

2.6 Profylax vid andra medicinska tillstånd

Slutsatser*

- Varken lågmolekylärt heparin eller heparin minskar dödligheten hos internmedicinska patienter (3).
- Heparin minskar inte risken för dödlig lungemboli (2).
- Underlaget är bristfälligt för att värdera om lågmolekylärt heparin eller heparin förebygger icke-dödande lungemboli (4).
- Underlaget är bristfälligt för att värdera om lågmolekylärt heparin eller heparin förebygger symtomatisk djup ventrombos (4).
- Lågmolekylärt heparin och heparin förebygger asymtomatisk VTE (1).
- Vid profylax med lågmolekylärt heparin eller heparin är resultaten förenliga med såväl ingen ökad risk för allvarlig blödning såväl som en viss ökad risk (3).
- Risken för allvarlig blödning är lägre med lågmolekylärt heparin än heparin (3).

Inledning

Patienter utan hjärtinfarkt eller stroke som läggs in på medicinska avdelningar har en måttligt hög risk för venös tromboembolism (VTE).

* 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.

De diagnosgrupper som studerats mest har varit hjärtsvikt, kronisk obstruktiv lungsjukdom och infektioner. Frekvensen asymtomatisk djup ventrombos (DVT) diagnostiserad med fibrinogenupptagstest (FUT) eller flebografi hos patienter utan profylax har varit 16 procent [4,7, 24] och obduktionsverifierad dödlig lungemboli (LE) påträffades hos 2,5 procent av 200 patienter som följdes upp prospektivt utan profylax [3].

Metod för litteraturgenomgång

Databaserna Medline och Embase från 1966 användes för att göra en systematisk genomgång. De funna artiklarna och referenslistor till motsvarande artiklar granskades av två oberoende granskare och konsensus uppnåddes för urval av de artiklar som ligger till grund för våra slutsatser.

Vi krävde att de utvalda artiklarna skulle vara randomiserade kontrollerade studier. Primära effektmått utgjordes av dödlighet, objektiv verifierad DVT (med FUT, flebografi, ultraljud, pletysmografi, termografi eller obduktion) eller lungemboli (med skintigrafi, pulmonalisangiografi, datortomografi eller obduktion), och allvarliga blödningskomplikationer.

Resultat

Reduktion av dödlighet vid jämförelse med ingen profylax eller placebo

Två studier har jämfört dödligheten vid profylax med ofraktionerat heparin (UFH) jämfört med ingen behandling [12,13]. I den ena studien var allokeringen inte dold och där fann man att inlagda immobiliserade medicinpatienter hade lägre dödlighet med UFH (7,8 procent mot 10,9 procent utan behandling) (OR 0,62; 95 procents KI 0,48 till 0,99) [13]. Den öppna allokeringen innebar att det var möjligt för inläggande doktor att styra patienten till behandlingsgrupp.

I den andra, som var en stor svensk studie på äldre inlagda patienter med infektionssjukdomar, fann man ingen skillnad i dödlighet mellan UFH-

gruppen (5,3 procent) och gruppen utan behandling (5,6 procent) (OR 0,93; 0,79 till 1,09) [12]. I denna studie var det inte heller någon skillnad i dödligheten under uppföljningstiden för patienter med malign sjukdom mellan de två behandlingsgrupperna.

Fyra studier har jämfört lågmolekylärt heparin (LMWH) med placebo utan att kunna påvisa någon skillnad i dödlighet [5,9,11,24].

Profylax mot lungemboli

I sex RCT har risken för symtomatisk lungemboli studerats. Av dessa har två studier (omfattande 11 793 personer) jämfört UFH-behandling [4,12] och fyra studier (omfattande 4 067 personer) jämfört LMWH-behandling [5,9,11,24] med placebo eller ingen behandling. Patienterna som studerades var över 40 år, immobiliserade och inlagda på intensivvårdsavdelning, internmedicinsk- eller infektionsklinik.

Ingen enskild studie visade någon skillnad mellan gruppen med och utan aktiv behandling. I den största studien, omfattande mer än 10 000 patienter, med UFH-behandling under 21 dagar var effektmåttet lungemboli vid obduktion på de som dog inom sex veckor [12]. Vid tre veckors uppföljning var det färre som dött av lungemboli i UFH-gruppen, men vid sex veckors uppföljning, som var den planerade uppföljningstiden, var det inte längre någon skillnad mellan grupperna.

Frekvensen av venös trombos som inte bekräftats med obduktion är inte medtagen i analysen då diagnosen i denna studie inte säkert var objektivt bekräftad och då utvärderaren kände till vilken behandling som givits. I studieprotokollet skriver man att ingen större vikt kommer att fästas vid detta effektmått (Gårdlund, personligt meddelande 2001).

I en metaanalys finner man minskad risk för symtomatisk lungemboli vid behandling med UFH eller LMWH, jämfört med placebo eller ingen behandling [22]. Denna metaanalys inkluderar lungembolierna som inte verifierats med obduktion i Gårdlunds studie. Dessutom ingår i metaanalysen en studie med historiska kontroller [18] och från en annan studie inkluderades lungembolier i kontrollgruppen som inträffat efter

uppföljningstidens slut [4]. Resultaten från denna metaanalys kan därför inte ligga till grund för slutsatser om effekten på lungembolirisken med UFH- eller LMWH-profylax.

Profylax mot DVT

I två studier har man jämfört UFH med ingen behandling på patienter med hjärtsvikt eller nedre luftvägsinfektion och hos IVA-vårdade med avseende på att förebygga asymtomatisk DVT [4,7]. I den ena studien minskade risken för asymtomatisk DVT från 26 procent utan behandling till 4 procent med UFH (OR 0,12; 0,03 till 0,56, NNT=5) [4]. I den andra studien var risken för asymtomatisk DVT 18,8 procent utan UFH jämfört med 9,7 procent med UFH (OR 0,47; 0,28 till 1,01) [7]. I en annan studie registrerades obduktionsverifierad DVT hos 0,2 procent i UFH-gruppen och 0,1 procent i gruppen utan UFH [12]. Ingen av dessa studier angav frekvensen symtomatisk DVT.

