

## 2.3 Profylax vid ortopedisk kirurgi

---

### Slutsatser\*

#### Heparin och LMWH

- Profylax med heparin och lågmolekylärt heparin minskar incidensen av såväl djup ventrombos som lungemboli (1).
- Lågmolekylärt heparin har bättre effekt än heparin som profylax mot LE (1).
- Lågmolekylärt heparin har bättre effekt än heparin som profylax mot asymtomatisk DVT (1).
- Profylax med heparin ger fler blödningskomplikationer än placebo (2).
- Blödningskomplikationer är lika vanliga vid profylax med lågmolekylärt heparin som med heparin (1).
- Förlängd profylaxperiod med lågmolekylärt heparin efter elektiv höftproteskirurgi minskar risken för ventrombos och lungemboli (2).
- Förlängd profylaxperiod med lågmolekylärt heparin minskar risken för asymtomatisk ventrombos (1).

#### Dextran

- Dextran har likvärdig effekt som lågmolekylärt heparin vid profylax mot LE (2).

---

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

- Lågmolekylärt heparin har bättre effekt än dextran som profylax mot asymtomatisk DVT (1).

## Kompressionsstrumpor och ASA

- Intermittent pneumatisk kompression minskar risken för asymtomatisk ventrombos (2).
- Graderade kompressionsstrumpor minskar inte risken för asymtomatisk ventrombos (2).
- Profylax med acetylsalicylsyra (ASA) minskar inte risken för venös tromboembolism vid ortopedisk kirurgi (3).

## Inledning

Venös tromboembolism (VTE) är en vanlig dödsorsak efter omfattande ortopedisk kirurgi. Utan profylax är prevalensen dödande lungemboli inom tre månader efter höftprotes-, knäprotes- och höftfrakturoperation 0,1–0,4 procent, 0,2–0,7 procent, respektive 3,6–12,9 procent [29]. Kardiovaskulär sjukdom och tromboembolism utgör de dominerande dödsorsakerna [24,28,68,70]. Dödligheten är väsentligt högre vid höftfraktur jämfört med höft- och knäproteskirurgi, vilket kan förklaras av att höftfrakturpatienterna har en betydligt högre ålder och belastas med betydligt fler medicinska problem [29]. Merparten av dödande lungembolier uppträder efter utskrivning från sjukhuset [11,29,45,74].

Den rutin som har utvecklats under de senaste 15 åren innebär att flertalet patienter som genomgår omfattande ortopedisk kirurgi erbjuds förebyggande behandling, företrädesvis med olika heparinpreparat. Vårdsituationen är i dag delvis förändrad vilket ställer oss inför nya problem. Vårdtiderna har blivit allt kortare och risken för djup ventrombos och lungemboli kvarstår efter utskrivning från sjukhuset, när den förebyggande behandlingen i allmänhet har avslutats. Det finns en osäkerhet bland ortopedkirurger, dels hur länge behandlingen ska pågå, dels i vilken grad tromboemboliska komplikationer går att påverka med den förebyggande behandling vi använder i dag.

## Metodik

### Sökning

Gemensam sökning inom området kirurgi/ortopedi via Medline för tiden 1990–2001, inkluderande randomiserade, kontrollerade kliniska studier samt översikter och metaanalyser inom ämnesområdet ”venös tromboembolism/prevention/kontroll”. Validering av utfallet i litteratursökningen har gjorts med hjälp av alternativa sökord och refererad litteratur. Metodiken är identisk med den som beskrivits tidigare i Kapitel 2.2.

### Urvalskriterier

Litteratursökning gav 536 artiklar med abstrakt, varav 215 inom ämnesområdet ortopedi. Ytterligare 29 arbeten tillkom efter genomläsning av referenslistor, dvs totalt 244 studier. Detta material genomgick sedan en granskningsprocess enligt i förväg definierade kriterier och 123 studier valdes bort: studier som inte var randomiserade eller kontrollerade (50), dubbelpublikationer (26), osystematiska översikter (12), ”letter” och ledartiklar (10), vetenskapliga arbeten som inte studerade VTE (18), preliminära rapporter (3) samt ekonomisk analys (”cost-effectiveness”) (6) och audit-artiklar (2).

### Redovisning

Vi identifierade 97 originalarbeten som uppfyllde kriterierna på randomiserad kontrollerad studie och 20 metaanalyser/systematiska översikter som var kvalificerade för fortsatt genomläsning och redovisning i någon form. Av de 97 randomiserade kontrollerade studierna uppfyllde 46 Cochrane Library:s kvalitetskriterier inom ortopedisk kirurgi. Av metaanalyserna uppfyllde sex studier dessa kriterier och ytterligare en systematisk översikt accepterades som referensmaterial [29]. Slutligen redovisas Collins metaanalys från 1988 pga dess sammanställning av placebokontrollerade studier [11].

Det finns ett mycket stort antal studier på patienter som genomgått höft- och knäprotesoperation, patientgrupper som lämpar sig väl för

klinisk forskning. Inom höftfrakturområdet finns endast ett litet antal arbeten av hög kvalitet. Inom övriga ortopediska områden, t ex underbensfraktur och ryggkirurgi, saknas hittills randomiserade kontrollerade studier med tillfredsställande kvalitet och korrekt diagnostik.

