

2.1 Trombosprofylaktiska metoder – en översikt

Avsikten med detta avsnitt är att kortfattat redovisa de metoder som är tillgängliga eller av andra skäl intressanta. En översiktlig sammanställning framgår av Tabell 1.

Allmänna metoder

Dessa har egentligen inte utvärderats i randomiserade studier, vilket dessutom torde vara svårt att utföra, därför att metoderna har så pass allmänt gynnsamma effekter. Det rör sig om ”god sjukvård” och att optimera det allmänna omhändertagandet av patienter. Med ett historiskt perspektiv innebär exempelvis ”tidig mobilisering” helt olika tidsaspekter år 2000 jämfört med år 1900! Infektionsprofylax har inte studerats ur ett trombosprofylaktiskt perspektiv. Det har emellertid visat sig att postoperativa infektioner efter kolonkirurgi ökar trombosrisken högst påtagligt, vilket är skälet till att infektionsprofylax har tagits med som en metod i det allmänna omhändertagandet av patienten [189, 190].

Specifika metoder

Som framgår av Tabell 1 kan de specifika metoderna indelas i mekaniska och farmakologiska, och självfallet kan man tänka sig olika former av kombinationer. Studier av kombinationsprofylax är emellertid hitintills få jämfört med studier av enskilda metoder.

Mekaniska metoder

Den gemensamma målsättningen för olika så kallade mekaniska metoder är att stimulera den venösa tömningen från vadvenerna. Denna är avsevärt förlängsammad när patienten är sövd och vadmuskelpumpen

är mer eller mindre utslagen, särskilt vid muskelavslappning. Med såväl flebografisk- som isotopteknik har man kunnat visa att vissa vensegment inte töms på upp till 20 minuter [126]. De mekaniska metoder som lanserats har varit av olika typer. Det finns fotpedaler av såväl aktiv som passiv art vilka rör foten med ett visst utslag och på så sätt komprimerar vadmuskulaturen. Olika pumpsystem som ger yttre kompression av benet åstadkommer också detta. På senare år har kompressionssystem lanserats att applicera under fotsulan för att tömma därvarande venplexer. En viss trombosprofylaktisk effekt har iakttagits men de studier som gjorts hitintills är mycket små. Ett mer direkt sätt att angripa vadmuskulaturen är att elektriskt stimulera muskulaturen till kontraktion enligt ett rytmiskt mönster. Denna princip har undersökts i ett antal studier men inte fått någon större praktisk användning [165]. Metoden är dessutom i princip begränsad till att användas intraoperativt när patienten är smärtlindrad.

Graderad kompression

Graderade kompressionsstrumpor är en enkel form av profylax. Korrekt applicerade ger strumporna en ökad flödes hastighet i venerna [122, 147,177]. För att få en effekt förutsätts att kompressionen verkligen är graderad med högst tryck distalt, vilket i sin tur förutsätter individuell måttanpassning. Förutom den rent hemodynamiska effekten kan lokalt koagulationsaktiverande faktorer sköljas bort, vilket åtminstone teoretiskt, kan vara en delförklaring till en trombosprofylaktisk effekt. Knä- och helbensstrumpor tycks likvärdiga när det gäller att reducera venös stas [18]. Dessutom är knästrumpor enklare att applicera och komfortablare att bära.

Den trombosprofylaktiska effekten av graderad kompression torde vara helt fastställd och denna finns sammanfattad i översikter och metaanalyser [8,204]. Effekten kan sannolikt adderas till farmakologiska metoder [23,79,189,209]. Den profylaktiska effekten tycks inte skilja sig mellan underbens- och helbensstrumpa [162]. Huruvida graderad kompression skyddar mot dödlig lungembolism är inte studerat i tillräckligt stora patientmaterial.

Ett viktigt observandum är att man måste iaktta försiktighet eller inte alls använda graderad kompression till patienter med arteriell insufficiens. Ett antal fall av ischemiska sår och gangränutveckling finns beskrivna [44,99,111,143,186]. Är man tveksam bör ankeltryck mätas. Speciell försiktighet bör gälla vid användning på diabetiker [111]. I en randomiserad studie fanns det signifikant fler patienter i strumpgruppen med hematoma och hudrodnad än i gruppen utan strumpor [13].

Intermittent pneumatisk kompression

Det gemensamma för olika pneumatiska kompressionssystem är ett cykliskt pumpande till ett visst tryck – ofta omkring 40 mmHg – och med ett visst inflations- och deflationsmönster [21]. Vissa pumpsystem har en tömmande effekt på vensystemet, andra håller blodet i en pendlande rörelse men man undviker den förhållandevis långvariga stas som man annars kan se intraoperativt. Effekten på venflöde-hastigheten varierar avsevärt mellan olika kommersiella system [206]. Det finns pumpsystem med simultan och med sekventiell kompression. Den venösa stasen under laparoskopisk kolecystektomi neutraliseras effektivt och signifikant av intermittent pneumatisk sekventiell kompression [174].

Den hemodynamiska effekten av en rad olika pumpsystem har visat att de enkla systemen med god patientföljsamhet också har en god flöde-hastighetsökande effekt mätt med duplex [207]. Intermittent pumpning har förutom en hemodynamisk inverkan också i vissa fall antytts ha en fibrinolytisk stimulerande effekt som en möjlig förklaring till den anti-trombotiska effekten [10,57,182]. En intressant studie, vars resultat dock inte upprepats, publicerades 1976 [115]. Här påvisades en tromboprotektiv effekt genom peroperativ pumpning av armarna, där normalt högre fibrinolytisk kapacitet finns än i benen. Andra studier har dock ifrågasatt en fibrinolytisk stimulerande effekt av pumpning [40,129].

Det finns ett antal studier som påvisat att intermittent pneumatisk kompression har en tromboprotektiv effekt [194] och att tillägg av graderad elastisk kompression sannolikt förbättrar effekten ytterligare

[151]. Effekten på postoperativ lungembolism är okänd. Optimal profylaxduration är inte närmare studerad. Optimalt pumpmönster avseende profylaktisk effekt är heller inte systematiskt analyserat.

Ett bekymmer med metoden är att den är relativt opraktisk och man måste ha ett stort antal pumpsystem gående på en klinik om det ska kunna användas som generell profylax. Den kan knappast användas vid underbensfrakturer eller på patienter som opererats på underbenet. Vid operationer där man till varje pris vill undvika även en mycket ringa blödningsrisk, t ex vissa neurokirurgiska ingrepp, kan intermittent pneumatisk kompression vara ett alternativ.

Komplikationer förekommer så gott som inte. Några fall av hudblåsor har beskrivits [61,97,105] samt ett fall av peroneuspares [17].

Ett alternativt pumpsystem (AV-Impulse System) komprimerar intermittent fotens plantara venplexus. Detta ger en signifikant ökning av toppflödes hastigheten i v femoralis [107]. Idén bakom detta system bygger på observationen att de stora plantara venerna töms vid belastning varvid den venösa blodpelaren i benet sätts i rörelse i proximal riktning [83]. AV-Impulse-systemet för plantarpumpning ökar också volymflödet i arteria poplitea [148] och förbättrar mikrocirkulationen mätt med laser-Doppler och transkutant syrgastrick, också på patienter med nedsatt arteriell cirkulation [6]. Plantarpumpen ger ett ambulatoriskt ventrycksfall som väl korrelerar med tryckfallet vid gång [142].

I fem små studier med sammanlagt 432 höftplastikpatienter har AV-Impulse-System jämförts med ingen profylax eller heparinprofylax och i samtliga fall visat en signifikant lägre trombosfrekvens i pumpgrupperna [35,77,171,181,210].

Farmakologiska metoder

Dextran

Polysackariden dextran bildas från sackaros under inverkan av dextran-sukras från en bakterieart (*Leuconostoc mesenteroides* B 512). Dextran är

en neutral, högmolekylär polymer uppbyggd av glukosmolekyler i långa kedjor (α -1-6 glukosidbindningar) med enstaka sidogrenar. Ju mer förgrenad molekylen är desto högre är biverkningsrisken. Rådextran innehåller mycket stora molekyler och endast cirka 1 procent kliniskt användbart dextran men med hjälp av hydrolys kan man uppnå önskad molekylvikt.

Utsöndring via njurarna är molekylviktsberoende och molekyler under cirka 40 000–50 000 Dalton utsöndras snabbt [191]. Omkring 50 procent av dextran 40 utsöndras renalt på 2–3 timmar jämfört med 24 timmar för dextran 70. Dextran som inte utsöndras via njurarna bryts ned till koldioxid och vatten av dextranas i det retikuloendoteliala systemet.

Dextrans vattenbindande kapacitet är 20–25 mL vatten per gram dextran jämfört med 18 mL för albumin. Vatten som inte finns tillgängligt i cirkulationen absorberas från extracellulärrummet. En 2,5 procents lösning av dextran 40 och en 3,5 procents lösning av dextran 70 är i stort sett isoonkotiskt med blod in vitro. In vivo är situationen något annorlunda med relativt snabb extravaskulär förlust av små molekyler genom glomerulus- och kapillärmembraner. Hos hypovolemiska individer och personer med ett lågt kolloidosmotisk tryck föreligger mer förlängd volymexpanderande effekt. Dextranets volymeffekt är mer uttalad än hydroxyetylsterkelses [103].

Dextran med molekylvikt under 60 000 Dalton har en celledesaggregerande effekt som anses bero på en ökad elektronegativitet [103]. Molekylvikter över 60 000 Dalton in vitro och 80 000 in vivo ger en ökad erytrocytaggregation [185]. Detta ger en ökande perifer resistens med nedsatt nutritivt flöde och utveckling av hypoxi [84,85,87,213].