Alla tre studierna som värderat LMWH mot placebo [9,11,24] avseende profylax av asymtomatisk DVT har visat mindre risk med LMWH. I en studie fann man dock ingen mindre risk i gruppen som fick låg dos LMWH [24]. Symtomatisk DVT redovisas bara i en studie där frekvensen var samma i de tre olika grupperna, 1,0 procent vid den högre LMWH-dosen, 2,0 procent vid den lägre dosen och 1,4 procent med placebo [24].

Risk för allvarlig blödning

Ingen enskild studie visade skillnad avseende blödning mellan grupperna med och utan aktiv behandling. Allvarlig blödning inträffade hos 0–0,3 procent av UFH-behandlade jämfört med 0–0,1 procent utan UFH [4,7,12]. Vid behandling med LMWH inträffade allvarlig blödning, i de fyra studier där detta var registrerat, hos 0,1–5,6 procent med LMWH jämfört med 0,2–2,7 procent med placebo [5,9,11,24].

Jämförelse mellan heparin och lågmolekylärt heparin

En metaanalys inkluderade nio studier, omfattande 4 669 personer, som jämfört låg dos UFH med LMWH hos personer med medicinska sjukdomar utan att man fann någon skillnad i dödlighet mellan UFH (3,3 procent) och LMWH (3,6 procent) (OR 1,07; 0,79 till 1,45) [22]. I de sju studierna (omfattande 4 033 personer) som studerat symptomatisk lungemboli var det ingen skillnad i frekvensen mellan UFH (0,6 procent) och LMWH (0,3 procent) (OR 0,74; 0,29 till 1,88).

I de åtta studierna (omfattande 4 085 personer) som studerat symptomatisk eller asymtomatisk venös trombos fann man ingen skillnad i frekvensen mellan UFH (2,4 procent) och LMWH (2,0 procent) (OR 0,83; 0,56 till 1,24). I de sju studierna (omfattande 4 469 personer) som studerat allvarlig blödning var risken ökad med UFH (1,2 procent) jämfört med LMWH (0,4 procent) (OR 0,48; 0,23 till 1,00).

Ingen enskild studie visade någon skillnad i dödlighet, risk för DVT, lungemboli eller allvarlig blödning.

Efter metaanalysen har en RCT redovisats (publicerad endast som abstrakt och där det inte framgår om utvärdering skett utan kännedom om behandling) omfattande 877 personer med stroke eller allvarlig hjärt- eller lungsjukdom, där UFH jämförts med LMWH [17]. I denna studie fann man att, hos de 630 med utvärderingsbar flebografi (75 procent av LMWH-gruppen och 69 procent av UFH-gruppen), var risken för död eller asymtomatisk VTE signifikant minskade från 22 procent med UFH till 16 procent med LMWH (OR 0,65; 0,43 till 0,97). När alla randomiserade patienter inkluderades var risken för asymtomatisk VTE eller död 12 procent med LMWH mot 15 procent med UFH (OR 0,73; 0,49 till 1,08). Risken för allvarlig blödning var 0,5 procent med LMWH mot 0,2 procent med UFH.

Profylax med trombocythämmare

Elva studier omfattande 814 medicinska patienter med hög risk för VTE inkluderades i en metaanalys [1]. Studierna var små och omfattade

28–127 patienter. Trombocythämmarna gavs under 8 veckor i genomsnitt och de medel som användes var ASA (600–1 500 mg), dipyridamol, ticlopidin, dazoxiben, sulphinpyrazone och GR32191B. Risken för asymtomatisk DVT, som söktes systematiskt i åtta studier omfattande 527 medicinpatienter med hög risk för VTE, minskade från 22,9 procent utan trombocythämmare till 14,9 procent hos gruppen med trombocythämmare (OR 0,59; 0,38 till 0,92, NNT=13). Risken för lungemboli, som studerades i nio studier omfattande 555 patienter, var 1,1 procent med trombocythämmare och 2,9 procent utan (OR 0,38; 0,10 till 1,45). Ingen allvarlig blödning inträffade i de tre studierna som rapporterade detta effektmått. Denna metaanalys har utsatts för stark kritik avseende metodologin [8].

Efter metaanalysen har en placebokontrollerad RCT (HOT-studien) studerat effekten av 75 mg ASA hos 18 790 personer som behandlats polikliniskt för hypertoni [14]. Under uppföljningstiden som i medeltal var 3,8 år inträffade 0,03 procent dödliga lungembolier i vardera gruppen, och dödlig blödning hos 0,9 procent med placebo mot 0,7 procent med ASA. Icke-fatal VTE var inget planerat effektmått utan data är hämtade från rapporter om ”adverse events”, vilket betyder att det finns risk för underrapportering samt att objektivt bekräftande av diagnosen inte är säkerställt och därmed risk för överrapportering. Då behandlingen inte var känd bör detta påverka båda grupperna i samma grad.

Symtomatisk DVT drabbade 0,5 procent med ASA mot 0,6 procent utan, och lungemboli 0,2 procent respektive 0,3 procent. Risken för allvarlig blödning var större med ASA (1,4 procent) än placebo (0,7 procent) (OR 1,84; 1,37 till 2,47, NNH=143). Risken för allvarlig hjärt- och kärlhändelse var minskad med ASA (3,4 procent) jämfört med placebo (3,9 procent) (OR 0,85; 0,73 till 0,99).

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

I = (intervention) inom parentes antalet randomiserade

K = (kontroll) inom parentes antalet randomiserade

O = obduktion

P = pletysmografi

PA = pulmonalisangiografi

Sc = skintigrafi

Sp = spiral-DT

T = termografi

US = ultraljud

Tabell 1 Profylax med heparin jämfört med placebo eller ingen farmakologisk profylax vid icke-kirurgisk vård.