## Resultat

### Metaanalyser och systematiska översikter publicerade före 1990

#### *Heparin*

En stor metaanalys publicerades 1988 och sammanfattade den kliniska erfarenheten av ofraktionerat heparin (UFH) som tromboprofylax inom olika typer av kirurgi, inklusive ortopedi [11]. Enbart randomiserade, kontrollerade studier ingår i denna metaanalys och alla studierna har placebo eller ingen behandling som kontroll. I Collins studie påvisades en god antitrombotisk effekt av heparin men också ett signifikant samband mellan reduktionen av dödande lungemboli och den anti-trombotiska effekten registrerad med screeningmetoder (fibrinogen-upptagstest och kontraströntgen), se Kapitel 1.7 för vidare diskussion om detta.

#### *Dextran*

Dextran är ett läkemedel med en lång behandlingstradition i skandinaviska länder och används fortfarande som tromboprofylax i olika sammanhang. Preparatet har en skyddande effekt mot lungemboli i samband med både allmänkirurgi och ortopedisk kirurgi, med en reduktion av dödande lungemboli från 1,5 procent till 0,3 procent och en reducerad dödlighet från 5,0 till 3,6 procent i en sammanställning, ursprungligen publicerad 1983, av 5 866 patienter i randomiserade kontrollerade studier [8]. I samma systematiska översikt påpekas också att det ”saknas en strikt kontrollerad studie inriktad på att jämföra frekvensen postoperativa dödande lungembolier hos en obehandlad kontrollgrupp och en dextranbehandlad grupp”. Detta faktum är dock lika giltigt för alla de metoder för tromboprofylax som vi använder i dag.

## Metaanalyser, systematiska översikter och studier publicerade 1990–2001

Under den aktuella tidsperioden för denna litteratursökning publicerades 20 metaanalyser och systematiska översikter. Sju av dessa studier har väldefinierade ingångskriterier och utgör en bas för övriga jämförelser [16,32,37,43,47,53,62]. En systematisk översikt är av speciellt intresse som referensmaterial [29]. Övriga metaanalyser är belastade med metodologiska svagheter [3,40,44,60,61,64,72,73].

### *Lågmolekylärt heparin vs heparin*

Lågmolekylärt heparin (LMWH) har jämförts med ofraktionerat heparin (UFH) i tre metaanalyser där ortopedisk kirurgi ingår. En av studierna visade att LMWH hade en signifikant bättre effekt både mot asymtomatisk trombos och lungemboli [62]. De båda andra studierna visade en trend till LMWH:s favör med avseende på förebyggande effekt mot asymtomatisk trombos och lungemboli [47,53]. Någon skillnad i dödlighet kunde inte påvisas. Ingen av studierna visade någon ökad blödningstendens med LMWH jämfört med UFH inom ortopedisk kirurgi.

### *Lågmolekylärt heparin vs dextran*

LMWH har jämförts med dextran i en av metaanalyserna [53]. Studiematerialet var här mer begränsat, men LMWH visade en klart bättre effekt än dextran när det gäller att förhindra uppkomsten av djup ventrombos. Någon skillnad i lungembolifrekvens eller dödlighet sågs inte, men däremot en trend i favör till dextran när det gäller reduktion av lungemboli (0,6 vs 2,4 procent; KI 0 till 3,6 procent).

### *Övriga metoder*

Acetylsalicylsyra (ASA) och en rad andra trombocythämmande läkemedel utvärderades i en metaanalys av 53 kontrollerade studier på totalt 8 400 allmänkirurgiska och ortopediska patienter, med en till tre veckors behandling jämfört med ingen behandling eller placebo [3]. I denna analys fann man en signifikant effekt av ASA jämfört med placebo, både på djup ventrombos och lungemboli. De ingående studiernas kvalitet är dock genomgående låg och denna metaanalys har fått mycket hård kritik

[10,69]. Trots detta har studien fått förnyad aktualitet pga en nyligen publicerad ASA-studie [4]. I PEP-studien inkluderades bl a 4 000 höftplastiker och där kunde man inte påvisa någon tromboskyddande effekt av ASA jämfört med placebo. Resultaten för höftfrakturpatienter i denna studie redovisas i evidens Tabellen. I en sammanställning av 56 studier på total höftplastik med många olika profylaxmetoder, däribland ASA, påvisades ingen antitrombotisk effekt av ASA [29,44].

Warfarin jämfördes med UFH och LMWH i en sammanställning av ortopedkirurgiska studier, främst höftproteskirurgi, och denna sammanställning visade att warfarin hade sämre antitrombotisk effekt än både UFH och LMWH och att det inte förelåg någon skillnad i kliniskt relevanta blödningskomplikationer ("major bleeding") [64]. En metaanalys av enbart knäprotesstudier visade att warfarin hade sämre effekt än LMWH men inte någon ökad blödningstendens [37].

Studier av intermitterande pneumatisk kompression (IPC) är antingen underdimensionerade, har stort bortfall pga svårigheter med patientföljsamhet eller är i övrigt behäftade med låg studiekvalitet [29,32]. Detta medför stora svårigheter i utvärderingen av metoden, men IPC bedöms ändå ha en säkerställd antitrombotisk effekt [29,32].

