurokirurgi 98% kraniotomier 52 år 46% kvinnor Kontraindikationer mot heparin exkluderade samt multipla intrakraniella aneurysm	I Nadroparin 2 850 U x 1, start 18–24 t postop, 10 d + GCS (241) K Placebo dito+GCS (244)

Effektmått/ Diagnosmetod	Resultat, I-K (95% KI)	Kommentarer
a) dödlighet b) proximal DVT (F, US+F; 2 studier) c) asymt DVT (F, FUT, US+F) d) blödningar (major) e) blödningar (alla) Uppföljningstid ?–56 d	a) 5,3–3,1%; ARÖ 2,2, OR 1,74 (0,94; 2,22) b) 6,2–12,5%; ARR 6,3, OR 0,48 (0,28; 0,83) c) 16,1–29,0%; ARR 12,9, OR 0,48 (0,35; 0,66) d) 2,3–1,4%; ARÖ 0,9, OR 1,72 (0,69; 4,27) e) 5,9–2,9%; ARÖ 3,0, OR 2,0 (1,12; 3,77)	Kriterierna för inklusion redovisas icke, inte heller för exklusion Dickinson 1998 (ovan) som fann flera blödningar efter LMWH är inte inkluderad UFH studien är äldst och innehåller totalt 110 pat
a) dödlighet b) proximal DVT (F) resp symtomatisk LE (PA+Sc) c) asymt DVT (F) d) blödningar (major) Uppföljningstid 56 d	a) 9,1–4,1%; ARÖ 5 (0,6; 9,4) b) 7,8–12,8%; ARR 5 (–1,4; 11,4) resp 1,3–1,3%; c) 18,7–26,3%; ARR 7,6 (–1,2; 16,3) d) 2,5–0,8% ARÖ 1,7 (–0,6; 3,9)	Central blindad styrgrupp som granskat dödsfallen i efterhand Man ansåg inte dödsfallen bero på biverkan av LMWH Bortfall 75/241 resp 65/244 som inte kunde flebograferas

Tabell 11 Incidens av VTE och profylax vid multitrauma.

Författare, år	Design	Pat.population	Intervention
Elliott 1999 [30]	RCT öppen 21 centra 1994–1996	Trauma (skallskador och/eller större skador, mest trafikolyckor) 31 år 33% kvinnor Skador på benen Kontraindicerade deltagande	I IPC plantart (62) K IPC helbens (62) Blindad utvärdering av ultraljud som gjordes dag 8
Geerts 1994 [37]	Incidensstudie 1989–1991	Multitrauma (skallskador 26%, ansikte/bål 37%, rygg 19%, ben 52%), Injury Severity score (ISS): 27 65% trafikolyckor 43 år 30% kvinnor	K Ingen medikamentell eller mekanisk trombosprofylax (349) Impedanspletysmografi+ flebografi
Geerts 1996 [38]	RCT DB 1992–1994	Multitraumapatienter utan tecken på intrakraniell blödning (skallskador 5%, ansikte/bål 38%, rygg 15%, ben 54%) ISS: 23 67% trafikolyckor 38 år 27% kvinnor	I Enoxaparin 30 mg x 2, start inom 36 t efter skadan, max 14 d (173) K UFH 5 000 E x 2 (171) 136 respektive 129 kunde flebograferas
Lohmann 2001 [61]	RCT öppen Två centra Tid för studien inte angiven	Trauma (operation för kotfraktur med spinal skada, i 45% även annan svår skada) 35 år 18% kvinnor	I Dalteparin 5 000 E x 1 (80) K UFH 7 500 E x 2 (86) Behandling hela vårdtiden Vid symtom på VTE gjordes flebografi eller lungskint