Täckning av endotel och blodkroppar med en tunn dextranfilm [161] förändrar elektrisk potential [166] och har angivits kunna spela en roll tromboprofylaktiskt.

Infusion av dextran i doser under 1,5 g/kg kroppsvikt påverkar inte trombocyttallet [86], men trombocytaktiviteten minskar med ett

maximum 2–6 timmar efter infusion, dvs när dextranskoncentrationen i serum är i avtagande [19,42,65]. Trombocytaggregation med olika stimuli in vitro hämmas av dextran, vilket också ADP-inducerad trombocytaggregation in vivo gör [11].

Nivån av koagulationsfaktorer influeras av dextran i proportion till spädningseffekten [108,152]. Emellertid har vissa studier visat en förhållandevis större sänkning av von Willebrand-faktor, vilket har ansetts vara av betydelse för dextrans trombosprofylaktiska effekt [62, 113]. Denna påverkan av von Willebrand-faktorn har dock ifrågasatts i några senare studier [76,123].

In vitro accelererar dextran den koagulationsstimulerande effekten av trombin på fibrinogen (fibrinoplastisk effekt) [121] och fibrinnetet, som bildas, är mer grovmaskigt [67,183]. Sådana koagel lyseras lättare av plasmin än kontrollkoagler [183]. Dextran reducerar α_2 -antiplasmin-effekten i serum och postoperativa t-PA-nivåer stiger hos dextranbehandlade patienter [70]. Plasminogenaktiveringshastigheten ökar [47].

Plasmainducerad trombolys ex vivo ökar med blod från dextranbehandlade patienter med ett maximum 2–4 timmar efter dextraninfusionen medan dextran tillsatt in vitro inte förändrar lysabiliteten [5]. Parallellt med den ökande lysabiliteten förändras trombstrukturen. Från att ha varit koncentrerade till trombens huvud blir trombocyterna mer jämt spridda i hela tromben, som dessutom väger mindre [72]. Albumin i motsvarande volymexpanderande doser saknar motsvarande effekt.

Experimentella ventromboser motverkas av dextran som ökar trombfragilitet och lyserbarhet [9,24].

Både molekylvikt och dos av dextran bestämmer effekten på primär hemostas [12]. En del tidiga kliniska studier visade förlängd blödningstid med dextran [39,46]. Med nya dextranpreparationer har en del högmolekylära fragment tagits bort och dessa har sannolikt haft betydelse för den tidigare iaktagna blödningstidsförlängningen.

Dextran influerar hemodynamiken på åtminstone tre sätt:

- interaktion med cellytor resulterande i minskad cellaggregation
- hemodilution med minskad viskositet
- passiv dilatation av mikrokärl sekundärt till den kolloidosmotiska effekten.

Viloblodflödet ökar liksom tvärsnittsytan av både artärer och vener vid dextraninfusion [126]. Experimentellt har man visat ett ökat mikrocirkulatoriskt flöde [81,125].

Dextrans trombosprofylaktiska effekt torde kunna betecknas som moderat och den relativa effekten tycks bättre vid ortopedisk än vid icke-ortopedisk kirurgi. Effekten av dextran har också varit relativt sett bättre i studier där flebografi använts som trombosdiagnostisk metod jämfört med om FUT använts. Med FUT diagnostiserar man i allmänhet tromboser tidigare i det postoperativa förloppet än med flebografi, och det har därför föreslagits att tromboser visserligen bildas i dextranmiljö men pga ovannämnda strukturförändringar lättare lyseras och därför inte finns kvar vid en något senare flebografi.

Internationellt sett har inte dextran haft någon stor användning medan det i Sverige var en dominerande trombosprofylaktisk metod under en lång följd av år eller i princip tills lågmolekylärt heparin lanserades.

I en sammanställning från 1998 summeras effekten av dextran utan att en formell metaanalys företagits [26]. De flesta dextranstudier har varit öppna. Ett blindförfarande när det gäller en infusionslösning av dextrans karaktär låter sig möjligen göras men skulle vara mycket komplicerat. Ett undantag är en studie som uppgavs vara dubbelblind och påvisade en profylaktisk effekt av dextran 70 mot dödlig lungembolism [114].

I Tabell 2 visas de genomsnittliga effekterna. Dextran har en trombosprofylaktisk effekt som är sämre än vad som uppnås med antikoagulantia

(i form av heparin eller warfarin och i något enstaka fall lågmolekylärt heparin).

Effekten på dödlig lungembolism är säkerställd. Detta påvisades i en randomiserad studie [114] och verifierades i en studie där tvåårsperioder med dextran användning alternerade med tvåårsperioder utan dextran [130]. Frekvensen dödliga lungembolier var under perioderna utan dextran 0,69 procent (35 av 5 094) och med dextran 0,20 procent (10 av 4 881). Vid en sammanställning reducerades frekvensen dödlig lungembolism (29 studier med 5 945 patienter) från 1,5 procent i kontrollgrupperna till 0,3 procent i dextran grupperna [26]. Vid jämförelse med antikoagulantia (32 studier med 15 787 patienter) var frekvensen i dextran grupperna 0,26 procent och i antikoagulantigrupperna 0,22 procent.

Eftersom dextran är volymexpanderande kan det ge en kardiell överbelastning, framför allt vid snabb infusion. Genom att ge 50–100 mL/tim kan detta i stor utsträckning undvikas. Risken torde dock vara större vid användning av dextran 70 än dextran 40 [134,167].

I doser under 1,5 g/kg ses inte någon påverkan på hemostasen hos i för övrigt hemostatiskt friska patienter. I de flesta studier där man mätt blodförlust har man inte redovisat ökade mängder hos patienter som fått dextran. Däremot har man i några studier sett en ökad transfusionsmängd i dextran grupperna [91]. Detta är dock sannolikt att tillskriva det faktum att man använt EVF för att leda transfusionsbehovet och inte tagit hänsyn till dextrans plasmavolymsexpanderande effekt.

I sällsynta fall kan dextran ge upphov till anafylaktiska reaktioner. Överkänslighet mot dextran är känt sedan 1960-talet [16,100]. Dextran kan korsreagera med cirkulerande antikroppar mot närbesläktade polyglukaner från vissa bakteriekapslar och från dentala plack [132]. Vid allvarliga livshotande tillstånd är sannolikt specifika immunkomplex involverade [178]. Dextranreaktiva IgG-antikroppar reagerar med dextran och större immunkomplex bildas [117]. Komplementsystem, trombocyter, leucocyter och koagulationssystem aktiveras och vasoaktiva substanser frisätts [101,102]. I allvarliga fall ser man alltid en metabolisk

acidosis [131]. Incidensen har beräknats till mellan 0,008 procent och 0,23 procent per infunderad enhet [91,159,164]. Genom den så kallade hapteninhibitionsprincipen kan man reducera frekvensen åtminstone 35-faldigt [132]. Praktiskt blockeras eventuella antikroppar med en förinjektion av 20 mL lågmolekylärt dextran (Dextran 1, medelmolekylvikt 1 000 Dalton). Denna injektion behöver upprepas om mer än 48 timmar gått sedan föregående dextraninfusion.

Njurfunktionspåverkan kan förekomma om dextran ges till gravt dehydrerade patienter. Detta har enbart setts efter infusion av dextran 40 som i form av Rheomakrodex utgör en 10-procentig lösning. Morfologiskt kan man få vakuolisering i proximala tubuliceller (osmotisk nefros), en reaktion som är reversibel [68].

Vitamin K-antagonister (se också Kapitel 1.5 och 4.2)

Det finns ett flertal orala vitamin K-hämmare varav endast warfarin är registrerat i Sverige. Andra exempel är acenocumarol och indanedionderivat, där det senare är mer toxiskt än warfarin. Warfarins effekt är väl förutsägbar och biotillgängligheten mycket god [37,155]. Det finns tillgängligt för parenteral administration men den orala formen dominerar. Warfarin metaboliseras av P450-systemet i levern, varför dess effekt kan modifieras av en rad farmakologiska och andra substanser som hämmar eller stimulerar detta system. Detta förhållande är ett praktiskt viktigt problem med en mängd möjliga interaktioner med läkemedel och även födoämnen som innehåller fyllokinoner och därmed påverkan på den antikoagulerande effekten [169] (Tabell 3). Effekten kan också påverkas av substanser och/eller sjukdomar som influerar det hemostatiska systemet (se också Kapitel 4.2).

Äldre patienter tycks mer känsliga för warfarin eller i varje fall ha en ökad blödningsrisk [74,75,92,176].

Behandling av venös tromboembolism med vitamin K-antagonister behandlas utförligt i Kapitel 4.2. Profylax mot postoperativ venös tromboembolism är fullt möjlig med vitamin K-antagonister och i själva verket gjordes de första profylaxstudierna i modern bemärkelse med

denna princip [20,33,38,71,95,149,175]. I de flesta av dessa tidiga studier användes flebografi som trombosdiagnostisk metod och oral antikoagulation visade sig bättre än ingen profylax och ungefär likvärdig med dextran. De flesta studierna omfattade höftfrakturpatienter. Den goda profylaktiska effekten dokumenterades i en stor studie på 11 739 patienter från 1968 där frekvensen dödlig lungembolism reducerades signifikant från 0,41 till 0,07 procent [141]. Oral antikoagulation som profylax kan i dag sägas ha historiskt intresse, och det är framför allt tre egenskaper som talar mot en mer allmän användning: monitoreringsbehov, blödningsrisk och interaktionsförhållanden.