Effekt av kompressionsstrumpor som förebyggande behandling mot trombosbildning i samband med ortopedisk kirurgi är inte visad [29]. I en systematisk översikt på kontrollerade studier av kompressionsstrumpor som postoperativ venös trombosprofylax fann man endast en studie med adekvat metodologi inom ortopedi under åren 1966–1992. Studien visade ingen effekt av kompressionsstrumpor [73]. Slutsatsen är att kompressionsstrumpor inte tillför någon ökad antitrombotisk effekt under förutsättning att patienten har välfungerande farmakologisk profylax [29,73].

### *Total höftledsplastik*

Under den aktuella perioden publicerades 30 studier som uppfyllde kriterierna. En studie jämförde LMWH med placebo och fann att LMWH hade signifikant effekt på asymtomatisk DVT, men en tendens till ökad blödning kunde också påvisas [49]. Fyra studier jämförde

LMWH med UFH och samtliga studier visade minskad trombosförekomst till fördel för LMWH, utan någon ökad blödningstendens [2,17,46,54]. Detta resultat har kunnat bekräftas i två metaanalyser [53,62] medan en tredje metaanalys inte kunde påvisa denna skillnad i effekt [47]. En studie jämförde dosjusterat UFH med LMWH och fann likvärdiga resultat i behandlingsgrupperna både vad gäller effekt på asymtomatisk DVT och blödning, trots att LMWH-dosen ökades efter tre dagar [57].

Fem studier jämförde LMWH med dosjusterat warfarin [13,27,31,39,41]. I två av studierna fann man ingen skillnad mellan LMWH och warfarin [31,39], men i övriga tre studier hade LMWH en signifikant ökad effekt på profylax av DVT, dock till priset av ökad blödning i den studie där LMWH gavs två timmar före operation [27]. En av dessa studier är speciellt intressant eftersom patienterna följdes noggrant under tre månader efter operationen och vid slutet av uppföljningsperioden förelåg ingen skillnad i VTE-frekvens mellan behandlingsgrupperna [13].

LMWH jämfördes med dextran i en studie där en signifikant bättre effekt mot asymtomatisk DVT påvisades med LMWH [1]. Detta resultat har också bekräftats i en metaanalys [53]. En annan studie jämförde heparinoid med placebo och ytterligare en studie jämförde heparinoid med UFH i kombination med dihydroergotamin (DHE) och båda studierna visade bättre effekt mot asymtomatisk DVT jämfört med kontrollgruppen [36,56].

Två studier jämförde pre- och postoperativ start med LMWH-proylax och fann ingen signifikant skillnad mellan dessa behandlingsformer [41,63]. Frågan om preoperativ profylaxstart har för- eller nackdelar har dock inte besvarats på ett tillfredställande sätt med dessa studier, bl a pga att studierna inte var utformade på ett relevant sätt.

Två studier jämförde tre olika LMWH-preparat, reviparin 4 200 IE mot enoxaparin 40 mg respektive tinzaparin 4 500 IE mot enoxaparin 40 mg, och man fann att preparaten hade jämförbar effekt på asymtomatisk DVT [66,67]. Dessa båda studier har dock ett begränsat bevisvärde pga att studierna var underdimensionerade.

Intermittent pneumatisk kompression (IPC), jämfördes med warfarin respektive placebo. I studien med aktiv kontroll var behandlingarna likvärdiga [25] medan den placebokontrollerade studien visade klart bättre effekt med IPC [38].

Tre arbeten studerade rekombinant hirudin (desuridin) i jämförelse med heparinpreparat och samtliga studier visade bättre effekt med desuridin jämfört med kontrollgruppen [18,19,20].

En färsk studie med en specifik faktor Xa-hämmare har visat god effekt jämfört med LMWH [71] vad gäller asymtomatisk DVT och studier på en specifik trombinhämmare har givit jämförbara resultat med LMWH [21]. Inga av dessa nya preparat har emellertid hittills visats ha någon säker fördel jämfört med LMWH när det gäller symtomgivande ven-trombos eller lungemboli.

Förlängd profylax med LMWH testades i sju studier och sex av dessa visade signifikant förbättrad effekt på asymtomatisk DVT med fortsatt profylax 2–4 veckor efter utskrivning från sjukhus [9,14,15,42,50,65], medan däremot den sjunde studien inte visade någon effekt av förlängd profylax på klinisk tromboembolism [34]. Resultaten av samtliga studier på förlängd profylax efter höftprotesoperation har analyserats i två färskas metaanalyser som visade signifikant effekt på symtomgivande ven-trombos efter elektiv höftartroplastik [16,43].

### *Total knäledsplastik*

Tolv studier publicerades som uppfyllde kriterierna, varav två är gemensamma för knä- och höftledsplastik. Två studier som jämförde LMWH med placebo respektive kompressionsstrumpor visade bättre effekt med LMWH [51,55]. Två studier där LMWH jämfördes med UFH visade bättre effekt med LMWH på asymtomatisk DVT [12,23] men en viss tendens till ökad blödning sågs när LMWH gavs två timmar före operation [12].