Effektmått/ Diagnosmetod	Resultat, I-K (95% KI)	Kommentarer
Asymt DVT (US) Uppföljningstiden troligen 2 veckor	21–6,5% ARÖ 14,5 (–2,7; 26,4)	Strikt protokoll Bortfall 13 resp 12 varav 5 resp 6 dödsfall, nästan alla pga svåra skallskador
a) dödlighet (O) b) proximal DVT (P+F) resp symtomatisk LE (Sc) c) asymt DVT (P+F)	a) 1% lungemboli b) 18% resp 5% c) 58%	Ålder, blodtransfusion, operation, fraktur av lår eller underben och ryggmärgsskada identifierades som oberoende riskfaktorer för VTE vid multivariatanalys
a) proximal DVT/LE (F+US+Sc) b) asymt DVT (F+US) c) blödning (major, egen definition)	a) 6,2–14,7%; ARR 8,5 (1,2; 15,8), RR reduktion 58% (12; 87) b) 31–44%; ARR 13 (1,6; 24,7), RR reduktion 30% (4; 50) c) 0,6–2,9% ARR 2,3 (–0,4; 5,1)	Mycket välgjord studie med hänsyn till svårigheterna
Symtomatisk VTE (F, Sc) Uppföljningstiden i median 49 dagar	14–7,5% ARR 6,5 (–2,9; 15,8)	Starkt samband mellan grad av förlamning och VTE Samtidig annan skada ökade också risken för VTE Artikeln skriven på tyska

Referenser

1. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy – III: Reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* 1994;308:235-46.
2. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double-blind randomized multicentre trial with venographic assessment. ENOXACAN Study Group. *Br J Surg* 1997;84:1099-103.
3. Agnelli G, Piovella F, Buoncristiani P, et al. Enoxaparin plus compression stockings compared with compression stockings alone in the prevention of venous thromboembolism after elective neurosurgery. *N Engl J Med* 1998;339:80-5.
4. Agu O, Hamilton G, Baker D. Graduated compression stockings in the prevention of venous thromboembolism. *Br J Surg* 1999;86:992-1004.
5. Amarigiri SV, Lees TA. Elastic compression stockings for the prevention of deep vein thrombosis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 2, 2001*. Oxford: Update Software.
6. Azorin JF, Regnard JF, Dahan M, Pansart M. [Efficacy and tolerability of fraxiparine in the prevention of thromboembolic complications in oncologic thoracic surgery]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 1997;46:341-7.
7. Baca I, Schneider B, Kohler T, et al. [Prevention of thromboembolism in minimal invasive interventions and brief inpatient treatment. Results of a multicenter, prospective, randomized, controlled study with a low molecular weight heparin]. *Chirurg* 1997;68:1275-80.
8. Beghi C, Fragnito C, Antonelli A, et al. Prevention of deep venous thrombosis by a new low molecular weight heparin (Fluxum) in cardiac surgery. *Int Angiol* 1993;12:383-6.
9. Bergqvist D, Burmark US, Flordal PA, et al. Low molecular weight heparin started before surgery as prophylaxis against deep vein thrombosis: 2500 versus 5000 XaI units in 2070 patients. *Br J Surg* 1995;82:496-501.
10. 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.
11. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002;346:975-80.
12. Bigg SW, Catalona WJ. Prophylactic mini-dose heparin in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. A prospective trial. *Urology* 1992;39:309-13.
13. Bjerkeset O, Larsen S, Reiertsen O. Evaluation of enoxaparin given before and after operation to prevent venous thromboembolism during digestive surgery: play-the-winner designed study. *World J Surg* 1997;21:584-8; discussion 8-9.