Blödning är den vanligaste komplikationen och i själva verket är detta en biverkning som leder till ett hundratal dödsfall varje år i Sverige. Blödningsrisken är direkt relaterad till INR-värdet men blödningar kan även inträffa vid terapeutisk INR [124,156]. Närvaron av anatomiska lesioner såsom ulcus, tumör osv ökar blödningsrisken. Denna risk ökar också om patienten behandlas med någon ytterligare hemostaspåverkande substans eller har någon sjuklig defekt i det hemostatiska systemet, t ex njur- eller leversvikt [88,120].

Hudnekros är en ovanlig komplikation [58]. Den brukar debutera några dagar efter insatt warfarin och drabbar huden, ofta bukvägg, bröst eller lår [1]. Initialt ser sig förändringarna som subkutana blödningar vilka utvecklas till blåviolettera blåsor och så småningom nekros. Mikroskopiskt ser man fibrin och tromber i mikrocirkulationen, framför allt på ven-sidan. Många av dessa patienter har protein C-brist, dock inte alla [58, 60,116,137]. Warfarininducerad hudnekros behandlas vanligen med utsättande av medicinen och ofta räcker detta. Ibland är nekroserna såpass utbredda att hudtransplantation eller amputation kan bli nödvändigt.

Glucosaminoglukaner

Heparin och heparinderivat såsom lågmolekylära hepariner samt heparansulfat är blandningar av sulfaterade anjoniska polysackarider med alternerande D-glucosaminer och uronsyra. De finns naturligt förekommande i mastceller i ett flertal vävnader såsom lunga, tunntarm,

lymfkörtlar och tymus. Innehållet varierar mellan olika djur. Det finns inga hållpunkter för att heparin skulle fungera som ett naturligt antikoagulantium in vivo. Möjligen kan en fysiologisk effekt föreligga i mastcellerna i bindväven, där brist kan ge defekter i sekretoriska granulae [78]. Hepariner från olika anatomiska vävnader varierar strukturellt [133]. För framställning har i Europa huvudsakligen använts gristarmmukosa, i USA huvudsakligen bovin lungvävnad. Framställningen byggs på olika extraktions- och reningssteg.

Den huvudsakliga antikoagulerande effekten av heparin kan tillskrivas en unik pentasackaridsekvens som binder antitrombin och som finns i cirka en tredjedel av ofraktionerat heparin. Heparin binder till antitrombin och inducerar en konformationsförändring som påtagligt accelererar antitrombinets förmåga att inaktivera olika koagulationsenzymer: trombin, faktor Xa och faktor IXa. Efter komplexbindning mellan antitrombin och dessa enzymer frigörs heparinet igen och är åter fungerande. Heparin med färre än 18 sackaridenheter kan inte binda trombin och antitrombin samtidigt och fungerar därför inte som en katalysator i denna reaktion. Däremot kvarstår den inhibitoriska effekten av antitrombin på faktor Xa.

Ofraktionerat heparin är heterogent med avseende på molekylviktsstorlek, antikoagulerande aktivitet och farmakodynamiska effekter. Molekylvikten ligger mellan 5 000 och 30 000 Dalton med en medelmolekylvikt på cirka 12 000–15 000, vilket motsvarar ungefär 50 monosackaridkedjor [110].

Heparin måste ges i injektionsform, intravenöst eller subkutan. Heparin resorberas inte oralt, även om forskning pågår avseende resorberbara bärarmolekyler. Biotillgängligheten kan visa stora individuella variationer och varierar också med given heparindos. Vid subkutan administration av ofraktionerat heparin kan biotillgängligheten vara så låg som 10 procent men uppvisar stor spridning. Den är oftast betydligt högre vid terapeutiska doser. Den antikoagulerande effekten är fördröjd cirka 1–2 timmar. Ofraktionerat heparin binder till ett flertal plasmaproteiner vilket bidrar till den nedsatta biotillgängligheten, till det interindividuella svaret avseende antikoagulerande effekt och till

heparinresistens. Dessutom binder heparin till makrofager och endotelceller. Den biologiska halveringstiden rör sig om 30–150 minuter beroende på dos [30,64,154].

Heparin har begränsningar av farmakokinetisk, biofysikalisk och biologisk natur. Den förstnämnda begränsningen har framför allt med ovan nämnda plasmaproteinbindning att göra. Den biofysikaliska begränsningen består i att heparin- och antitrombinkomplexet inte kan inaktivera trombin bundet till fibrin [202] och faktor Xa bundet till fosfolipider inom protrombinaskomplexet [139]. De biologiska begränsningarna har med välkända komplikationer att skaffa såsom blödning, trombocytopeni och osteoporos.

Heparins antikoagulativa effekt mäts vanligen med APT-tid. Det föreligger inte en fullständig korrelation mellan APTT-nivå och heparinkoncentration [14,51,208]. Heparineffekt mätt med APTT kan uppvisa en viss dygnsvariation, varför standardiserade provtagningstider bör eftersträvas [118,119]. Experimentellt i en kaninmodell kan trombosprogress förhindras om APTT är mer än 1,5 gånger normalvärdet [51]. I samband med venös tromboembolism kan det antikoagulativa svaret på en fix heparindos variera [63] (om APTT se också Kapitel 1.5).

Lågmolekylärt heparin

Liksom ofraktionerat heparin är också lågmolekylära hepariner ("low molecular weight heparin, LMWH" eller "low molecular mass heparins") heterogena med avseende på molekylvikt och antikoagulerande effekt (molekylvikter 1 000 till 10 000 Dalton och medelmolekylvikt varierande från 4 000 till 5 000). Det finns flera sätt att framställa lågmolekylära hepariner. Från början användes fraktionering men utbytet är för lågt för att vara kommersiellt intressant, och numera fragmenteras den stora heparinmolekylen med några olika metoder, vilket är en orsak till att olika lågmolekylära hepariner bedöms som olika substanser [128] (Tabell 4). De flesta lågmolekylära hepariner fragmenteras genom olika kemiska reaktioner men för tinzaparin används ett bakterieproducerat heparinas [135]. Deras disackaridsammansättning varierar avsevärt [127]. Till potentiella strukturella

förändringar kommer olikheter i reningsprocessen och hur detta eventuellt påverkar funktionen har man ringa kunskap om [50].

I ett flertal testsystem in vitro uppvisar olika lågmolekylära hepariner påtagliga skillnader avseende biokemiska och farmakologiska egenskaper [109]. Såväl farmakokinetik som farmakodynamik skiljer sig åt [56, 59,69,73,89,180]. Detta gör att de kliniskt kanske inte är utbytbara – åtminstone teoretiskt – men att visa detta med kliniska effektvariabler torde vara mycket svårt [29,32,188]. Frågan om substanser inom en klass är utbytbara gäller ju inte bara effekt utan också biverkningar och hälsoekonomiska effekter [82]. Att påvisa likvärdighet är statistiskt sett komplicerat. Det ligger knappast i tillverkarens intresse att bekosta stora kliniska studier, där risken dessutom finns att ens eget preparat kommer att visa sämre effekt. Direkta jämförelser krävs inte heller av myndigheter.

Jämfört med ofraktionerat heparin har lågmolekylära hepariner flera intressanta egenskaper, som kan bidra till att förklara kliniska skillnader:

- reducerad plasmaproteinbindning med bättre dos-responsförhållande [212] och bättre biotillgänglighet [15]. En lägre affinitet till von Willebrand-faktor [179] har ansetts förklara den mindre blödningsrisken man funnit i experimentella studier [25,43,48,72]
- reducerad bindning till makrofager och endotelceller med förlängd plasmahalveringstid [22,34,36,150]
- reducerad bindning till trombocyter [170]
- reducerad bindning till osteoblaster [28].

Lågmolekylära hepariner utsöndras huvudsakligen renalt vilket förklarar att halveringstiden förlängs vid njurinsufficiens [31,45,157].

Lågmolekylära hepariner har utvärderats i en lång rad studier såväl avseende profylaktisk som terapeutisk effekt hos patienter med ökad risk

för eller etablerad venös tromboembolism. Dessa studier diskuteras i detalj i kapitlen om profylax och behandling.

Heparininducerad trombocytopeni

De huvudsakliga biverkningar som heparin uppvisar – blödning, heparininducerad trombocytopeni och osteoporos – förekommer i lägre frekvens med lågmolekylära hepariner. Protamin neutraliserar fullständigt lågmolekylärt heparins antifaktor II aktivitet men endast cirka 80 procent av antifaktor X-aktiviteten [96,104]. Heparininducerad trombocytopeni (HIT) är en antikroppsmedierad reaktion på heparin med trombocytfall (>50 procent) i kombination med klinisk tromboembolism (venös och/eller arteriell) och/eller blödning [199,200] (se också Kapitel 5.5). Arteriell tromboembolism (hjärtinfarkt, slaganfall, akut perifer cirkulationsinsufficiens) vid HIT medför stor risk för död. Blödning vid HIT är sällsynt trots det låga trombocyttalet. Reaktionen kommer 5–10 dagar efter heparintillförsel och beror på att ett antikropps-komplex av heparin, trombocytfaktor 4 och IgG binder till trombocyt-receptorer med aktivering som följd, ledande till trombocyttaggregation och mikroembolism [112,195,201]. Ordentligt höga nivåer av trombin-antitrombinkomplex indikerar trombinbildning [90,198]. Den excessiva trombinbildningen kan förklara den uttalade trombostendensen vid HIT, ibland med utveckling av disseminerad intravasal koagulation och venöst gangrän [197,198].

Frekvensen HIT är oklar. I en randomiserad studie på höftplastik-patienter utvecklade 2,7 procent av patienterna som fick ofraktionerat heparin i låg dos HIT mot inga patienter randomiserade till lågmolekylärt heparin [196].