Fyra studier jämförde LMWH med warfarin [31,33,39,52]. I en studie var behandlingsgrupperna likvärdiga [39] och i de övriga tre studierna hade LMWH bättre effekt än warfarin. Warfarinprofylax som startade



två veckor innan operationen var likvärdigt med warfarin kvällen innan operationen då warfarin gavs under knappt 1 vecka i båda behandlingsgrupperna [26].

En färsk studie med en specifik faktor Xa-hämmare har visat god effekt på asymtomatisk DVT jämfört med LMWH [6] och studier på en specifik trombinhämmare har givit jämförbara resultat med LMWH [22,35] men dessa nya preparat har hittills inte bevisats ha någon fördel jämfört med LMWH när det gäller symtomgivande tromboembolism.

Två studier på förlängd profylax med LMWH efter utskrivning från sjukhus visade ingen signifikant förbättrad effekt [14,34].

I en metaanalys beskrivs en bättre effekt på symtomgivande DVT av LMWH än av warfarin och UFH [37].

### *Höftfraktur*

Fyra randomiserade studier med flebografisk diagnostik uppfyllde kriterierna och dessutom accepterades en studie med klinisk diagnostik [4]. Heparinoid (organan) studerades i två arbeten, med ASA respektive dextran som jämförelsepreparat [7,30]. Båda studierna visade signifikant färre antal djupa ventromboser av heparinoid, verifierade med flebografi-screening. Studiernas begränsade storlek tillät ingen säker bedömning av effekten på lungemboli eller dödlighet.

Dermatansulfat jämfördes med placebo i en dosökningsstudie av begränsad storlek och den högsta dosen av dermatansulfat gav bättre resultat än placebo vid utvärdering med flebografi [5].

En specifik faktor Xa-hämmare jämfördes med gängse LMWH-profylax i en stor studie och utvärdering med flebografi visade en bättre effekt med det nya preparatet, dock utan någon mätbar skillnad avseende klinisk ventrombos eller lungemboli [22].

Effekten av ASA som tilläggsprofylax utöver sedvanlig rutinbehandling utvärderades med klinisk diagnostik i en höftfrakturstudie som omfattade mer än 10 000 patienter [4]. Resultaten visade ingen effekt på

förutbestämda effektmått, bl a lungemboli och vaskulär död. Totala dödligheten inom 35 dygn var cirka 7 procent i båda grupperna. Man fann en något lägre frekvens av det sekundära effektmåttet tromboembolism med ASA, men gastrointestinala blödningar och sårhematom var vanligare med denna behandling.

En metaanalys publicerad i Cochranebiblioteket visade att UFH, LMWH och IPC har effekt på asymtomatisk DVT i samband med höftfraktur, men man såg ingen effekt på lungemboli eller dödlighet i detta begränsade material [32]. Blödningskomplikationer gick inte att bedöma i dessa studier.

### *Förlängd profylaxperiod*

Sedvanlig profylaxperiod är 7–10 dagar efter ortopedkirurgi. Det har framförts att förlängd profylax, dvs trombosprevention som fortsätter 1 månad eller längre tid efter kirurgi eller trauma, bör övervägas om patienten har en dokumenterat ökad trombosrisk, t ex tidigare trombos eller lungemboli [58]. Det finns också specifika riskgrupper, som ärftliga trombofilier, som kan vara i behov av mer effektiv trombosprevention [48,59,75].

Förlängd profylax har också prövats som generell profylax till vissa högriskgrupper, höft- och knäproteskirurgi, med positivt resultat på asymtomatisk trombos [9,14,15,42,50,65]. I vissa studier kunde man även påvisa en signifikant effekt på symtomgivande trombos och lungemboli [9,14]. I en aktuell studie med förlängd profylax fann man en gynnsam effekt endast i samband med höftproteskirurgi, men ingen effekt vid knäproteskirurgi [14]. Förlängd profylax har också testats på 1 200 patienter efter höft- och knäproteskirurgi, utan tromboscreening, varvid man inte fann någon skillnad mellan grupperna, dvs ingen effekt av den längre behandlingsperioden på cirka fem veckor [34].

Författarna till denna studie pekade på tänkbara riskgrupper som skulle kunna dra nytta av förlängd profylax, t ex patienter med tidigare tromboembolism, medfödd eller förvärvad trombosbenägenhet, fördröjd mobilisering eller fetma [34]. Många av dessa riskfaktorer är dock

svårbedömda, dvs vi har små möjligheter att förutsäga vilka patienter som kommer att få trombos i samband med kirurgi [58].

I en färsk metaanalys av samtliga nio studier med förlängd profylax efter ortopedisk kirurgi fann man en signifikant reduktion av klinisk tromboembolism hos patienter som genomgått höftproteskirurgi [16]. Någon signifikant effekt på symtomgivande trombos hos knäprotesopererade patienter kunde man däremot inte påvisa. Det förelåg en god korrelation mellan reduktion av asymtomatisk trombos och klinisk tromboembolism. Blödningsskomplikationerna var mycket få och det förelåg ingen skillnad mellan behandling och placebo. Dödligheten påverkades inte i denna selekterade population på cirka 1 000 patienter. Collins har beräknat att det krävs en studiepopulation på 20 000 patienter för att påvisa en reduktion av fatal lungemboli från 0,8 till 0,4 procent och populationen måste sannolikt mångdubblas för att visa effekt på total dödlighet (se också Kapitel 1.8) [11].