Författare, år	Design	Pat.population	Intervention
Belch 1981 [4]	RCT	Hjärtsvikt, nedre luftvägsinfektion 40–80 år (medelålder 66 år) 31% kvinnor Exkluderade: Immobiliserad 2 d före intagning, blödningsbenägenhet	I UFH 5 000 IE sc x 3 inom 12 t till mobiliserad (50) K Ingen behandling (50) Utvärderare blindad
Cade 1982 [7]	RCT, DB	1) IVA-vårdade (119) 2) medicinavdelning och hjärtintensiv- avdelning (131) >40 år (medelålder 60 år) 26% kvinnor Exkluderade: Blödningsbenägenhet	I UFH 5 000 IE sc x 2 inom 24 tim 10 d eller till mobiliserad K dito placebo

Effektmått/ Diagnosmetod	Resultat, I-K (95% KI)	Kommentarer
Asymtomatisk DVT (FUT) Uppföljning 14 d eller till utskrivning (medeltid 9 d)	I 2 (4%) K 13 (26%) ARR 22 NNT 5 OR 0,12 (0,03; 0,56)	Allokering inte beskriven
Asymtomatisk DVT (FUT)	1) I 13% K 29% ARR 16 p<0,05 2) I 2% K 0% ns	Antalet personer i respektive behandlingsgrupp anges inte. Antalet med asymtomatisk DVT anges inte, bara frekvensen

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 1 fortsättning

Författare, år	Design	Pat.population	Intervention
Gårdlund 1996 [12]	RCT Sverige Multicenter (6) 1988–1991	<p>Infektionssjukdomar, immobiliserade >54 år (medel 75 år) Könsfördelning framgår inte</p> <p>Exkluderade (28%): Ak-behandling, Behov av heparin Blödningsbenägenhet Dialys Leversvikt HIV Terminalt sjuk</p>	<p>I UFH 5 000 IE sc x 2 Startades i genomsnitt 9 t efter intagning. Till utskrivning eller max 21 d (medelbehandlingstid 8 d) (5 776). 12% av interventionsgruppen ville inte delta</p> <p>K Ingen behandling (5 917)</p> <p>Öppen studie men utvärdering av obduktionsresultat blindat</p> <p>För icke-fatal LE och VTE rapporterades detta vid utskrivning hos överlevande men ingen större vikt ska fästas vid detta pga att studien var öppen, enligt protokollet dvs öppen utvärdering. Diagnoskriterier inte angivna för icke-fatala diagnoser</p>
Halkin 1982 [13]	RCT 1979	<p>Akut inlagda, immobiliserade medicinpatienter >40 år cirka 45% kvinnor</p> <p>Exkluderade: IVA-vårdade Magsår Njursvikt Svår hypertoni Stroke Blödningsbenägenhet</p>	<p>I UFH 5 000 IE sc x 2 inom 12 tim till utskrivning eller mobiliserad (669)</p> <p>K Ingen behandling (689)</p> <p>Öppen studie</p>

Effektmått/ Diagnosmetod	Resultat, I-K (95% KI)	Kommentarer
Primärt: a) obduktionsverifierad LE, stor nog att åtminstone bidra till dödsorsak	a) I 15 (0,30%) K 16 (0,27%) OR 1,09 (0,5; 2,2)	Informerat samtycke begärt efter randomisering (12% ville inte delta)
Sekundärt: b) fatal och icke-fatal LE (O)	b) I 33 (0,65%) K 26 (0,44%) OR 1,48 (0,9; 2,5)	Icke fatal LE och VTE var inget effektmått som var bestämt i förväg. Risk för underrapportering och då studien öppen risk för skillnad mellan behandlingsgrupper.
c) asymtomatisk DVT (O)	c) I 11 (0,2%) K 8 (0,1%)	Dessutom inget krav att diagnoser var objektivt bekräftade
d) allvarlig blödning, (O)	d) I 14 (0,3%) K 6 (0,1%)	
Inte planerat effektmått: e) dödlighet		
f) icke-fatal LE	e) I 304 (5,3%) K 333 (5,6%) OR 0,93 (0,79; 1,09)	Dödlig LE var signifikant lägre vid 3 v med I men vid 6 v var det ingen skillnad mot K
g) icke-fatal VTE		
h) fatal- och icke-fatal LE		
21 dagar efter utskrivning (medelvårdtid 7 d i båda grupper) max 60 d	f) I 29 (0,57%) K 58 (0,98%) OR 0,58 (0,37; 0,91)	Obduktionsfrekvens: I 194 (64%) K 189 (57%)
	g) I 70 (1,4%) K 116 (2,0%) OR 0,70 (0,52; 0,94)	
	h) I 44 (0,9%) K 74 (1,3%) OR 0,61 (0,42; 0,88)	
Total dödlighet under vårdtid. Vårdtiden hade samma fördelning i båda grupper: 27% <3 d, 46% 4–8 d, 21% 9–14 d	I 52 (7,8%) K 75 (10,9%) ARR 3,1 NNT 32 OR 0,62 (0,48; 0,99)	Randomisering enligt journalnummer (jämnt eller ojämnt). Detta ger möjlighet för inskrivande doktor att styra patient till grupp. Biverkningar redovisas inte Total dödlighet inte specifikt men kliniskt relevant

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 1 fortsättning

Författare, år	Design	Pat.population	Intervention
Ibarra-Perez 1988 [18]	RCT	Akut intagna lungsjuka immobiliserade >2 d medicinpatienter >40 år cirka 49% kvinnor Exkluderade: Tidigare VTE Nyligt opererad Skallskada Blödningsbenägenhet	I1 UFH 5 000 IE sc x 2 (39) I2 Kompressionsstrumpor (typ inte angivet) (39) I3 Elastiska bindor (33) I4 ASA 500 mg x 2 (35) All behandling till mobiliserad K Fysisk aktivitet och massage (46) Öppen studie. 29 exkluderades pga utskrivning

Effektmaß/ Diagnosmetod	Resultat, I-K (95% KI)	Kommentarer
Asymtomatisk DVT (FUT, bekräftad med F)	<p>I1 1 (2,6%) ARR 23,4 OR 0,07 (0,009; 0,60)</p> <p>I2 0 (0%) ARR 26 p<0,0003</p> <p>I3 4 (12%) ARR 14 OR 0,39 (0,11; 1,34)</p> <p>I4 2 (5,7%) ARR 18,3 OR 0,17 (0,36; 0,83)</p> <p>K 12 (26%)</p>	<p>Ingen randomisering till kontrollgruppen, som inkluderas först, därefter randomisering mellan olika behandlingar</p> <p>Allokering inte beskriven</p> <p>11 av 19 DVT proximala Gastrointestinal blödning I1 4 och I4 2</p>

Tabell 2 Profylax med lågmolekylärt heparin jämfört med placebo eller ingen farmakologisk profylax vid icke-kirurgiska tillstånd.