Danaparoid är en lågmolekylär heparinoid med heparinliknande effekt. Substansen har en medelmolekylvikt på 6 000 Dalton och är en blandning av sulfaterade glukosaminoglukaner (84 procent heparansulfat, 12 procent dermatansulfat, 4 procent chondroitin-6-sulfat) [49,145]. Sulfateringsgraden är lägre än för heparin [49]. Danaparoid verkar antikoagulerande genom att katalysera serinproteasinhibitorer och här har de olika inngående substanserna något olika affinitet för de olika

inhibitorerna. Effekten att förhindra faktor Xa är betydligt större än att inaktivera trombin, vilket ger en antifaktor Xa/antitrombinkvot på >28, som är 7–8 gånger större än de olika lågmolekylära heparinernas [146]. Ett observandum är den ökade risken för intrakraniella blödningar man noterat vid behandling av strokepatienter med danaparoid [3].

På grund av substansens heterogenitet finns det ingen enkel metod att mäta danaparoid i plasma. Farmakodynamik har huvudsakligen studerats genom mätning av anti Xa och anti IIa aktivitet. Efter subkutan injektion ser man toppnivåer i plasma efter 4–5 timmar (anti Xa-aktivitet) och 2–3 timmar (anti IIa aktivitet). Biotillgängligheten är mycket god, efter subkutan injektion nära 100 procent [80,180]. Denna höga biotillgänglighet ger mindre variabilitet intra- och inter-individuellt. Eliminationen sker huvudsakligen via njurarna [34].

Blödningsrisken i gjorda kliniska studier är minimal och någon antidot finns inte.

Danaparoid har framför allt använts tromboprofylaktiskt samt som alternativ vid heparininducerad trombocytopeni [52]. En viss korsreaktion kan dock förekomma med heparin [211].

Dermatansulfat

Dermatansulfat är en naturligt förekommande glukosaminoglukan som katalyserar trombinhämmning med heparin kofaktor II. Det rör sig alltså om en ren trombinhämmning [187]. Experimentellt har en god trombosförebyggande effekt påvisats med låg blödningsrisk [144,193]. Den första publicerade kliniska studien påvisade en måttlig tromboprofylaktisk effekt vid höftfrakturkirurgi [7]. Ytterligare studier har verifierat den måttliga effekten vid andra typer av kirurgi [55,163].

Specifika thrombinhämmare och hämmare av aktiverad faktor X

Med tanke på trombins nyckelroll är det förståeligt att en ansevärd forskning har fokuserats mot framtagandet av specifika och direkta

trombinhämmare. Naturliga trombinhämmare existerar redan och de kanske mest kända produceras i blodigelnas spottkörtlar (*Hirudo medicinalis*) [66,140]. Naturligt hirudin är en polypeptid med 65 aminosyreenheter med en molekylvikt på cirka 7 000 Dalton [168]. Hämmningen av trombin sker utan närvaro av andra kofaktorer.

I dag kan rekombinant hirudin framställas från *E coli* och jästceller [98]. Man har varit intresserad av om upprepade injektioner har en immunogen potential men inte kunnat visa detta [54,140]. I samma studie fann man specifika antikroppar mot desirudin i ett fall av 263 friska frivilliga försökspersoner. Halveringstiden mätt med APTT är mellan 2 och 3 timmar [138]. Vid blödning hos patienter som står på desirudin måste tillförseln omedelbart avbrytas och eventuellt kan vasopressinanalogen DDAVP ges. Experimentellt förkortar ett sådant tillvägagångssätt desirudininducerad blödningstidsförlängning [41,106].

Förutom ovannämnda profylaxstudier har desirudin använts i ett par pilotstudier avseende behandling av etablerad djup venös trombos [158,172]. Ett annat område, där desirudin visat sig värdefullt, är behandling av heparininducerad trombocytopeni [173].

Ett flertal syntetiska lågmolekylära trombinhämmare finns för närvarande på olika stadier i studiesituationer fram mot klinisk applikation: hirugen, bivalirudin, hirunorm, argatroban, efegatran, napsagratran, inogatran, melagatran [93,184,203,205]. Av stort kliniskt intresse är de syntetiska trombinhämmare som också kan administreras oralt. Prodrogen ximelagatran resorberas från mag-tarmkanalen och metaboliseras snabbt till den aktiva trombinhämmaren melagatran [94]. Detta är också fallet de närmaste dagarna efter stora bukkirurgiska ingrepp [27].

Som nämnts ovan innehåller heparin en viss pentasackaridsekvens som binder till antitrombin. Denna pentasackarid har nu syntetiserats (Org 31540/SR 90107A, fondaparinux) och fungerar som en selektiv antitrombinberoende indirekt och mycket potent hämmare av aktiverad faktor X [136,153,160,192].

Trombocythämmare

Av trombocythämmare som har diskuterats avseende profylax och behandling av venös tromboembolism är acetylsalicylsyra (aspirin) av intresse. Aspirin inaktiverar cyklooxygenas irreversibelt vilket innebär hämning av trombocyternas tromboxan A_2 . Tromboxan A_2 är en viktig trombocyttaggregerare. Eftersom trombocyterna är i avsaknad av cellkärna ger den irreversibla cyklooxygenashämningen tromboxan A_2 brist under trombocytenns hela livslängd. In vivo motverkas tromboxan-effekten av prostacyclin (PGI_2), vilket produceras av endotelceller. Även för denna produktion krävs cyklooxygenas men aspirineffekten är här kortvarig då de kärnhaltiga endotelcellerna kontinuerligt producerar cyklooxygenas. En förhållandevis effektivare hämning av trombocyt-tromboxan än av prostacyclinsyntes kan åstadkommas genom att hålla aspirindosen låg – 75 mg [53]. Trombosprofylaktisk effekt av acetylsalicylsyra är kontroversiell och belyses närmare i respektive profylaxkapitel. En uppdatering av den delvis omdebatterade artikeln av "Antiplatelet Trialists' Collaboration" från 1994 [2] har publicerats 2002 men den innehåller inte specifika data som tillåter konklusion om effekten vid venös tromboembolism [4].

Tabell 1 Tromboprofylaktiska metoder.

Allmänna

- atraumatisk kirurgi
- optimal vätskesubstitution
- tidig mobilisering
- infektionsprofylax vid colonkirurgi
- regional anestesi

Specifika

Mekaniska

- elastisk kompression
- intermittent vadmuskkelkompression
- elektrisk vadmuskkelstimulering
- fotpedaler

Farmakologiska

- orala antikoagulantia
 - dextran
 - glukosaminoglukaner
 - trombinhämmare
 - hämmare av faktor Xa
 - trombocythämmare
-

Tabell 2 Profylaktisk effekt av dextran mot DVT i jämförelse med kontrollpatienter och patienter med antikoagulantiprofylax. Baserat på sammanställning av Bergqvist [26].

	Relativ frekvens- reduktion (%)
Mot obehandlad kontroll	
Ortopedisk kirurgi (flebografi)	64
Allmänkirurgi (FUT)	24
Mot antikoagulation	
Ortopedisk kirurgi (flebografi)	-25
Ortopedisk kirurgi (FUT & flebografi)	-32
Ortopedisk kirurgi (FUT)	k-14
Allmänkirurgi (FUT)	-50

FUT = fibrinogenupptagstest

Negativ frekvensreduktion avser fördel för antikoagulation

Tabell 3 *Principiella interaktionsmöjligheter med vitamin K-antagonister.*

-
- absorption
 - proteinbindning
 - receptoraffinitet
 - metabolism och utsöndring
 - hemostaspåverkan
-

Tabell 4 *Olika lågmolekylära hepariner.*

Preparat	Framställning	Medelmolekyl- vikt (Dalton)	Anti Xa/lia
Ardeparin	Peroxidativ depolymerisering	6 000	2,0
Bemiparin	Depolymerisering med salpetersyrighet	4 000	6-9
Certoparin	Depolymerisering med isoamylnitrit	3 800	1,5–2,5
Dalteparin	Depolymerisering med salpetersyrighet	6 000	2,0–2,2
Enoxaparin	Benzylering och alkalisk depolymerisering	4 200	3,3–5,3
Nadroparin	Depolymerisering med salpetersyrighet	4 500	3,2–3,5
Parnaparin	Peroxidativ depolymerisering	5 000	1,5–3
Reviparin	Depolymerisering med salpetersyrighet, kromatografisk rening	4 000	3,6–6,1
Tinzaparin	Heparinasnedbrytning (Flavobacterium heparinum)	6 500	1,5–2,5
Danaparoid		6 500	20
Ofraktionerat heparin		15 000	1

Referenser

1. Warfarin. *N Engl J Med* 1984;311: 1578-80.
2. 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.
3. Low molecular weight heparinoid, ORG 10172 (danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. The Publications Committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. *JAMA* 1998;279:1265-72.
4. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324:71-86.
5. Aberg M, Bergentz SE, Hedner U. The effect of dextran on the lysability of ex vivo thrombi. *Ann Surg* 1975;181:342-5.
6. Abu-Own A, Cheatle T, Scurr JH, Coleridge Smith PD. Effects of intermittent pneumatic compression of the foot on the microcirculatory function in arterial disease. *Eur J Vasc Surg* 1993;7:488-92.
7. Agnelli G, Cosmi B, Di Filippo P, et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of dermatan sulphate for prevention of deep vein thrombosis in hip fracture. *Thromb Haemost* 1992;67:203-8.
8. Agu O, Hamilton G, Baker D. Graduated compression stockings in the prevention of venous thromboembolism. *Br J Surg* 1999;86:992-1004.
9. Ah-See AK, Arfors KE, Bergqvist D, Tangen O. Effect of dextran on experimental venous thrombosis in rabbits. *Thromb Diath Haemorrh* 1974;32:284-91.
10. Allenby F, Boardman L, Pflug JJ, Calnan JS. Effects of external pneumatic intermittent compression on fibrinolysis in man. *Lancet* 1973;2:1412-4.
11. Arfors KE, Hint HC, Dhall DP, Matheson NA. Counteraction of platelet activity at sites of laser-induced endothelial trauma. *BMJ* 1968;4:430-1.
12. Arfors KE, Bergqvist D. Microvascular haemostatic plug formation in the rabbit mesentery. Effect of blood flow velocity, thrombocytopenia and dextran treatment. *Bibl Haematol* 1975;41:84-97.
13. Bak-Christensen A, Dimo B, Samson D, Wille-Jørgensen P. Cutaneous reactions in relation to the use of 'TED'-stockings. *Lancet* 1989;2:1346.
14. Baker BA, Adelman MD, Smith PA, Osborn JC. Inability of the activated partial thromboplastin time to predict heparin levels. Time to reassess guidelines for heparin assays. *Arch Intern Med* 1997;157: 2475-9.
15. Bara L, Billaud E, Gramond G, et al. Comparative pharmacokinetics of a low molecular weight heparin (PK 10 169) and unfractionated heparin after intravenous and subcutaneous administration. *Thromb Res* 1985;39:631-6.