## Sammanfattning

Ofraktionerat heparin minskar risken för djup ventrombos och lungemboli, både vid elektiv ortopedkirurgi och frakturkirurgi, vilket har visats i en tidig metaanalys [11]. Lågmolekylära hepariner har bättre effekt än ofraktionerat heparin, utan att risken för kliniskt relevanta blödningar ökar [62]. Förlängd profylaxtid med lågmolekylärt heparin ger ytterligare reduktion av symtomgivande tromboser [16].

Andra profylaxmetoder som dextran, kompressionsstrumpor och intermittent pneumatisk kompression kan ses som ett komplement. Dextran har en visad positiv effekt mot lungemboli, även vid korttidsprofylax, vilket gör den till ett lämpligt alternativ när korttidsprofylax (1–3 dagar) är att föredra. Effekten av att kombinera heparinpreparat med dextran eller kompressionsstrumpor är svårvärderad och någon säker additiv eller förstärkt effekt av en sådan kombinationsbehandling har inte visats på ett övertygande sätt.

Nya behandlingsprinciper är under utveckling, bl a syntetiska trombinhämmare och faktor Xa-inhibitorer. Dessa preparat har visat god effekt i

jämförelse med lågmolekylära hepariner, men inte visat någon reducerad frekvens av symtomatisk djup ventrombos eller lungemboli i hittills publicerade studier. Dessa metoder är ännu inte etablerade i klinisk praxis.

### **Evidenstabeller**

För samtliga tabeller gäller följande förkortningar:

ARR = absolut riskreduktion (anges i procentenheter). Redovisas som risken i kontrollgruppen minus risken i interventionsgruppen.

ARÖ = absolut riskökning

DB = dubbelblind

DHE = dihydroergotamin

F = flebografi

FUT = fibrinogenupptagstest

GCS = graderade kompressionsstrumpor

IPC = intermittent pneumatisk kompression

**I** = interventionsgruppen, inom parentes antalet randomiserade

ITT = analys enligt intention to treat

**K** = kontrollgruppen, inom parentes antalet randomiserade

O = obduktion

P = pletysmografi

PA = pulmonalisangiografi

RR = relativ risk

Sc = skintigrafi

Sp = spiral-DT

US = ultraljud

**Tabell 1** Ortopedkirurgiska ingrepp. Profylax vid elektiv höftplastik.  
Randomiserade, kontrollerade studier.

Författare, år	Design	Pat.population	Intervention
Bergqvist, 1996 [9]	RCT, DB Två centra, tidsperiod anges ej	Elektiv höftplastik 70 år, 56% kvinnor  Exkluderade: Färsk VTE, defekt hemostas	<b>I</b> Enoxaparin 40 mg x 1, 21 d (117)  <b>K</b> Placebo 21 d (116) Enoxaparin 40 mg x 1 till alla under 9 d, därefter randomisering till profylax eller placebo under 21 d Läkare/patient blindade Radiolog blindad
Colwell, 1999 [13]	RCT, ej DB Multicenter (156) 1993–1996	Elektiv höftplastik 64 år, 56% kvinnor  Exkluderade: Protesrevision, defekt hemostas	<b>I</b> Enoxaparin 30 mg x 2, start postop (<24 t), 7 d (1 516)  <b>K</b> Warfarin, dosjusterat, start pre- eller postop (<24 t), 7 d (1 495) Läkare/patient ej blindade
Comp, 2001 [14]	RCT, DB Multicenter (57) 1994–1996	Elektiv höftplastik 64 år, 50% kvinnor  Exkluderade: Protesrevision, tidigare VTE och defekt hemostas	<b>I</b> Enoxaparin 40 mg x 1, 21 d (152)  <b>K</b> Placebo 21 d (138) Enoxaparin 30 mg x 2 till alla under 9 d, därefter randomisering till profylax eller placebo under 21 d
Dahl, 1997 [15]	RCT, DB Två centra 1991–1994	Elektiv höftplastik 71 år, 71% kvinnor  Exkluderade: Färsk VTE, defekt hemostas, negativ flebografi	<b>I</b> Dalteparin 5 000 IE x 1, 28 d (117)  <b>K</b> Placebo 28 d (110) Dalteparin 5 000 IE x 1 till alla under 7 d (+ Dextran 70, 2 d), därefter randomisering till profylax eller placebo, 28 d Läkare/patient blindade Radiolog blindad