Författare, år	Design	Pat.population	Intervention
Bergmann Opublicerat resultat Sammanfattat i letter Lancet 1996 [5]	RCT, DB Multicenter (39) Internationell (4 länder)	Inlagda medicinklinik senaste 24 t före inklusion Oförmögna att gå själva >40 år (medel 76 år) Kvinnor 60% Exkluderade: Behov av trombos Förebyggande behandling (t ex tidigare hjärtinfarkt) Svår hypertoni Blödningsbenägenhet Opererad senaste månaden 7% av inlagda inkluderades	I Nadroparin 7 500 IE sc dagligen till utskrivning eller max 21 d (1 230) K Placebo samma tid (1 244) Obduktionsfrekvens: I 63 (51%) K 60 (47%)
Dahan 1986 [9]	RCT, DB 1983–1984	Icke-opererade, drygt 30% immobiliserade Inklusionskriterier inte närmare specificerade >65 år 38% kvinnor Exkluderade: Terapi eller behov av AVK eller trombocyt- hämmare Blödningsbenägenhet	I LMWH (Pharmuka 10 169) 60 mg sc dagligen, start inom 10 t, 10 d (135) K Placebo (135) Läkare, patient och utvärderare blindade

Effektmått/ Diagnosmetod	Resultat, I-K (95% KI)	Kommentarer
a) primärt: totaldödlighet under vårdtid, max 21 dagar	a) I 124 (10,1%) K 128 (10,3%)	Studien var planerad för 3 000 i vardera behandlingsgrupp med planerad interimanalys efter 2 000 inkluderade. Avbröts i förtid av styrkommittén vid denna analys. Då var 2 472 inkluderade
b) lungemboli vid obduktion (% av obducerade)	b) I 10 (15,9%) K 17 (28,3%) OR 0,59 (0,27; 1,30)	
c) venös trombos vid obduktion (% av obducerade)	c) I 9 (14,3%) K 11 (18,3%)	
d) kliniskt misstänkt + dokumenterad VTE (F)	d) I 11+19=30 (2,4%) K 12+21=33 (2,7%)	
e) allvarlig blödning	e) I 1 (0,08%) K 3 (0,2%)	
a) dödlighet	a) I 6 (4,4%) K 6 (4,4%)	7 exkluderade (I 3, K 4) orsak specificerad. Dessa ingår i resultatredovisningen
b) dödlig lungemboli (O)	b) I 1 (0,1%) K 3 (0,2%) ARR 0,1 OR 0,33 (0,03; 3,2)	
c) asymtomatisk DVT (FUT)	c) I 4 (3%) K 12 (8,9%) ARR 5,9 NNT 17 OR 0,31 (0,10; 0,99)	
d) allvarlig blödning Till utskrivning eller 10 d	d) I 1 (0,7%) K 2 (1,5%)	

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 2 fortsättning

Författare, år	Design	Pat.population	Intervention
Fraisse 1998 [11]	RCT, DB Multicenter (34) Frankrike 1992–1995	Akut kroniskt obstruktiv lungsjukdom med mekanisk ventilation 40–80 år cirka 21% kvinnor Exkluderade: Nylig VTE Svår njursvikt Okontrollerad hypertoni Blödningsbenägenhet	I Nadroparin 3 800 IE (45–70 kg), 5 700 IE (70–110 kg) sc x 1 (108) Utvärderade (84) K Placebo (113) Utvärderade (85) Behandlingstid: start inom 24 t tills mekanisk ventilation avslutad, max 22 d 2 uteslöts (en i vardera grupp) pga utebliven behandling Exkluderades om mekanisk ventilation avslutad inom 48 t

Effektmått/ Diagnosmetod	Resultat, I-K (95% KI)	Kommentarer
a) död	a) I 8	
b) symtomatisk LE (DT, PA)	K 8	
c) asymtomatisk DVT (US) varje vecka samt F för bekräftande och vid studietidens slut)	b) I 0 K 0	
d) asymtomatisk proximal DVT	c) I 13 (15,5%) K 24 (28,2%) ARR 12,7	
e) allvarlig blödning (i förhållande till alla 221 behandlade)	OR 0,47 (0,22; 0,99)	
Medeluppföljningstid 12 d 24% gjorde ingen F	d) I 3 (3,6%) K 7 (8,2%) ARR 4,6 OR 0,41 (0,10; 1,65)	
	e) I 6 (5,6%) K 3 (2,7%) ARÖ 2,9 OR 2,16 (0,55; 8,85)	

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 2 fortsättning

Författare, år	Design	Pat.population	Intervention
Samama 1999 [24]	RCT, DB Multicenter (60) Internationell (9 länder) 1996–1998	Immobiliserade högst 3 d, intagna på medicinklinik med minst 6 d förväntad vårdtid med specifi- cerade diagnoser: medel-svår hjärtsvikt, akut lungsvikt, akut infektion, akut episod av inflammatorisk tarmsjukdom, akut reumatisk sjukdom. De senare 3 tillstånden dessutom ytterligare riskfaktor för DVT >40 år (medel 73 år) 50% kvinnor Exkluderade: Stroke Kreatinin >150 Blödningsbenägenhet HIV Okontrollerad hypertoni Magsår Nyopererad (3 mån)	I1 Enoxaparin 40 mg (367) I2 Enoxaparin 20 mg (364) sc x 1 dagligen K Placebo (371) Behandling inom 24 t från randomisering Duration: 6–14 d på sjukhus (medeltid 7 d) Uppföljningstid 110 d

Effektmått/ Diagnosmetod	Resultat, I-K (95% KI)	Kommentarer
a) total dödlighet	a) I1 41 (11%)	Drygt 20% i varje grupp utvärderades inte med F (patient eller doktor ville inte, F gick inte utföra). Alla jämförelser är mellan I1 och K
b) död lungemboli	I2 51 (15%)	
c) LE d 1–14	K 50 (14%)	
d) symtomatisk DVT d 1–14	OR 0,83 (0,56; 1,21)	
e) asymtomatisk VTE d 1–14	b) I1 2 (0,7%) I2 1 (0,4%)	
f) asymtomatisk VTE d 1–110	K 1 (0,4%)	
g) asymtomatisk proximala DVT d 1–14	c) I1 0 I2 1 (0,4%) K 3 (1,0%)	
h) allvarlig blödning	d) I1 3 (1,0%) I2 6 (2,0%) K 4 (1,4%)	
F eller US en gång av båda benen d 6–14		
Vid symtom på DVT: F eller US	e) I1 16 (5,5%) I2 43 (15%) K 43 (14,9%) ARR 9,4 NNT 11 OR 0,33 (0,18; 0,60)	
Vid symtom på LE: Sc, PA, Sp, O	f) I1 19 (6,5%) I2 46 (16%) K 45 (15,6%) ARR 9,1 NNT 11 OR 0,38 (0,21; 0,66)	
	g) I1 5 (1,7%) I2 13 (4,5%) K 14 (4,9%) OR 0,34 (0,12; 0,96)	
	h) I1 6 (1,7%) en död I2 1 (0,3%) K 4 (1,1%)	