16. Bauer A, Ostling G. Dextran-induced anaphylactoid reactions in connection with surgery. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1969;37:182-5.
17. Bechtol C, Crickenberger D, O'Rourke F. Pneumatic venous pump and thrombosis in total hip replacement surgery: a retrospective study. In: Madden J, Hume M, editors. *Venous thromboembolism. Prevention and treatment*. New York: Appleton-Centruy-Crofts; 1976. p. 173-82.
18. Benko T, Cooke EA, McNally MA, Mollan RA. Graduated compression stockings: knee length or thigh length. *Clin Orthop* 2001;197-203.
19. Bennett PN, Dhall DP, McKenzie FN, Matheson NA. Effects of dextran infusion on the adhesiveness of human blood-platelets. *Lancet* 1966;2:1001-3.
20. Bergquist E, Bergqvist D, Bronge A, et al. An evaluation of early thrombosis prophylaxis following fracture of the femoral neck. A comparison between dextran and dicoumarol. *Acta Chir Scand* 1972;138:689-93.
21. Bergqvist D, Ljungner H, Nilsson M. Venous emptying from the calf. Methodologic report and effect of intermittent pneumatic compression. *Acta Chir Scand* 1982;148:669-73.
22. Bergqvist D, Hedner U, Sjorin E, Holmer E. Anticoagulant effects of two types of low molecular weight heparin administered subcutaneously. *Thromb Res* 1983;32:381-91.
23. Bergqvist D, Lindblad B. The thromboprophylactic effect of graded elastic compression stockings in combination with dextran 70. *Arch Surg* 1984;119:1329-31.
24. Bergqvist D, Bjorck CG, Esquivel C, Nilsson B. Effect of platelet inhibition on experimental venous thrombosis in the rabbit. *Acta Chir Scand* 1985;151:429-31.
25. Bergqvist D, Nilsson B, Hedner U, et al. The effect of heparin fragments of different molecular weights on experimental thrombosis and haemostasis. *Thromb Res* 1985;38:589-601.
26. Bergqvist D. Dextran. In: Verstraete M, Fuster V, Topol J, editors. *Cardiovascular thrombosis*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. p. 235-50.
27. Bergqvist D, Holmdahl L, Solhaug J-H, Eriksson UG. Efficacy and safety of subcutaneous melagatran and oral ximelagatran (p INN, formerly H 376/95) as prophylaxis against thromboembolic complications following general abdominal surgery. *Thromb Haemost* 2001;OC 1020.
28. Bhandari M, Hirsh J, Weitz J. The effect of heparin and low molecular weight heparin on osteoblastogenesis in vitro. *Blood* 1998;92:1474a.
29. Bick RL, Fareed J. Low molecular weight heparins: differences and similarities in approved preparations in the United States. *Clin Appl Thromb Hemost* 1999;5 Suppl 1:S63-6.
30. Bjornsson TD, Wolfram KM, Kitchell BB. Heparin kinetics determined by three assay methods. *Clin Pharmacol Ther* 1982;31:104-13.
31. Boneu B, Caranobe C, Cadroy Y, et al. Pharmacokinetic studies of standard

- unfractionated heparin, and low molecular weight heparins in the rabbit. *Semin Thromb Hemost* 1988;14:18-27.
32. Boneu B. Low molecular weight heparins: are they superior to unfractionated heparins to prevent and to treat deep vein thrombosis? *Thromb Res* 2000;100: V113-20.
33. Borgstrom S, Greitz T, van der Linden W, et al. Anticoagulant prophylaxis of venous thrombosis in patients with fractured neck of the femur. A controlled clinical trial using venous phlebography. *Acta Chir Scand* 1965;129:500-8.
34. Bradbrook ID, Magnani HN, Moelker HC, et al. ORG 10172: a low molecular weight heparinoid anticoagulant with a long half-life in man. *Br J Clin Pharmacol* 1987;23:667-75.
35. Bradley JG, Krugener GH, Jager HJ. The effectiveness of intermittent plantar venous compression in prevention of deep venous thrombosis after total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 1993;8:57-61.
36. Bratt G, Tornebohm E, Widlund L, Lockner D. Low molecular weight heparin (KABI 2165, Fragmin): pharmacokinetics after intravenous and subcutaneous administration in human volunteers. *Thromb Res* 1986;42:613-20.
37. Breckenridge A. Oral anticoagulant drugs: pharmacokinetic aspects. *Semin Hematol* 1978;15:19-26.
38. Bronge A, Dahlgren S, Lindquist B. Prophylaxis against thrombosis in femoral neck fractures – a comparison between dextran 70 and dicumarol. *Acta Chir Scand* 1971;137:29-35.
39. Bronwell W, Artz C, Sako Y. Evaluation of blood loss from a standardized wound after dextran. *Surg Forum* 1954;5:809-14.
40. Browse N. Venous problems. In: Bergan I, Yao J, editors. *The prevention of venous thromboembolism by mechanical methods*. Chicago: Year Book Med Publ Comp; 1978. p. 563-9.
41. Butler KD, Dolan SL, Talbot MD, Wallis RB. Factor VIII and DDAVP reverse the effect of recombinant desulphatohirudin (CGP 39393) on bleeding in the rat. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1993;4: 459-64.
42. Bygdeman S, Eliasson R, Gullbring B. Effect of dextran infusion on the adenosine diphosphate induced adhesiveness and the spreading capacity of human blood platelets. *Thromb Diath Haemorrh* 1966; 15:451-6.
43. Cade JF, Buchanan MR, Boneu B, et al. A comparison of the antithrombotic and haemorrhagic effects of low molecular weight heparin fractions: the influence of the method of preparation. *Thromb Res* 1984;35:613-25.
44. Callam MJ, Ruckley CV, Dale JJ, Harper DR. Hazards of compression treatment of the leg: an estimate from Scottish surgeons. *BMJ (Clin Res Ed)* 1987;295:1382.
45. Caranobe C, Barret A, Gabaig AM, et al. Disappearance of circulating anti-Xa activity after intravenous injection of standard heparin and of a low molecular weight heparin (CY 216) in normal and nephrectomized rabbits. *Thromb Res* 1985; 40:129-33.

46. Carbone JV, Furth FW, Scott R, Crosby WH. A haemostatic defect associated with dextran infusion. *Proc Soc Exp Biol Med* 1954;85:101-3.
47. Carlin G, Karlstrom G, Modig J, Saldeen T. Effect of dextran on fibrinolysis inhibition activity in the blood after major surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1980;24:375-8.
48. Carter CJ, Kelton JG, Hirsh J, et al. The relationship between the hemorrhagic and antithrombotic properties of low molecular weight heparin in rabbits. *Blood* 1982;59:1239-45.
49. Casu B. Structural features and binding properties of chondroitin sulfates, dermatan sulfate, and heparan sulfate. *Semin Thromb Hemost* 1991;17:9-14.
50. Casu B, Torri G. Structural characterization of low molecular weight heparins. *Semin Thromb Hemost* 1999;25:17-25.
51. Chiu HM, Hirsh J, Yung WL, et al. Relationship between the anticoagulant and antithrombotic effects of heparin in experimental venous thrombosis. *Blood* 1977;49:171-84.
52. Chong BH, Magnani HN. Organar in heparin-induced thrombocytopenia. *Haemostasis* 1992;22:85-91.
53. Clarke RJ, Mayo G, Price P, FitzGerald GA. Suppression of thromboxane A2 but not of systemic prostacyclin by controlled-release aspirin. *N Engl J Med* 1991;325:1137-41.
54. Close P, Bichler J, Kerry R, et al. Weak allergenicity of recombinant hirudin CGP 39393 (REVASC) in immunocompetent volunteers. The European Hirudin in Thrombosis Group (HIT Group). *Coron Artery Dis* 1994;5:943-9.
55. Cohen AT, Phillips MJ, Edmondson RA, et al. A dose ranging study to evaluate dermatan sulphate in preventing deep vein thrombosis following total hip arthroplasty. *Thromb Haemost* 1994;72:793-8.
56. Collignon F, Frydman A, Caplain H, et al. Comparison of the pharmacokinetic profiles of three low molecular mass heparins – dalteparin, enoxaparin and nadroparin – administered subcutaneously in healthy volunteers (doses for prevention of thromboembolism). *Thromb Haemost* 1995;73:630-40.
57. Comerota AJ, Chouhan V, Harada RN, et al. The fibrinolytic effects of intermittent pneumatic compression: mechanism of enhanced fibrinolysis. *Ann Surg* 1997;226:306-13; discussion 13-4.
58. Comp PC, Elrod JP, Karzenski S. Warfarin-induced skin necrosis. *Semin Thromb Hemost* 1990;16:293-8.
59. Cornelli U, Fareed J. Human pharmacokinetics of low molecular weight heparins. *Semin Thromb Hemost* 1999;25:57-61.
60. Craig A, Taberner DA, Fisher AH, et al. Type I protein S deficiency and skin necrosis. *Postgrad Med J* 1990;66:389-91.
61. Cranley J, Canos A, Mahalingam K. Non-invasive diagnosis and prophylaxis of deep venous thrombosis of the lower extremities. In: Madden J, Hume M, editors. *Venous thromboembolism. Prevention and treatment*. New York: Appleton-Century-Crofts; 1976. p. 131-54.