<b>Effektmått/ Diagnosmetod</b>	<b>Resultat, I-K (95% KI)</b>	<b>Kommentarer</b>
a) dödlighet (30 d) b) klinisk DVT (F) c) klinisk LE (PA, Sc) d) total VTE e) blödning (major)  90 d	a) 0 b) 1,7–6,9% ARR 5,2 c) 0–1,7 (ARR 1,7) d) 18–39% ARR 21 (10; 32) e) 0	Förlängd profylax. Design med hög validitet. Förväntat bortfall. ITT analys. Bilateral flebografi, central utvärdering
a) dödlighet (90 d) b) klinisk DVT (US, F) (90 d) c) klinisk LE (PA, Sc) (90 d) d) klinisk VTE (14 d) Fas I: 14 d Fas II: 90 d e) blödning (major) (90 d)	a) 0,6–0,7% b) 2,6–2,9% c) 1,0–0,8% d) 0,3–1,1% ARÖ 0,8 (–0,2; 1,4) e) 1,2–0,5% ARÖ 0,7 (–0,5; 1,5)	Klinisk VTE. Design med hög validitet. Enbart symtomgivande VTE. ITT analys: 14 d och 90 d. Uppföljning av alla patienter. Verifiering av alla VTE. Radiolog blindad
a) dödlighet (30 d) b) klinisk DVT (F) c) klinisk LE (PA, Sc) d) total DVT e) blödning (reoperation pga sårhematom)  30 d	a) 0 b) 0 c) 0 d) 10–28% ARR 18 (10; 27) e) 0,4–0,5%	Förlängd profylax. Design med hög validitet. Förväntat bortfall. ITT analys. Bilateral flebografi, central utvärdering. En studie, delad på höft- och knäprotes
a) dödlighet (35 d) b) klinisk DVT (F) c) klinisk LE (PA, Sc) d) total VTE e) blödning (major)  35 d	a) 0,9–0,9% b) 2,9–3,5% (ARR 0,6) c) 0–2,8% (ARR 2,8) d) 19–32% ARR 13 (2; 24) e) 0	Förlängd profylax. Design acceptabel. Flebografi och lungskintigrafi innan randomisering, dvs selektion. Förväntat bortfall. ITT analys. Bilateral flebografi två ggr, central utvärdering

Tabellen fortsätter på nästa sida.

**Tabell 1** fortsättning

Författare, år	Design	Pat.population	Intervention
Danish Enoxaparin, 1991 [1]	RCT, ej DB Multicenter (4) 1989–1990	Elektiv höftplastik 71 år, 57% kvinnor  Exkluderade: Färsk VTE och defekt hemostas	<b>I</b> Enoxaparin 40 mg x 1, start 12 t preop, 9 d (108)  <b>K</b> Dextran70, 1 000 mL (60 g) op-dag, 500 mL dag 1 och 500 mL dag 3 (111) Läkare/patient ej blindade Radiolog blindad
Eriksson, 1991 [17]	RCT, DB Ett center 1987–1989	Elektiv höftplastik 69 år, 60% kvinnor  Exkluderade: defekt hemostas	<b>I</b> Dalteparin 5 000 IE x 1; start 12 t preop, 8 d (64)  <b>K</b> UFH 5 000 IE x 3, start 2 t preop; 9 d (61) Läkare/patient blindade Radiolog blindad
Eriksson, 1996 [18]	RCT, DB Multicenter (17) 1992–1993	Elektiv höftplastik 66 år, 64% kvinnor  Exkluderade: Protesrevision, defekt hemostas	<b>I</b> Desirudin 15 mg x 2, start "knife to skin", 9 d (202)  <b>K</b> UFH 5 000 IE x 3, start 2 t preop, 9 d (229) Läkare/patient blindade Radiolog blindad
Eriksson, 1997 [19]	RCT, DB Multicenter (11) 1993–1994	Elektiv höftplastik 68 år, 58% kvinnor  Exkluderade: Protesrevision, defekt hemostas	<b>I</b> Desirudin 15 mg x 2, start "knife to skin", 10 d (174)  <b>K</b> UFH 5 000 IE x 3, start 2 t preop, 10 d (177) Läkare/patient blindade Radiolog blindad
Eriksson, 1997 [20]	RCT, DB Multicenter 31 centra i 10 länder 1994–1995	Elektiv höftplastik 67 år, 58% kvinnor  Exkluderade: Protesrevision, defekt hemostas	<b>I</b> Rekombinant hirudin, Desirudin 15 mg x 2, start "knife to skin"; 10 d (802)  <b>K</b> Enoxaparin 40 mg x 1, start 12 t preop 10 d (785) Läkare/patient blindade Radiolog blindad