Tabell 3 Metaanalys över studier som jämfört heparin eller lågmolekylärt heparin med placebo eller ingen behandling vid icke-kirurgiska tillstånd.

Författare, år	Design	Pat.population	Intervention
Mismetti 2000 [22] Frankrike	Metaanalys 7 RCT Belch 1981 [4] Cade 1982 [7] Dahan 1986 [9] Ibarra-Perez 1988 [18] Bergmann 1996 [5] Gårdlund 1996 [12] Fraisse 1998 [11]	Internmedicinska: lunginflammation, infektion, kroniskt obstruktiv lungsjukdom, hjärtsvikt m m Exkluderade: Hjärtinfarkt Stroke Kön, ålder inte specificerat	I UFH 5 000 IE sc x 2–3 (4 studier med 12 112 patienter) eller LMWH Nadroparin 3 075–6 150 IE Enoxaparin 6 300 IE (3 studier med 2 983 patienter) K Placebo eller ingen behandling Behandlingstid 5–21 d eller till utskrivning 4 studier dubbelblinda 3 öppna
	Metod: Mantel- Haenszel, Cochrane, Peto Sökning: Medline Current Contents Läkemedels- industrin Referenslistor		

Effektmått/ Diagnosmetod	Resultat, I-K (95% KI)	Kommentarer
a) dödlighet upp till 3 mån (14 658)	Interventionsgruppen a) 447/7 249 (6,2%)	<p>Halkin 1982 exkluderad pga inte dold allokering. Kvar blev 7. Togs med i sensitivitetsanalys varvid OR för dödlighet 0,92 (0,82; 1,03). Enda effektmått i den studien var dödlighet. Heterogenitetstest var inte signifikant för någon jämförelse. Om endast de 4 dubbelblinda studierna togs med i analysen blev resultat ungefär desamma. Signifikant sänkt risk för asymtomatisk DVT och symtomatisk LE, icke-signifikant ökad blödningsrisk och ingen skillnad i dödlighet. I studier där UFH jämfördes med LMWH var det ingen skillnad i a–c men signifikant färre allvarliga blödningar OR 0,48 (0,23; 1,00). Heterogenitetstest ingen skillnad för något effektmått. Tveksamt om det är rätt att ta med Gårdlunds LE som inte obducerades</p>
b) symtomatisk LE (Sc, Obd) (14 843)	b) 44/7 338 (0,6%)	
c) asymtomatisk DVT (FUT, F, US) (845)	c) 35/453 (7,7%)	
d) allvarlig blödning (12 603)	d) 25/6 262 (0,4%)	
b–d vid slutet av behandlingsperioden	Kontrollgruppen a) 484/7 409 (6,5%) b) 99/7 505 (1,3%) c) 76/392 (19%) d) 12/6 341 (0,2%)	
	OR	
	a) 0,95 (0,84; 1,07)	
	b) 0,48 (0,34; 0,68)	
	c) 0,44 (0,29; 0,64)	
	d) 1,87 (0,94; 3,75)	

Tabell 4 Metaanalys över studier som jämfört heparin med lågmolekylärt heparin vid icke-kirurgiska tillstånd.

Författare, år	Design	Pat.population	Intervention
Mismetti 2000 [22] Frankrike	Metaanalys 9 RCT Poniewierski 1988 [23] Harenberg 1990 [15] Manciet 1990 [21] Aquino 1990 [2] Forette 1995 [10] Harenberg 1996 [17] Bergmann 1996 [16] Lechler 1996 [20] Kleber 1998 [19]	Internmedicinska: lunginflammation, infektion, kroniskt obstruktiv lungsjukdom, hjärtsvikt m m Exkluderade: Hjärtinfarkt Stroke Kön, ålder inte specificerat	LMWH: Nadroparin 3 075–7 500 IE Enoxaparin 20–40 mg Dalteparin 2 500 IE UFH 10 000–15 000 IE/d Behandlingstid 7–90 d 6 studier dubbelblinda 3 öppna
	Metod: Mantel-Haenszel, Cochrane, Peto Sökning: Medline Current Contents Läkemedels- industrin Referenslistor		

Effektmått/ Diagnosmetod	Resultat, I-K (95% KI)	Kommentarer
a) dödlighet upp till 3 mån	LMWH a) 84/2 343 (3,6%)	Resultaten var jämförbara om bara de dubbelt blinda studierna togs med i analysen bortsett från att blödningsrisken inte längre var signifikant ökad i UFH gruppen:
b) klinisk LE (Sc, O)	b) 7/2 037 (0,3%)	
c) asymtomatisk DVT (FUT, F, US)	c) 42/2 057 (2,0%)	
d) allvarlig blödning	d) 10/2 243 (0,4%)	
b–d vid slutet av behandlingsperioden	UFH a) 76/2 326 (3,3%) b) 12/1 996 (0,6%) c) 49/2 028 (2,4%) d) 27/2 226 (1,2%)	OR
	OR a) 1,07 (0,79; 1,45) b) 0,74 (0,29; 1,88) c) 0,83 (0,56; 1,24) d) 0,48 (0,23; 1,00)	a) 1,26 (0,82; 1,93) b) 0,76 (0,27; 2,19) c) 0,87 (0,49; 1,59) d) 0,51 (0,23; 1,12)

Tabell 5 Profylax med heparin jämfört med lågmolekylärt heparin vid icke-kirurgiska tillstånd.