62. Cronberg S, Robertson B, Nilsson IM, Nilehn JE. Suppressive effect of dextran on platelet adhesiveness. *Thromb Diath Haemorrh* 1966;16:384-94.
63. Cruickshank MK, Levine MN, Hirsh J, et al. A standard heparin nomogram for the management of heparin therapy. *Arch Intern Med* 1991;151:333-7.
64. de Swart CA, Nijmeyer B, Roelofs JM, Sixma JJ. Kinetics of intravenously administered heparin in normal humans. *Blood* 1982;60:1251-8.
65. Dhall DP, Bennett PN, Mateson NA. Effect of dextran on platelet behaviour after abdominal operations. *Acta Chir Scand Suppl* 1968;387:75-9.
66. Dodt J, Machleidt W, Seemuller U, et al. Isolation and characterization of hirudin isoinhibitors and sequence analysis of hirudin PA. *Biol Chem Hoppe Seyler* 1986;367:803-11.
67. Dugdale M, Nofzinger JD, Murphey F. Some effects of low molecular weight dextran on coagulation. *Thromb Diath Haemorrh* 1966;15:118-30.
68. Engberg A, Ericsson JL. Effects of dextran 40 on proximal renal tubule. Electron microscopic and cytochemical studies in the mouse. *Acta Chir Scand* 1969;135:263-74.
69. Eriksson BI, Soderberg K, Widlund L, et al. A comparative study of three low-molecular weight heparins (LMWH) and unfractionated heparin (UH) in healthy volunteers. *Thromb Haemost* 1995;73:398-401.
70. Eriksson M, Saldeen T. Effect of dextran on plasma tissue plasminogen activator (t-PA) and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) during surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995;39:163-6.
71. Eskeland G, Solheim K, Skjorten F. Anticoagulant prophylaxis, thromboembolism and mortality in elderly patients with hip fractures. A controlled clinical trial. *Acta Chir Scand* 1966;131:16-29.
72. Esquivel CO, Bergqvist D, Bjorck CG, et al. Effect of volume expanders on the lysisability of ex vivo thrombi in the rabbit. *Acta Chir Scand* 1982;148:359-62.
73. Fareed J, Fu K, Yang LH, Hoppensteadt DA. Pharmacokinetics of low molecular weight heparins in animal models. *Semin Thromb Hemost* 1999;25:51-5.
74. Fihn SD, McDonell M, Martin D, et al. Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A multicenter study. Warfarin Optimized Outpatient Follow-up Study Group. *Ann Intern Med* 1993;118:511-20.
75. Fihn SD, Callahan CM, Martin DC, et al. The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. The National Consortium of Anticoagulation Clinics. *Ann Intern Med* 1996;124:970-9.
76. Flordal PA, Svensson J, Ljungstrom KG. Effects of desmopressin and dextran on coagulation and fibrinolysis in healthy volunteers. *Thromb Res* 1991;62:355-64.
77. Fordyce MJ, Ling RS. A venous foot pump reduces thrombosis after total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br* 1992;74:45-9.

78. Forsberg E, Pejler G, Ringvall M, et al. Abnormal mast cells in mice deficient in a heparin-synthesizing enzyme. *Nature* 1999; 400:773-6.
79. Fredin H, Bergqvist D, Cederholm C, et al. Thromboprophylaxis in hip arthroplasty. Dextran with graded compression or preoperative dextran compared in 150 patients. *Acta Orthop Scand* 1989;60: 678-81.
80. Frei U, Wilks MF, Boehmer S, et al. Gastrointestinal blood loss in haemodialysis patients during use of a low-molecular-weight heparinoid anticoagulant. *Nephrol Dial Transplant* 1988;3:435-9.
81. Frost-Arner L, Aberg M, Brueckner UB, et al. Effects of normovolemic hemodilution on blood flow in the rabbit ear. *Microsurgery* 1990;11:19-24.
82. Furberg CD, Herrington DM, Psaty BM. Are drugs within a class interchangeable? *Lancet* 1999;354:1202-4.
83. Gardner AM, Fox RH, Lawrence C, et al. Reduction of post-traumatic swelling and compartment pressure by impulse compression of the foot. *J Bone Joint Surg Br* 1990;72:810-5.
84. Gelin L-E. Studies in anemia of injury. *Acta Chir Scand* 1956;210:1-130.
85. Gelin L-E, Zederfeldt B. Low molecular weight dextran as a therapeutic agent against capillary stagnation. *Bibl Anat* 1960;1:265-73.
86. Gelin L-E, Korsan-Bengtzen K, Ygge J, Zederfeldt B. Influence of low viscous dextran on the hemostatic mechanism. *Acta Chir Scand* 1961;12:324-8.
87. Gelin L-E, Shoemaker WC. Hepatic blood flow and microcirculatory alterations induced by dextran of high and low viscosity. *Surgery* 1961;49:713-8.
88. Gitter MJ, Jaeger TM, Petterson TM, et al. Bleeding and thromboembolism during anticoagulant therapy: a population-based study in Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 1995;70:725-33.
89. Gray E, Heath AB, Mulloy B, et al. A collaborative study of proposed European Pharmacopoeia reference preparations of low molecular mass heparin. *Thromb Haemost* 1995;74:893-9.
90. Greinacher A, Eichler P, Lubenow N, et al. Heparin-induced thrombocytopenia with thromboembolic complications: meta-analysis of 2 prospective trials to assess the value of parenteral treatment with lepirudin and its therapeutic aPTT range. *Blood* 2000;96:846-51.
91. Gruber UF, Saldeen T, Brokop T, et al. Incidences of fatal postoperative pulmonary embolism after prophylaxis with dextran 70 and low-dose heparin: an international multicentre study. *BMJ* 1980;280:69-72.
92. Gurwitz JH, Avorn J, Ross-Degnan D, et al. Aging and the anticoagulant response to warfarin therapy. *Ann Intern Med* 1992; 116:901-4.
93. Gustafsson D, Antonsson T, Bylund R, et al. Effects of melagatran, a new low-molecular-weight thrombin inhibitor, on thrombin and fibrinolytic enzymes. *Thromb Haemost* 1998;79:110-8.
94. Gustafsson D, Nystrom JE, Carlsson S, et al. Pharmacodynamic properties of H 376/95, a prodrug of the direct throm-

- bin inhibitor melagatran, intended for oral use. *Blood* 1999;94:26a.
95. Hamilton HW, Crawford JS, Gardiner JH, Wiley AM. Venous thrombosis in patients with fracture of the upper end of the femur. A phlebographic study of the effect of prophylactic anticoagulation. *J Bone Joint Surg Br* 1970;52:268-89.
96. Harenberg J, Giese C, Knodler A, et al. [Neutralization of low molecular weight heparin Kabi 2165 by protamine chloride]. *Klin Wochenschr* 1986;64:1171-5.
97. Harris W, Raines J, Athanasoulis C, et al. External pneumatic compression versus warfarin in reducing thrombosis in high-risk patients. In: Madden J, Hume M, editors. *Venous thromboembolism. Prevention and treatment*. New York: Appleton-Century-Crofts; 1976. p. 51-60.
98. Harvey RP, Degryse E, Stefani L, et al. Cloning and expression of a cDNA coding for the anticoagulant hirudin from the bloodsucking leech, *Hirudo medicinalis*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986;83:1084-8.
99. Heath DI, Kent SJ, Johns DL, Young TW. Arterial thrombosis associated with graduated pressure antiembolic stockings. *BMJ (Clin Res Ed)* 1987;295:580.
100. Hedin H. Dextran-induced anaphylactoid reactions in man: Immunological in vitro and vivo studies. Uppsala: Acta Univ Ups Abst Diss Fac Med 1977;432:1-43.
101. Hedin H, Smedegard G. Complement profiles in monkeys subjected to aggregate (immune complex) anaphylaxis, and following injection of soluble and particulate polysaccharides. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1979;60:286-94.
102. Hedin H, Richter W. Pathomechanisms of dextran-induced anaphylactoid/anaphylactic reactions in man. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1982;68:122-6.
103. Hiippala S, Teppo AM. Perioperative volume effect of HES 120/0.7 compared with dextran 70 and Ringer acetate. *Ann Chir Gynaecol* 1996;85:333-9.
104. Holst J, Lindblad B, Bergqvist D, et al. Protamine neutralization of intravenous and subcutaneous low-molecular-weight heparin (tinzaparin, Logiparin). An experimental investigation in healthy volunteers. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1994;5:795-803.
105. Holt PJ, Bennett RM. Pneumatic stockings to treat "rheumatic edema". *Lancet* 1972;2:688-9.
106. Ibbotson SH, Grant PJ, Kerry R, et al. The influence of infusions of 1-desamino-8-D-arginine vasopressin (DDAVP) in vivo on the anticoagulant effect of recombinant hirudin (CGP39393) in vitro. *Thromb Haemost* 1991;65:64-6.
107. Ilgenfritz FM, Meier JR. Venous velocity increase with a pneumatic foot compression garment. *Angiology* 1994;45:949-52.
108. Jacobeauss U. Studies on the effect of dextran on the coagulation of blood. Thesis. Stockholm: Karolinska Institutet; 1957.