<b>Effektmått/ Diagnosmetod</b>	<b>Resultat, I-K (95% KI)</b>	<b>Kommentarer</b>
a) dödlighet (9 d) b) klinisk DVT (F) c) klinisk LE (PA, Sc) d) total DVT e) blödning (sårhematom – reop)	a) 0 b) 0 c) 0 d) 7–22% ARR 15 (6; 24) e) 1–1%	Design valid. Liten studiepopulation. ITT analys. Bilateral flebografi, oklar metodik, central utvärdering. Få kliniska VTE
30 d		
a) dödlighet (12 d) b) klinisk DVT (F) c) klinisk LE (PA, Sc) d) total DVT e) blödning ("excessive")	a) 0–1,5% b) 3–3% c) 1,5–3% d) 30–42% ARR 12 (–5; 29) e) 1,5–7,5% ARR 6	Design valid. Förväntat bortfall. ITT analys. Bilateral flebografi. Central utvärdering. Oklara blödningskriterier. Screening av LE svårvärderad
50 d		
a) dödlighet (10 d) b) klinisk DVT (F) c) klinisk LE (PA, Sc) d) total VTE e) blödning ("serious")	a) 0 b) 0 c) 0,5–0% d) 19–34% ARR 15 (7; 23) e) 1,4–0,7% ARÖ 0,7	Dose-finding, mellandosen vald, valid design. Förväntat bortfall. ITT analys. Bilateral flebografi, central utvärdering. Kliniska VTE ofullständigt redovisade
42 d		
a) dödlighet (10 d) b) klinisk DVT (F) c) klinisk LE (PA, Sc) d) total VTE e) blödning ("serious")	a) 0 b) 1,1–1,1% c) 0 d) 8–24% ARR 16 (8; 24) e) 0	Design med hög validitet. Förväntat bortfall. ITT analys. Bilateral flebografi, central utvärdering
42 d		
a) dödlighet (42 d) b) klinisk DVT (F) c) klinisk LE (PA, Sc) d) total DVT e) blödning ("serious")	a) 0,4–0,2% b) 1,1–1,1% c) 0,2–0,2% d) 18–25% ARR 7 (3; 11) e) 2–2%	Design med hög validitet. Förväntat bortfall. Intention to treat (ITT) analys. Bilateral flebografi, central utvärdering
42 d		

Tabellen fortsätter på nästa sida.

**Tabell 1** fortsättning

Författare, år	Design	Pat.population	Intervention
Francis, 1992 [25]	RCT, ej DB Två centra 1988–1991	Elektiv höftplastik 64 år, 53% kvinnor  Exkluderade: Protesrevision, defekt hemostas	<b>I</b> Intermittent Pneumatisk Kompression (IPC) 7 d (98)  <b>K</b> Warfarin, dosjusterat, start 12 d preop, 7 d (103) Läkare/patient ej blindade Radiolog blindad
Francis, 1997 [27]	RCT, ej DB Multicenter (7) 1992–1995	Elektiv höftplastik 63 år, 53% kvinnor  Exkluderade: defekt hemostas	<b>I</b> Dalteparin 5 000 IE x 1; start 2 t preop 2 500 IE; 8 d (192)  <b>K</b> Warfarin, dosjusterat, 12 t preop, 8 d (190) Läkare/patient ej blindade Radiolog blindad Central utvärdering
GHAT, 1992 [2]	RCT, DB Multicenter (15) 1988–1989	Elektiv höftplastik 64 år, 62% kvinnor  Exkluderade: Protesrevision, färsk trombos, defekt hemostas	<b>I</b> Fraxiparin 10 000 IE x 1, start 12 t preop, 16 d (136) (100 ICU ≈ 41 IE)  <b>K</b> UFH 5 000 IE x 3, start 2 t preop, 16 d (137) Läkare/patient blindade Radiolog blindad
Hamulyak, 1995 [31]	RCT, ej DB Multicenter (12) 1991–1994	Elektiv höftplastik 67 år, 71% kvinnor  Exkluderade: Tidigare VTE och defekt hemostas	<b>I</b> Nadroparin 60 IE/kg x 1, start 12 t preop, 10 d (195)  <b>K</b> Warfarin, dosjusterat, start 24 t preop, 10 d (196) Läkare/patient ej blindade Radiolog blindad

<b>Effektmått/ Diagnosmetod</b>	<b>Resultat, I-K (95% KI)</b>	<b>Kommentarer</b>
a) dödlighet (9 d) b) klinisk DVT (F) c) klinisk LE (PA, Sc) d) total VTE e) blödning ("major" sårhematom)  9 d	a) 1–1% b) 0 c) 0 d) 27–31% ARR 4 (–8; 16) e) 0–1% ARR 1	Design valid. Liten studiepopulation. ITT analys. Bilateral flebografi, oklar metodik, central utvärdering. Få kliniska VTE
a) dödlighet (8 d) b) klinisk DVT (F) c) klinisk LE (PA, Sc) d) total VTE e) blödning ("major")  8 d	a) 0 b) 1–1% c) 0 d) 15–26% ARR 11 (3; 19) e) 2,1–1,4% ARÖ 0,7	Design: godkänd validitet. Stort bortfall. ITT analys. Bilateral flebografi, central utvärdering. Kliniska VTE ofullständigt redovisade
a) dödlighet (16 d) b) klinisk DVT (F) c) klinisk LE (PA, Sc) d) total VTE e) blödning ("major" hematoma, spinalt hematoma, reoperation)  42 d	a) 1–2% b) 1–3% c) 1–4% d) 33–34% ARR 1 (–10; 12) e) 2–1% ARÖ 1	Design valid. Liten studiepopulation. ITT analys. Bilateral flebografi, oklar metodik, central utvärdering. En spinal blödning med paraplegi (LMWH)
a) dödlighet (12 d) b) klinisk DVT (F) c) klinisk LE (PA, Sc) d) total VTE e) blödning ("severe")  12 d	a) – b) – c) – d) 14–14% e) –	Design valid. Förväntat bortfall. ITT analys. Bilateral flebografi, central utvärdering. Kliniska VTE ofullständigt redovisade

Tabellen fortsätter på nästa sida.