Författare, år	Design	Pat.population	Intervention
Aquino 1990 [2]	RCT Öppen studie Frankrike	Inlagd på geriatrisk-avdelning, flesta immobiliserade, 10% cancer >70 år (medel 84 år) 80% kvinnor	I LMWH (nadroparin) 7 500 IE sc x 1, 10 d (49) K UFH 7 500 IE sc x 2 (över 60 kg) 5 000 IE sc x 2 (<60 kg) 10 d (50) Allokering inte beskriven
Bergmann 1996b [6]	RCT, DB multicenter 1991–03—1992–12 Ekvivalensstudie (max 7% skillnad mellan grupper i risk för DVT)	Akut medicinsk sjukdom, immobiliserad <4 d >65 (medel 83) år 72% kvinnor Exkluderade: Svår hypertoni Blödningsbenägenhet Indikation för AVK, ASA, NSAID	I Enoxaparin 20 mg sc x 2, 10 d (217) K UFH 5 000 IE sc x 2, 10 d (225)

Effektmått/ Diagnosmetod	Resultat, I-K (95% KI)	Kommentarer
a) dödlighet b) asymtomatisk DVT (US, F) eller symtomatisk LE (Sc) c) allvarlig blödning	a) I 1 (2%) K 2 (4%) b) I 1 (2%) K 1 (2%) Ingen LE c) I 0 K 2 (4%)	Syfte: studera tolerans
a) dödlighet b) symtomatisk LE (Sc, PA, O) c) asymtomatisk DVT (FUT dagligen i 10 d) d) allvarlig blödning 10 dagars uppföljning	a) I 7 (3,2%) K 8 (3,6%) b) I 1 (0,5%) K 0 c) I 9 (4,1%) K 10 (4,6%) 7 symtomatiska DVT inte specificerat på grupp d) I 2 (0,9%) K 4 (1,8%) p-värde för max 7% skillnad =0,0005 max 4% skillnad =0,03	Bortfall från FUT I 9, K 7. Studien var dimensionerad för 224 patienter per grupp men avbröts i förtid då fibrinogen för I slutade marknadsföras

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 5 fortsättning

Författare, år	Design	Pat.population	Intervention
Forette 1995 [10]	RCT Öppen studie Multicenter (35) Frankrike	Inlagd på medicin- avdelning (planerad tid minst 4 v), immobiliserade, >70 år (medel 83 år) 75% kvinnor	I LMWH (nadroparin) 3 075 IE sc x 1, 28 d (146) K UFH 7 500 IE sc x 2 (≥70 kg), 5 000 IE sc x 2 (<70 kg) 28 d (149)
Harenberg 1990 [15]	RCT, DB	Inlagd medicinklinik med förväntat sängläge en vecka 40–80 (medel 66) år 55% kvinnor Exkluderade: Svår hypertoni Lever- eller njursvikt Blödningsbenägenhet Trombocythämmare Indikation för AVK	I LMWH (Sandoz, inte angivet vilket) 1 500 APTT enheter (=700 anti-faktor Xa-aktivitet) (84) K UFH 5000 IE sc x 3 10 d (82) 34 som behandlades <7 d exkluderades vid utvärdering (framgår inte om predefinierat)

Effektmått/ Diagnosmetod	Resultat, I-K (95% KI)	Kommentarer
a) dödlighet b) symtomatisk LE c) symtomatisk DVT (US, F) d) asymtomatisk DVT (US, F) e) allvarlig blödning	a) I 6 (4,1%) K 7 (4,7%) b) I 0 K 1 (0,7%) c) I 0 K 1 (0,7%) d) I 3 (2,1%) K 3 (2,0%) e) I 0 K 4 (2,7%)	Syfte: studera tolerans
a) dödlighet b) symtomatisk DVT (F) c) misstänkt asymtomatisk DVT (P och US gjordes dag 1, 3, 7, 10) Diagnos bekräftades med F d) blödningar, hematom 10 dagars uppföljning	a) I 3 (3,6%) K 1 (1,2%) b) I 1 (1,2%) K 0 c) I 2 (2,4%) K 4 (4,8%) d) I 0 K 1	Liten studie där endast en säker DVT påträffades plus 6 misstänkta. Mismetti inkluderar dessa misstänkta DVT i sin metaanalys

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 5 fortsättning

Författare, år	Design	Pat.population	Intervention
Harenberg 1996 [16]	RCT, DB Multicenter (10) Tyskland Ekvivalens- studie	Inlagd medicinklinik med förväntat sängläge minst 10 d och ytterligare riskfaktor för DVT 50–80 (medel 70) år 55% kvinnor Exkluderade: Svår hypertoni Lever- eller njursvikt Blödningsbenägenhet Trombocythämmare AK-behandling Septikemi	I Nadroparin 36 mg 10 d (810) efter exklusion, interimanalys gjord på 726 K UFH 5 000 IE sc x 3, 10 d (780) efter exklusion, interimanalys gjord på 710 Exkluderade efter randomisering: I 173 (18%), 6 fick DVT K 140 (21%), 15 fick DVT
Harenberg Abstrakt 1999 [17]	RCT Multicenter (64) Tyskland Ekvivalens- studie Max 4% skillnad	Allvarlig hjärt- eller lungsjukdom eller stroke	I Enoxaparin 40 mg sc x 1 (438) Utvärderade (327; 75%) K UFH 5 000 IE sc x 3 (439) Utvärderade (303; 69%) Bortfall från utvärdering pga F kunde inte göras eller bedömas
Kleber Abstrakt 1998 [19]	RCT, Öppen Multicenter (64) Tyskland Ekvivalens- studie Max 4% skillnad	Allvarlig hjärt- eller lungsjukdom	I Enoxaparin 40 mg sc x 1, 8–12 d (239) K UFH 5 000 IE sc x 3, 8–12 d (212) Utvärderare blindad