14. Borstad E, Urdal K, Handeland G, Abildgaard U. Comparison of low molecular weight heparin vs. unfractionated heparin in gynecological surgery. II: Reduced dose of low molecular weight heparin. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992;71:471-5.
15. Bostrom S, Holmgren E, Jonsson O, et al. Post-operative thromboembolism in neurosurgery. A study on the prophylactic effect of calf muscle stimulation plus dextran compared to low-dose heparin. *Acta Neurochir* 1986;80:83-9.
16. Bounameaux H, Huber O, Khabiri E, et al. Unexpectedly high rate of phlebographic deep venous thrombosis following elective general abdominal surgery among patients given prophylaxis with low-molecular-weight heparin. *Arch Surg* 1993;128:326-8.
17. Breddin HK. Low molecular weight heparins in the prevention of deep-vein thrombosis in general surgery. *Semin Thromb Hemost* 1999;25:83-9.
18. Chandhoke PS, Gooding GA, Narayan P. Prospective randomized trial of warfarin and intermittent pneumatic leg compression as prophylaxis for post-operative deep venous thrombosis in major urological surgery. *J Urol* 1992;147:1056-9.
19. Clagett GP, Reisch JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients. Results of meta-analysis. *Ann Surg* 1988;208:227-40.
20. Clagett GP, Anderson FA, Jr., Geerts W, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 1998;114:531S-60S.
21. Clark-Pearson DL, DeLong E, Synan IS, et al. A controlled trial of two low-dose heparin regimens for the prevention of postoperative deep vein thrombosis. *Obstet Gynecol* 1990;75:684-9.
22. Cohen AT, Skinner JA, Kakkar VV. Antiplatelet treatment for thromboprophylaxis: a step forward or backwards? *BMJ* 1994;309:1213-5.
23. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, Peto R. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. *N Engl J Med* 1988;318:1162-73.
24. Comerota AJ, Katz ML, White JV. Why does prophylaxis with external pneumatic compression for deep vein thrombosis fail? *Am J Surg* 1992;164:265-8.
25. Creperio G, Marabini M, Ciocia G, et al. [Evaluation of the effectiveness and safety of Fragmin (Kabi 2165) versus calcium heparin in the prevention of deep venous thrombosis in general surgery]. *Minerva Chir* 1990;45:1101-6.
26. Di Carlo V, Agnelli G, Prandoni P, et al. Dermatan sulphate for the prevention of postoperative venous thromboembolism in patients with cancer. DOS (Dermatan sulphate in Oncologic Surgery) Study Group. *Thromb Haemost* 1999;82:30-4.
27. Di Somma C, Canepa G, Gipponi M, Frascio M. [The postoperative prevention of deep venous thrombosis and pulmonary

- embolism with defibrotide versus heparin-calcium: a randomized clinical multicenter study of 1296 patients undergoing major abdominal surgery]. *Ann Ital Chir* 1992; 63:83-8.
28. Dickinson LD, Miller LD, Patel CP, Gupta SK. Enoxaparin increases the incidence of postoperative intracranial hemorrhage when initiated preoperatively for deep venous thrombosis prophylaxis in patients with brain tumors. *Neurosurgery* 1998;43:1074-81.
29. Egger B, Schmid SW, Naef M, et al. Efficacy and safety of weight-adapted nadroparin calcium vs. heparin sodium in prevention of clinically evident thromboembolic complications in 1,190 general surgical patients. *Dig Surg* 2000;17:602-9.
30. Elliott CG, Dudney TM, Egger M, et al. Calf-thigh sequential pneumatic compression compared with plantar venous pneumatic compression to prevent deep-vein thrombosis after non-lower extremity trauma. *J Trauma* 1999;47:25-32.
31. Farkas JC, Chapuis C, Combe S, et al. A randomised controlled trial of a low-molecular-weight heparin (Enoxaparin) to prevent deep-vein thrombosis in patients undergoing vascular surgery. *Eur J Vasc Surg* 1993;7:554-60.
32. Fenessy PA. Does electrical calf stimulation affect the incidence of post-operative deep vein thrombosis and pulmonary embolism? *Southern Health Care Network* 1998;(July).
33. Gallus A, Cade J, Ockelford P, et al. Organon (Org 10172) or heparin for preventing venous thrombosis after elective surgery for malignant disease? A double-blind, randomised, multicentre comparison. *ANZ-Organon Investigators' Group. Thromb Haemost* 1993;70:562-7.
34. Gallus AS. Prevention of post-operative deep leg vein thrombosis in patients with cancer. *Thromb Haemost* 1997;78:126-32.
35. Garcea D, Martuzzi F, Santelmo N, et al. Post-surgical deep vein thrombosis prevention: evaluation of the risk/benefit ratio of fractionated and unfractionated heparin. *Curr Med Res Opin* 1992;12: 572-83.
36. Gazzaniga GM, Angelini G, Pastorino G, et al. Enoxaparin in the prevention of deep venous thrombosis after major surgery: multicentric study. The Italian Study Group. *Int Surg* 1993; 78:271-5.
37. 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.
38. Geerts WH, Jay RM, Code KI, et al. A comparison of low-dose heparin with low-molecular-weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1996; 335:701-7.
39. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001;119:132S-75S.
40. Goldhaber SZ, Hirsch DR, MacDougall RC, et al. Prevention of venous thrombosis after coronary artery bypass surgery (a randomized trial comparing two mechanical prophylaxis strategies). *Am J Cardiol* 1995;76:993-6.