109. Jeske W, Fareed J. In vitro studies on the biochemistry and pharmacology of low molecular weight heparins. *Semin Thromb Hemost* 1999;25:27-33.
110. Johnson EA, Mulloy B. The molecular-weight range of mucosal-heparin preparations. *Carbohydr Res* 1976;51:119-27.
111. Kay TW, Martin FI. Heel ulcers in patients with long-standing diabetes who wear antiembolism stockings. *Med J Aust* 1986;145:290-1.
112. Kelton JG, Smith JW, Warkentin TE, et al. Immunoglobulin G from patients with heparin-induced thrombocytopenia binds to a complex of heparin and platelet factor 4. *Blood* 1994;83:3232-9.
113. Kladetzky RG, Popov-Cenic S, Muller N, et al. The effect of dextran 70 on the intra- and postoperative behaviour of haemostasis. *Bibl Anat* 1977;16:463-5.
114. Kline A, Hughes LE, Campbell H, et al. Dextran 70 in prophylaxis of thromboembolic disease after surgery: a clinically oriented randomized double-blind trial. *BMJ* 1975;2:109-12.
115. Knight MT, Dawson R. Effect of intermittent compression of the arms on deep venous thrombosis in the legs. *Lancet* 1976;2:1265-8.
116. Konrad P, Mellblom L, Bergquist D, et al. Coumarin associated skin necrosis. *Vasa* 1988;17:208-15.
117. Kraft D, Hedin H, Richter W, et al. Immunoglobulin class and subclass distribution of dextran-reactive antibodies in human reactors and non reactors to clinical dextran. *Allergy* 1982;37:481-9.
118. Krulder JW, de Boer A, van den Besselaar AM, et al. Diurnal rhythm in anticoagulant effect of heparin during a low dose constant rate infusion. A study in healthy volunteers. *Thromb Haemost* 1992;68:30-2.
119. Krulder JW, Van den Besselaar AM, Van der Meer FJ, et al. Diurnal changes in heparin effect during continuous constant-rate infusion. A study in nine patients with venous thromboembolism. *J Intern Med* 1994;235:411-7.
120. Landefeld CS, Anderson PA, Goodnough LT, et al. The bleeding severity index: validation and comparison to other methods for classifying bleeding complications of medical therapy. *J Clin Epidemiol* 1989;42:711-8.
121. Laurell AB. Influence of dextran on the conversion of fibrinogen to fibrin. *Scand J Clin Lab Invest* 1951;3:262-6.
122. Lawrence D, Kakkar VV. Graduated, static, external compression of the lower limb: a physiological assessment. *Br J Surg* 1980;67:119-21.
123. Lethagen S, Rugarn P, Aberg M, Nilsson IM. Effects of desmopressin acetate (DDAVP) and dextran on hemostatic and thromboprophylactic mechanisms. *Acta Chir Scand* 1990;156:597-602.
124. Levine MN, Raskob G, Landefeld S, Hirsh J. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 1995;108:276S-90S.
125. Lindblad B, Bergqvist D. Central haemodynamic effects of dextran 70, dihydroergotamine and their combination. A study in dogs. *Acta Chir Scand* 1983;149:459-65.

126. Lindblad B, Bergqvist D, Efsing HO, et al. Changes in peripheral haemodynamics induced by dextran 70, dihydroergotamine, and their combination. A study using ultrasonic, serial phlebography, plethysmography and isotope clearance techniques. *Vasa* 1984;13:165-70.
127. Linhardt RJ, Loganathan D, al-Hakim A, et al. Oligosaccharide mapping of low molecular weight heparins: structure and activity differences. *J Med Chem* 1990;33:1639-45.
128. Linhardt RJ, Gunay NS. Production and chemical processing of low molecular weight heparins. *Semin Thromb Hemost* 1999;25:5-16.
129. Ljungner H, Bergqvist D, Nilsson IM. Effect of intermittent pneumatic and graduated static compression on factor VIII and the fibrinolytic system. *Acta Chir Scand* 1981;147:657-61.
130. Ljungstrom KG. Dextran prophylaxis of fatal pulmonary embolism. *World J Surg* 1983;7:767-72.
131. Ljungstrom KG, Renck H. Metabolic acidosis in dextran-induced anaphylactic reactions. *Acta Anaesthesiol Scand* 1987;31:157-60.
132. Ljungstrom KG. Safety of dextran in relation to other colloids – ten years experience with hapten inhibition. *Infusionsther Transfusionsmed* 1993;20:206-10.
133. Loganathan D, Wang HM, Mallis LM, Linhardt RJ. Structural variation in the antithrombin III binding site region and its occurrence in heparin from different sources. *Biochemistry* 1990;29:4362-8.
134. Logason K, Bergqvist D. Low molecular weight heparin (enoxaparin) versus dextran in the prevention of early occlusion following arterial bypass surgery distal to the groin. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001;21:261-5.
135. Lohse DL, Linhardt RJ. Purification and characterization of heparin lyases from *Flavobacterium heparinum*. *J Biol Chem* 1992;267:24347-55.
136. Lormeau JC, Herault JP. The effect of the synthetic pentasaccharide SR 90107/ORG 31540 on thrombin generation *ex vivo* is uniquely due to ATIII-mediated neutralization of factor Xa. *Thromb Haemost* 1995;74:1474-7.
137. Makris M, Bardhan G, Preston FE. Warfarin induced skin necrosis associated with activated protein C resistance. *Thromb Haemost* 1996;75:523-4.
138. Marbet GA, Verstraete M, Kienast J, et al. Clinical pharmacology of intravenously administered recombinant desulfatohirudin (CGP 39393) in healthy volunteers. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;22:364-72.
139. Marciniak E. Factor-Xa inactivation by antithrombin. 3. Evidence for biological stabilization of factor Xa by factor V-phospholipid complex. *Br J Haematol* 1973;24:391-400.
140. Markwardt F, Fink G, Kaiser B, et al. Pharmacological survey of recombinant hirudin. *Pharmazie* 1988;43:202-7.
141. Matis P. Postoperative anticoagulant therapy. *Clin Obstet Gynecol* 1968;11:281-9.

142. McMullin G, Scott H, Coleridge Smith P, Scurr J. An assessment of the effect of the foot pump on venous emptying in chronic venous insufficiency. In: Davy A, Stemmer R, editors. *Phlebologie '89*: John Libbey Eurotext Ltd; 1989. p. 69-71.
143. Merrett ND, Hanel KC. Ischaemic complications of graduated compression stockings in the treatment of deep venous thrombosis. *Postgrad Med J* 1993;69: 232-4.
144. Merton RE, Thomas DP. Experimental studies on the relative efficacy of dermatan sulphate and heparin as antithrombotic agents. *Thromb Haemost* 1987;58:839-42.
145. Meuleman DG. Synopsis of the anticoagulant and antithrombotic profile of the low molecular weight heparinoid Org 10172 in experimental models. *Semin Thromb Hemost* 1989;15:370-2.
146. Meuleman DG. Orgaran (Org 10172): its pharmacological profile in experimental models. *Haemostasis* 1992; 22:58-65.
147. Meyerowitz B, Nelson R. Measurement of the velocity of blood in lower limb veins with and without compression. *Surgery* 1964;56:481-6.
148. Morgan R, Carolan G, Psaila J, et al. Arterial flow enhancement by impulse compression. *J Vasc Surg* 1991;Jan/Feb.
149. Myhre HO, Holen A. [Thrombosis prophylaxis. Dextran or warfarin-sodium? A controlled clinical study]. *Nord Med* 1969;82:1534-8.
150. Matzsch T, Bergqvist D, Hedner U, Østergaard P. Effects of an enzymatically depolymerized heparin as compared with conventional heparin in healthy volunteers. *Thromb Haemost* 1987;57:97-101.
151. Nicolaides AN, Miles C, Hoare M, et al. Intermittent sequential pneumatic compression of the legs and thromboembolism-deterrent stockings in the prevention of postoperative deep venous thrombosis. *Surgery* 1983;94:21-5.
152. Nilsson IM, Eiken O. Further studies on the effect of dextran of various molecular weight on the coagulation mechanism. *Thromb Haemost* 1964;11:40-6.
153. Olson ST, Bjork I, Sheffer R, et al. Role of the antithrombin-binding pentasaccharide in heparin acceleration of antithrombin-proteinase reactions. Resolution of the antithrombin conformational change contribution to heparin rate enhancement. *J Biol Chem* 1992;267: 12528-38.
154. Olsson P, Lagergren H, Ek S. The elimination from plasma of intravenous heparin. An experimental study on dogs and humans. *Acta Med Scand* 1963;173: 619-30.
155. O'Reilly RA, Aggeler PM. Determinants of the response to oral anti-coagulant drugs in man. *Pharmacol Rev* 1970;22:35-96.
156. Palareti G, Leali N, Coccheri S, et al. Bleeding complications of oral anti-coagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet* 1996;348: 423-8.