Effektmått/ Diagnosmetod	Resultat, I-K (95% KI)	Kommentarer
a) dödlighet b) asymtomatisk VTE (US, F) eller LE (Sc, PA om skint inte visade hög sannolikhet) 8–11 d efter inklusion c) allvarlig blödning, hematom 10 dagars uppföljning Inte uppföljda då studien avbröts vid interim- analysen: I 84 (10%) K 70 (9%)	a) I 23 (3,2%) K 9 (1,3%) ARÖ 1,9 OR 2,55 (1,17; 5,55) b) I 6 (0,83%) K 4 (0,56%) c) I 5 (0,7%) K 4 (0,6%)	947 (32%) inkluderades inte oftast av organisa- toriska skäl. Cirka 20% exkluderade efter randomisering (orsak specificerad). Studien avbröts vid planerade interimanalys (700 i vardera grupp) då ekvivalens kunde visas 3 misstänkta lungembolier i vardera grupp (dessa är troligen inkluderade i Mismettis metaanalys)
a) asymtomatisk DVT (F) eller död Endast utvärderade med i analysen b) allvarlig blödning Alla med i analysen	a) I 51 (15,6%) K 67 (22,1%) OR 0,65 (0,43; 0,97) b) I 2 (0,5%) K 1 (0,2%)	Intention to treat analys inte redovisad för DVT. Räknar man på alla randomiserade blir I 11,6% K 15,3% (OR 0,73; 0,49; 1,08). Endast kort abstrakt där det inte går bedöma om utvärderare blindad
a) symtomatisk DVT (F) eller symtomatisk LE (Sc, PA, O) b) blödning	a) I 20 (8,4%) K 22 (10,4) p=0,015 för max 4% skillnad b) I 1,5% K 3,6%	Bortfall 14 totalt

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 5 fortsättning

Författare, år	Design	Pat.population	Intervention
Lechler 1996 [20]	RCT, DB Multicenter (26) Tyskland Österrike 1991–1993 Ekvivalens- studie Max 4% skillnad	Immobiliserade minst halva dagen i 7 d plus minst en riskfaktor (>60 år, malignitet, övervikt, tidigare trombos, svår hjärtsvikt, benpares, svår infektion) Cirka 70% hade hjärt- kärlsjukdom, drygt 10% malignitet >18 år (medelålder 74 år) 60% kvinnor	I Enoxaparin 40 mg sc x 1, 7 d (477) Utvärderade (442) K UFH 5 000 IE sc x 3, 7 d (482) Utvärderade (443) Behandling påbörjades inom 24 t
Manciet 1990 [21]	RCT, DB Multicenter (9) Frankrike	Äldre immobiliserade Ålder och könsfördelning inte angivet	I LMWH (nadroparin) 7 500 IE sc x 1, 3 mån (129) K UFH 5 000 IE sc x 2, 3 mån (127) Uppföljningstid 90 d

Effektmått/ Diagnosmetod	Resultat, I-K (95% KI)	Kommentarer
a) dödlighet	a) I 7 (1,5%)	
b) symtomatisk LE (Sc, PA, O)	K 11 (2,3%) OR 0,63 (0,24; 1,65)	
c) VTE		
d) asymtomatisk DVT (US, verifierad med F) efter 7 d	b) I 0 K 4 p 0,062	
e) allvarlig blödning	c) I 1 (0,2%) K 6 (1,4%) OR 0,17 (0,02; 1,39)	
	d) I 1 (0,2%) K 4 (0,9%) OR 0,17 (0,02; 1,38) Ekvivalenstest p<0,001	
	e) I 2 (0,4%) K 9 (1,9%) varav 2 dödliga OR 0,22 (0,05; 1,03)	
a) dödlighet	a) I 8 (6%)	Tidig withdrawal I 19, K 39
b) asymtomatisk DVT (US, P, F)	K 8 (6%)	
c) allvarlig blödning	b) I 0 K 1 (0,8%)	
	c) I 1 (0,8%) K 4 (3,1%)	

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 5 fortsättning

Författare, år	Design	Pat.population	Intervention
Poniewierski 1988 [23]	RCT, DB	100 intagna medicinpatienter med hög risk för DVT, flesta med malign sjukdom eller tidigare VTE, och 100 med lägre risk för DVT, flesta med hjärtinfarkt eller kranskärslsjukdom 40–80 (medel 66) år 55% kvinnor Exkluderade: Svår hypertoni Lever eller njursvikt Blödningsbenägenhet Trombocythämmare Indikation för AVK	I LMWH (dalteparin) 2 500 IE sc x 1, 7–10 d (100) K UFH 5 000 IE sc x 2, 7–10 d (100) 50 från vardera sjukdomsgrupp randomiserades till vardera behandlingsgrupp Patient, läkare, utvärderare blindade

Effektått/ Diagnosmetod	Resultat, I-K (95% KI)	Kommentarer
a) dödlighet	a) I 1 (1,0%) K 0	4 i vardera grupp följdes inte upp. Mismetti använder inte DVT-data i metaanalysen
b) symtomatisk LE	b) I 0, K 0	
c) asymtomatisk DVT (T)	c) I 0, K 0	
d) blödningar	d) I 0, K 0	
10 dagars uppföljning		

Tabell 6 Profylax med ASA vid icke-kirurgiska tillstånd.

Författare, år	Design	Pat.population	Intervention
Antiplatelet Trialists' Collaboration 1994 [1]	Metaanalys 9 studier på icke-kirurgiska patienter Studier som fanns tillgängliga mars 1990	Högrisk medicin-patienter	Endast placebokontrollerade studier LE (9 studier) I Trombocythämmare (275) K Placebo (280) DVT (8 studier) I Trombocythämmare (262) K Placebo (266) Behandlingstid: 1–78 veckor
Hansson HOT-studien 1998 [14] VTE-data inte tidigare publicerade	RCT (DB) Multicenter Internationell (26)	Hypertoniker 50–80 år (medelålder 62 år) 47% kvinnor Inklusion 1992–1994	I ASA 75 mg (9 399) K Placebo (9 391) 71 051 patientår