41. Haas S, Flosbach CW. Prevention of postoperative thromboembolism with Enoxaparin in general surgery: a German multicenter trial. *Semin Thromb Hemost* 1993;19:164-73.
42. Haas SK, Wolf H, Encke A, J. F. Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low molecular weight heparin – a double blind comparison of certoparin and unfractionated heparin. *Thromb Haemost* 1999;82:491; AB1548.
43. Hansberry KL, Thompson IM, Jr., Bauman J, et al. A prospective comparison of thromboembolic stockings, external sequential pneumatic compression stockings and heparin sodium/dihydroergotamine mesylate for the prevention of thromboembolic complications in urological surgery. *J Urol* 1991;145:1205-8.
44. Hartl P, Brucke P, Dienstl E, Vinazzer H. Prophylaxis of thromboembolism in general surgery: comparison between standard heparin and Fragmin. *Thromb Res* 1990;57:577-84.
45. Heilman L, von Tempelhoff GF, Kirkpatrick CJ, et al. Comparison of unfractionated versus low molecular weight heparin for deep vein thrombosis prophylaxis during breast and pelvic cancer surgery: efficacy, safety and follow-up. *Clin Appl Thromb/Haemost* 1998;4:268-73.
46. Hoffmann R, Largiader F. [Perioperative prevention of thromboembolism with standard heparin and low molecular weight heparin, evaluation of postoperative hemorrhage. A double-blind, prospective, randomized and mono-center study]. *Langenbecks Arch Chir* 1992;377:258-61.
47. Iorio A, Agnelli G. Low-molecular-weight and unfractionated heparin for prevention of venous thromboembolism in neurosurgery: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2000;160:2327-32.
48. Jørgensen LN, Wille-Jørgensen P, Hauch O. Prophylaxis of postoperative thromboembolism with low molecular weight heparins. *Br J Surg* 1993;80:689-704.
49. Kakkar VV, Cohen AT, Edmonson RA, et al. Low molecular weight versus standard heparin for prevention of venous thromboembolism after major abdominal surgery. The Thromboprophylaxis Collaborative Group. *Lancet* 1993;341:259-65.
50. Kakkar VV, Boeckl O, Boneu B, et al. Efficacy and safety of a low-molecular-weight heparin and standard unfractionated heparin for prophylaxis of postoperative venous thromboembolism: European multicenter trial. *World J Surg* 1997;21:2-8; discussion -9.
51. Killewich LA, Aswad MA, Sandager GP, et al. A randomized, prospective trial of deep venous thrombosis prophylaxis in aortic surgery. *Arch Surg* 1997;132:499-504.
52. Koch A, Bouges S, Ziegler S, et al. Low molecular weight heparin and unfractionated heparin in thrombosis prophylaxis after major surgical intervention: update of previous meta-analyses. *Br J Surg* 1997;84:750-9.
53. Koppenhagen K, Matthes M, Haring R. Prophylaxis of thromboembolism in elective abdominal surgery. Comparison of