157. Palm M, Mattsson C. Pharmacokinetics of heparin and low molecular weight heparin fragment (Fragmin) in rabbits with impaired renal or metabolic clearance. *Thromb Haemost* 1987;58:932-5.
158. Parent F, Bridey F, Dreyfus M, et al. Treatment of severe venous thromboembolism with intravenous Hirudin (HBW 023): an open pilot study. *Thromb Haemost* 1993;70:386-8.
159. Paull J. A prospective study of dextran-induced anaphylactoid reactions in 5745 patients. *Anaesth Intensive Care* 1987;15:163-7.
160. Petitou M, Lormeau JC, Choay J. Chemical synthesis of glycosaminoglycans: new approaches to antithrombotic drugs. *Nature* 1991;350:30-3.
161. Ponder E, Ponder RV. Haematology, age and molecular weight of dextrans, their coating effects, and their interaction with serum albumin. *Nature* 1961;190:277-8.
162. Porteous MJ, Nicholson EA, Morris LT, et al. Thigh length versus knee length stockings in the prevention of deep vein thrombosis. *Br J Surg* 1989;76:296-7.
163. 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.
164. Ring J, Messmer K. Anaphylaktoide Reaktionen nach Infusion kolloidaler Volumenersatzmittel. *Internist Prax* 1976;16:579-88.
165. Rosenberg I, Evans M, Pollock A. Prophylaxis of postoperative leg vein thrombosis by low dose subcutaneous heparin or perioperative calf muscle stimulation: a controlled clinical trial. *BMJ* 1974;1:649-51.
166. Ross S, Ebert R. Microelectrophoresis of blood platelets and the effect of dextran. *J Clin Invest* 1959;38:155-60.
167. Rutherford RB, Jones DN, Bergentz SE, et al. The efficacy of dextran 40 in preventing early postoperative thrombosis following difficult lower extremity bypass. *J Vasc Surg* 1984;1:765-73.
168. Rydel TJ, Ravichandran KG, Tulinsky A, et al. The structure of a complex of recombinant hirudin and human alpha-thrombin. *Science* 1990;249:277-80.
169. Sadowski JA, Booth SL, Mann KG, et al. Structure and mechanism of activation of vitamin K antagonists. In: Poller L, Hirsh J, editors. *Oral Anticoagulants*. London: Arnold; 1996. p. 9-29.
170. Salzman EW, Rosenberg RD, Smith MH, et al. Effect of heparin and heparin fractions on platelet aggregation. *J Clin Invest* 1980;65:64-73.
171. Santori FS, Vitullo A, Stopponi M, et al. Prophylaxis against deep-vein thrombosis in total hip replacement. Comparison of heparin and foot impulse pump. *J Bone Joint Surg Br* 1994;76:579-83.
172. Schiele F, Vuilleminot A, Kramarz P, et al. A pilot study of subcutaneous recombinant hirudin (HBW 023) in the treatment of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1994;71:558-62.

173. Schiele F, Vuilleminot A, Kramarz P, et al. Use of recombinant hirudin as antithrombotic treatment in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Hematol* 1995;50:20-5.
174. Schwenk W, Bohm B, Fugener A, Muller JM. Intermittent pneumatic sequential compression (ISC) of the lower extremities prevents venous stasis during laparoscopic cholecystectomy. A prospective randomized study. *Surg Endosc* 1998;12:7-11.
175. Sevitt S, Gallagher N. Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism in injured patients. *Lancet* 1959;2:981-9.
176. Shepherd AM, Hewick DS, Moreland TA, Stevenson IH. Age as a determinant of sensitivity to warfarin. *Br J Clin Pharmacol* 1977;4:315-20.
177. Sigel B, Edelstein AL, Felix WR, Jr., Memhardt CR. Compression of the deep venous system of the lower leg during inactive recumbency. *Arch Surg* 1973;106:38-43.
178. Smedegard G. Anaphylactic shock. Pathophysiology of aggregate and cytotoxic anaphylaxis in the monkey. Uppsala: Acta Univ Ups Diss Fac SCI 1980;548:1-44.
179. Sobel M, McNeill PM, Carlson PL, et al. Heparin inhibition of von Willebrand factor-dependent platelet function in vitro and in vivo. *J Clin Invest* 1991;87:1787-93.
180. Stiekema JC, Wijnand HP, Van Dinther TG, et al. Safety and pharmacokinetics of the low molecular weight heparinoid Org 10172 administered to healthy elderly volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1989;27:39-48.
181. Stranks GJ, MacKenzie NA, Grover ML, Fail T. The A-V Impulse System reduces deep-vein thrombosis and swelling after hemiarthroplasty for hip fracture. *J Bone Joint Surg Br* 1992;74:775-8.
182. Summaria L, Caprini JA, McMillan R, et al. Relationship between postsurgical fibrinolytic parameters and deep vein thrombosis in surgical patients treated with compression devices. *Am Surg* 1988;54:156-60.
183. Tangen O, Wik KO, Almqvist IA, et al. Effects of dextran on the structure and plasmin induced lysis of human fibrin. *Thromb Res* 1972;1:487-92.
184. Teger-Nilsson AC, Bylund R, Gustafsson D, et al. In vitro effects of inogatran, a selective low molecular weight thrombin inhibitor. *Thromb Res* 1997;85:133-45.
185. Thorsén G, Hint H. Aggregation, sedimentation and intravascular sludging of erythrocytes. An experimental study. *Acta Chir Scand* 1950;154:1-51.
186. Tillman R, March D, Leyland H. *Minerva*. *BMJ* 1991;303:1560.
187. Tollefsen DM. The interaction of glycosaminoglycans with heparin cofactor II: structure and activity of a high-affinity dermatan sulfate hexasaccharide. *Adv Exp Med Biol* 1992;313:167-76.
188. Turpie AG. Can we differentiate the low-molecular-weight heparins? *Clin Cardiol* 2000;23 Suppl 1:14-7.

189. Torngren S. Low dose heparin and compression stockings in the prevention of postoperative deep venous thrombosis. *Br J Surg* 1980;67:482-4.
190. Torngren S, Rieger A. Prophylaxis of deep venous thrombosis in colorectal surgery. *Dis Colon Rectum* 1982;25:563-6.
191. Wallenius G. Renal clearance of dextran as a measure of glomerular permeability. *Acta Soc Med Ups* 1954;4:1-91.
192. van Bockel C, Beetz T, Vos JN. Synthesis of a pentasaccharide corresponding to the antithrombin III binding fragment of heparin. *J Carbohydr Chem* 1985;4:293-321.
193. Van Ryn-McKenna J, Gray E, Weber E, et al. Effects of sulfated polysaccharides on inhibition of thrombus formation initiated by different stimuli. *Thromb Haemost* 1989;61:7-9.
194. 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.
195. Warkentin TE, Hayward CP, Boshkov LK, et al. Sera from patients with heparin-induced thrombocytopenia generate platelet-derived microparticles with procoagulant activity: an explanation for the thrombotic complications of heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 1994;84:3691-9.
196. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995;332:1330-5.
197. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: IgG-mediated platelet activation, platelet microparticle generation, and altered procoagulant/anticoagulant balance in the pathogenesis of thrombosis and venous limb gangrene complicating heparin-induced thrombocytopenia. *Transfus Med Rev* 1996;10:249-58.
198. Warkentin TE, Elavathil LJ, Hayward CP, et al. The pathogenesis of venous limb gangrene associated with heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Intern Med* 1997;127:804-12.
199. Warkentin TE, Chong BH, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: towards consensus. *Thromb Haemost* 1998;79:1-7.
200. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: a clinicopathologic syndrome. *Thromb Haemost* 1999;82:439-47.
201. Warkentin TE, Sheppard JT. Generation of platelet-derived microparticles and procoagulant activity by heparin-induced thrombocytopenia IgG/serum and other IgG platelet agonists: a comparison with standard platelet agonists. *Platelets* 1999;10:319-26.
202. Weitz JI, Hudoba M, Massel D, et al. Clot-bound thrombin is protected from inhibition by heparin-antithrombin III but is susceptible to inactivation by antithrombin III-independent inhibitors. *J Clin Invest* 1990;86:385-91.

203. Weitz JI, Hirsh J. New anticoagulant drugs. *Chest* 2001;119:95S-107S.
204. 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.
205. Verstraete M, Zoldhelyi P, Willerson J. Specific thrombin inhibitors. In: Verstraete M, Foster V, Topol E, editors. Cardiovascular thrombosis: thrombocardiology and thromboneurology. Second ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publ; 1998. p. 141-72.
206. Westrich GH. The role of mechanical and other adjuncts. *Am J Knee Surg* 1999; 12:64-71.
207. Westrich GH, Specht LM, Sharrock NE, et al. Pneumatic compression hemodynamics in total hip arthroplasty. *Clin Orthop* 2000:180-91.
208. Whitfield LR, Lele AS, Levy G. Effect of pregnancy on the relationship between concentration and anticoagulant action of heparin. *Clin Pharmacol Ther* 1983;34: 23-8.
209. Wille-Jørgensen P, Thorup J, Fischer A, et al. Heparin with and without graded compression stockings in the prevention of thromboembolic complications of major abdominal surgery: a randomized trial. *Br J Surg* 1985;72: 579-81.
210. Wilson NV, Das SK, Kakkar VV, et al. Thrombo-embolic prophylaxis in total knee replacement. Evaluation of the A-V Impulse System. *J Bone Joint Surg Br* 1992;74:50-2.
211. Vun CM, Evans S, Chong BH. Cross-reactivity study of low molecular weight heparins and heparinoid in heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Res* 1996;81:525-32.
212. Young E, Wells P, Holloway S, et al. Ex-vivo and in-vitro evidence that low molecular weight heparins exhibit less binding to plasma proteins than unfractio-nated heparin. *Thromb Haemost* 1994; 71:300-4.
213. Zederfeldt B. Studies on wound healing and trauma. *Acta Chir Scand* 1957;224:1-85.