Effektmått/ Diagnosmetod	Resultat, I-K (95% KI)	Kommentarer
Trombos söktes systematiskt, prospektivt med flebografi eller FUT LE diagnosmetod oklar a) LE b) asymtomatisk DVT c) allvarlig blödning	a) I 3 (1,1%) K 8 (2,9%) OR 0,38 (0,10; 1,45) b) I 39 (14,9%) K 61 (22,9%) OR 0,59 (0,38; 0,92) c) endast i 3 studier finns detta rapporterat och de rapporterade inga allvarliga blödningar	Flera små (patientantalet 28–127), studier med olika trombocythämmare eller kombinationer av trombocythämmare; ASA (600–1 500 mg), dipyridamol, ticlopidin, dazoxiben, sulphinpyrazone, GR32191B Metodologin i denna studie kritiserad
a) dödlighet b) dödlig lungemboli c) symtomatisk LE d) symtomatisk DVT e) allvarlig hjärt-kärlhändelse f) dödlig blödning g) allvarlig blödning h) allvarlig mag-tarmblödning 3,8 år medeluppföljningstid	a) I 284 (8,0%) K 305 (8,6%) OR 0,93 (0,79; 1,09) b) I 3 (0,03%) K 3 (0,03%) c) I 20 (0,21%) K 25 (0,27%) OR 0,80 (0,44; 1,4) d) I 49 (0,52%) K 52 (0,55%) e) I 315 (3,4%) K 368 (3,9%) OR 0,85 (0,73; 0,99) f) I 7 (0,074%) K 8 (0,085%) g) I 129 (1,4%) K 70 (0,7%) OR 1,84 (1,37; 2,47) h) I 72 (0,77%) K 32 (0,34%) OR 2,26 (1,49; 3,43)	DVT och LE inget planerat effektmått. Post hoc analys av det som rapporterats som adverse events. Diagnoskriterier går inte få fram. De 6 dödliga LE ingår i allvarliga hjärt-kärlhändelser. Ofullständig uppföljning (enbart uppföljning av huvud-effektmått) för I (245) K (246)

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. Aquino JB, Gambier A, Ducros J. Prevention of thromboembolic accidents in elderly subjects with Fraxiparine. In: Bounameaux H, Samama MM, W. TCJ, editors. Fraxiparine, 2nd international symposium. Recent pharmacological and clinical data. Stuttgart, New York: Schattauer; 1990. p. 51-4.
3. Baglin TP, White K, Charles A. Fatal pulmonary embolism in hospitalised medical patients. *J Clin Pathol* 1997;50: 609-10.
4. Belch JJ, Lowe GD, Ward AG, et al. Prevention of deep vein thrombosis in medical patients by low-dose heparin. *Scott Med J* 1981;26:115-7.
5. Bergmann JF, Caulin C. Heparin prophylaxis in bedridden patients. *Lancet* 1996;348:205-6.
6. Bergmann JF, Neuhart E. A multicenter randomized double-blind study of enoxaparin compared with unfractionated heparin in the prevention of venous thromboembolic disease in elderly inpatients bedridden for an acute medical illness. The Enoxaparin in Medicine Study Group. *Thromb Haemost* 1996;76:529-34.
7. Cade JF. High risk of the critically ill for venous thromboembolism. *Crit Care Med* 1982;10:448-50.
8. Cohen AT, Skinner JA, Kakkar VV. Antiplatelet treatment for thromboprophylaxis: a step forward or backwards? *BMJ* 1994;309:1213-5.
9. Dahan R, Houlbert D, Caulin C, et al. Prevention of deep vein thrombosis in elderly medical in-patients by a low molecular weight heparin: a randomized double-blind trial. *Haemostasis* 1986;16: 159-64.
10. Forette B, Wolmark Y. [Calcium nadroparin in the prevention of thromboembolic disease in elderly subjects. Study of tolerance]. *Presse Med* 1995;24:567-71.
11. Fraisse E, Holzapfel L, Coulaud JM, et al. Efficacy and safety of calcium Nadroparin (Fraxiparine) in the prevention of deep vein thrombosis during acute phase of chronic obstructive pulmonary disease. Data provided by Sanofi Winthrop. Submitted for publication 1998.
12. Gardlund B. Randomised, controlled trial of low-dose heparin for prevention of fatal pulmonary embolism in patients with infectious diseases. The Heparin Prophylaxis Study Group. *Lancet* 1996;347: 1357-61.
13. Halkin H, Goldberg J, Modan M, Modan B. Reduction of mortality in general medical in-patients by low-dose heparin prophylaxis. *Ann Intern Med* 1982;96:561-5.
14. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension

- Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998;351: 1755-62.
15. Harenberg J, Kallenbach B, Martin U, et al. Randomized controlled study of heparin and low molecular weight heparin for prevention of deep-vein thrombosis in medical patients. *Thromb Res* 1990;59: 639-50.
16. Harenberg J, Roebruck P, Heene DL. Subcutaneous low-molecular-weight heparin versus standard heparin and the prevention of thromboembolism in medical inpatients. The Heparin Study in Internal Medicine Group. *Haemostasis* 1996;26: 127-39.
17. Harenberg J, Schomaker U, Flosbach CW. Enoxaparin is superior to unfractionated heparin in the prevention of thromboembolic events in medical patients at increased thromboembolic risk. *Blood* 1999;94:339a.
18. Ibarra-Perez C, Lau-Cortes E, Colmenero-Zubiate S, et al. Prevalence and prevention of deep venous thrombosis of the lower extremities in high-risk pulmonary patients. *Angiology* 1988;39:505-13.
19. Kleber FX, Witt C, Flosbach CW, et al. PRINCE study group. Study to compare the efficacy and safety of the LMWH enoxaparin and standard heparin in the prevention of thromboembolic events in medical patients with cardiopulmonary diseases. *Ann Hematol* 1998;76:P261.
20. Lechler E, Schramm W, Flosbach CW. The venous thrombotic risk in non-surgical patients: epidemiological data and efficacy/safety profile of a low-molecular-weight heparin (enoxaparin). The Prime Study Group. *Haemostasis* 1996;26:49-56.
21. Manciet G, Vergnes C, Vaissié JJ, Boisseau MR. Étude de l'efficacité et de la tolérance de Fraxiparine administrée au long cours chez le sujet âgé: étude randomisée en double insu (APTE). In: Bounameaux H, Samama MM, W. TCJ, editors. Stuttgart, New York: Schattauer; 1990. p. 55-9.
22. Mismetti P, Laporte-Simitsidis S, Tardy B, et al. Prevention of venous thromboembolism in internal medicine with unfractionated or low-molecular-weight heparins: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Thromb Haemost* 2000;83:14-9.
23. Poniewierski M, Barthels M, Kuhn M, Poliwoda H. [Effectiveness of low molecular weight heparin (Fragmin) in the prevention of thromboembolism in internal medicine patients. A randomized double-blind study]. *Med Klin* 1988;83:241-5, 78.
24. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:793-800.