- efficacy and safety of low molecular weight heparin and unfractionated heparin. *Münch Med Wschr* 1990;132:677-80.
54. Koppenhagen K, Adolf J, Matthes M, et al. Low molecular weight heparin and prevention of postoperative thrombosis in abdominal surgery. *Thromb Haemost* 1992;67:627-30.
55. Kosir MA, Schmittinger L, Barno-Winarski L, et al. Prospective double-arm study of fibrinolysis in surgical patients. *J Surg Res* 1998;74:96-101.
56. Lausen I, Jensen R, Jørgensen LN, et al. Incidence and prevention of deep venous thrombosis occurring late after general surgery: randomised controlled study of prolonged thromboprophylaxis. *Eur J Surg* 1998;164:657-63.
57. Leizorovicz A, Haugh MC, Chapuis FR, et al. Low molecular weight heparin in prevention of perioperative thrombosis. *BMJ* 1992;305:913-20.
58. Leizorovicz A, Picolet H, Peyrieux JC, Boissel JP. Prevention of perioperative deep vein thrombosis in general surgery: a multicentre double blind study comparing two doses of Logiparin and standard heparin. H.B.P.M. Research Group. *Br J Surg* 1991;78:412-6.
59. Levine M, Hirsh J, Gent M, et al. Double-blind randomised trial of a very-low-dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. *Lancet* 1994;343:886-9.
60. Ljungstrom KG. Deep-vein thrombosis after major non-cardiovascular thoracic surgery. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;19:161-4.
61. Lohmann U, Glaser E, Braun BE, Botel U. [Prevention of thromboembolism in spinal fractures with spinal cord injuries. Standard heparin versus low-molecular-weight heparin in acute paraplegia]. *Zentralbl Chir* 2001;126:385-90.
62. Marassi A, Balzano G, Mari G, et al. Prevention of postoperative deep vein thrombosis in cancer patients. A randomized trial with low molecular weight heparin (CY 216). *Int Surg* 1993;78:166-70.
63. McLeod RS, Geerts WH, Sniderman KW, et al. Subcutaneous heparin versus low-molecular-weight heparin as thromboprophylaxis in patients undergoing colorectal surgery: results of the canadian colorectal DVT prophylaxis trial: a randomized, double-blind trial. *Ann Surg* 2001;233:438-44.
64. Mismetti P, Laporte S, Darmon JY, et al. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. *Br J Surg* 2001;88:913-30.
65. Moreno Gonzalez E, Fontcuberta J, de la Llama F. Prophylaxis of thromboembolic disease with RO-11 (ROVI), during abdominal surgery. EMRO1 (Grupo Fstudio Multicentrico RO-11). *Hepatogastroenterology* 1996;43:744-7.
66. Nurmohamed MT, Rosendaal FR, Buller HR, et al. Low-molecular-weight heparin versus standard heparin in general and orthopaedic surgery: a meta-analysis. *Lancet* 1992;340:152-6.
67. Nurmohamed MT, Verhaeghe R, Haas S, et al. A comparative trial of a low molecular weight heparin (enoxaparin)

- versus standard heparin for the prophylaxis of postoperative deep vein thrombosis in general surgery. *Am J Surg* 1995;169:567-71.
68. Nurmohamed MT, van Riel AM, Henkens CM, et al. Low molecular weight heparin and compression stockings in the prevention of venous thromboembolism in neurosurgery. *Thromb Haemost* 1996;75:233-8.
69. Palmer AJ, Schramm W, Kirchhof B, Bergemann R. Low molecular weight heparin and unfractionated heparin for prevention of thrombo-embolism in general surgery: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Haemostasis* 1997;27:65-74.
70. Pezzuoli G, Neri Serneri GG, Settembrini PG, et al. Effectiveness and safety of the low-molecular-weight heparin CY 216 in the prevention of fatal pulmonary embolism and thromboembolic death in general surgery. A multicentre, double-blind, randomized, controlled clinical trial versus placebo (STEP). STEP Study Group. *Haemostasis* 1990;20:193-204.
71. Prandoni P, Meduri F, Cuppini S, et al. Dermatan sulphate: a safe approach to prevention of postoperative deep vein thrombosis. *Br J Surg* 1992;79:505-9.
72. Ramos R, Salem BI, De Pawlikowski MP, et al. The efficacy of pneumatic compression stockings in the prevention of pulmonary embolism after cardiac surgery. *Chest* 1996;109:82-5.
73. Reiertsen O, Larsen S, Storkson R, et al. Safety of enoxaparin and dextran-70 in the prevention of venous thromboembolism in digestive surgery. A play-the-winner-designed study. *Scand J Gastroenterol* 1993;28:1015-20.
74. Soderdahl DW, Henderson SR, Hansberry KL. A comparison of intermittent pneumatic compression of the calf and whole leg in preventing deep venous thrombosis in urological surgery. *J Urol* 1997;157:1774-6.
75. Tomic R, Granfors T, Sjodin JG, Ohberg L. Lymph leakage after staging pelvic lymphadenectomy for prostatic carcinoma with and without heparin prophylaxis. *Scand J Urol Nephrol* 1994;28:273-5.
76. Tsimoyiannis EC, Floras G, Antoniou N, et al. Low-molecular-weight heparins and Daflon for prevention of postoperative thromboembolism. *World J Surg* 1996;20:968-71; discussion 72.
77. Urlep-Salinovic V, Jelatancev B, Gorisek B. Low doses of heparin and heparin dihydergot in postoperative thromboprophylaxis in gynaecological patients. *Thromb Haemost* 1994;72:16-20.
78. Vanek VW. Meta-analysis of effectiveness of intermittent pneumatic compression devices with a comparison of thigh-high to knee-high sleeves. *Am Surg* 1998;64:1050-8.
79. Warwick D, Bannister GC, Glew D, et al. Perioperative low-molecular-weight heparin. Is it effective and safe. *J Bone Joint Surg Br* 1995;77:715-9.
80. Wells PS, Lensing AW, Hirsh J. Graduated compression stockings in the prevention of postoperative venous thromboembolism. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 1994;154:67-72.

81. Velmahos GC, Kern J, Chan L, et al. Prevention of venous thromboembolism after injury. In: Evidence report/ Technology assessment No. 22 ed. Agency of Healthcare Research and Quality, 2000: vol 2001.
82. Wiig JN, Solhaug JH, Bilberg T, et al. Prophylaxis of venographically diagnosed deep vein thrombosis in gastrointestinal surgery. Multicentre trials 20 mg and 40 mg enoxaparin versus dextran. *Eur J Surg* 1995;161:663-8.
83. Wille-Jørgensen P, Lausen I, Nannestad Jørgensen L. Is there a need for long-term thromboprophylaxis following general surgery? *Haemostasis* 1993;23 Suppl 1: 10-4.
84. Wolf H, Encke A, Haas S, Welzel D. Comparison of the efficacy and safety of Sandoz low molecular weight heparin and unfractionated heparin: interim analysis of a multicenter trial. *Semin Thromb Hemost* 1991;17:343-6.
85. von Tempelhoff GF, Dietrich M, Niemann F, et al. Blood coagulation and thrombosis in patients with ovarian malignancy. *Thromb Haemost* 1997;77:456-61.
86. von Tempelhoff GF, Harenberg J, Niemann F, et al. Effect of low molecular weight heparin (Certoparin) versus unfractionated heparin on cancer survival following breast and pelvic cancer surgery: A prospective randomized double-blind trial. *Int J Oncol* 2000;16:815-24.