**Tabell 1** fortsättning

<b>Författare, år</b>	<b>Design</b>	<b>Pat.population</b>	<b>Intervention</b>
Heit, 2000 [34]	RCT, DB Multicenter (33) 1994–1997	Elektiv höft-, knä- plastik 65 år, 55% kvinnor  Exkluderade: Defekt hemostas, defekt lever-/njur- funktion, malignitet	<b>I</b> Ardeparin 100 IE/kg x 1, 35 d (607)  <b>K</b> Placebo 35 d (588) Ardeparin 50 IE/kg x 1 till alla under 7 d, därefter randomisering till profylax vs placebo ytterligare 35 d Läkare/patient blindade
Hoek, 1992 [36]	RCT, DB Multicenter (4) 1986–1988	Elektiv höftplastik 69 år, 78% kvinnor  Exkluderade: Färsk trombos eller tarmblödning	<b>I</b> Heparinoid 750 IE x 2, start 1 t preop, 10 d (97)  <b>K</b> Placebo x 2, (99) Läkare/patient blindade Radiolog blindad
Hull, 1990 [38]	RCT, ej DB Multicenter (5) Tidsperiod anges ej	Elektiv höftplastik 65 år, 59% kvinnor  Exkluderade: Tidigare VTE, Kontraindikation mot kompression	<b>I</b> Intermittent Pneumatisk Kompression (IPC) 11 d (152)  <b>K</b> Ingen profylax (158) Läkare/patient ej blindade Radiolog blindad
Hull, 1993 [39]	RCT, DB Multicenter (4) Tidsperiod anges ej	Elektiv höftplastik 66 år, 59% kvinnor  Exkluderade: Tidigare VTE och defekt hemostas	<b>I</b> Tinzaparin 75 IE/kg x 1, start <24 t postop, 9 d (332)  <b>K</b> Warfarin, dosjusterat, start <12 t postop, 9 d (340) Läkare/patient blindade Radiolog blindad

<b>Effekt­mått/ Diagnos­metod</b>	<b>Resultat, I-K (95% KI)</b>	<b>Kommentarer</b>
a) dödlighet (42 d) b) klinisk DVT (F) c) klinisk LE (PA, Sc) d <sub>1</sub> ) total VTE (7 till 42 d) [d <sub>2</sub> total VTE 0 till 7 d] e) blödning (major)  42 d	a) 0,3–0,3% b) 0,7–1,4% c) 0,5–0,3% d <sub>1</sub> ) 1,5–2,0% ARR 0,5 (–1; 2) [d <sub>2</sub> 1,1%] e) 0,3–0,5%	Förlängd profylax. Valid design, men avbröts efter interim­analys. Liten population mht klinisk VTE-frekvens. Förväntat bortfall. ITT analys. Central utvärdering
a) dödlighet (10 d) b) klinisk DVT (F) c) klinisk LE (PA, Sc) d) total VTE e) blödning (major)  56 d	a) 0 b) 0 c) 0 d) 16–57% ARR 41 (29; 53) e) 0	Design valid. Liten studie- population. ITT analys. Bilateral flebografi, bra metodik, central utvärdering. Få kliniska VTE
a) dödlighet (14 d) b) klinisk DVT (F) c) klinisk LE (PA, Sc) d) total DVT e) blödning (0 kriterier)  90 d	a) 0 b) 0 c) 0–0,6% d) 24–49% ARR 25 (15; 35) e) 0	Komplicerad studie med valid design. ITT analys. Bilateral flebografi, central utvärdering. Även FUT och IPG innan flebografi. Få kliniska VTE
a) dödlighet (12 d) b) klinisk DVT (F) c) klinisk LE (PA, Sc) d) total VTE e) blödning (major)  90 d	a) – b) 0 c) 0 d) 21–23% ARR 2 (–4; 9) e) 2,8–1,5% ARÖ 1,3	Design med hög validitet. Förväntat bortfall. ITT analys. Bilateral flebografi, central utvärdering. Kliniska VTE ofullständigt redovisade

Tabellen fortsätter på nästa sida.

**Tabell 1** fortsättning

Författare, år	Design	Pat.population	Intervention
Hull, 2000 [41]	RCT, DB Multicenter (29) Tidsperiod anges ej	Elektiv höftplastik 63 år, 52% kvinnor  Exkluderade: Defekt hemostas, defekt lever-/njur- funktion, malignitet	<b>I</b> Dalteparin 5 000 IE x 1, start 2 500 IE 2 t pre- eller 4 t postop, 6 d (673)  <b>K</b> Warfarin, dosjusterat, start postop. (<12 t), 6 d (338) Läkare/patient blindade Radiolog blindad
Hull, 2000 [41]	RCT, DB Multicenter (29) Tidsperiod anges ej	Elektiv höftplastik 63 år, 52% kvinnor  Exkluderade: Defekt hemostas, defekt lever-/njur- funktion, malignitet	<b>I</b> Dalteparin 5 000 IE x 1, start 2 500 IE 2 t preop, 6 d (337)  <b>K</b> Dalteparin 5 000 IE x 1, start 2 500 IE 4 t postop, 6 d (336) Läkare/patient blindade Radiolog blindad
Hull, 2000 [42]	RCT, DB Multicenter (18) Tidsperiod anges ej	Elektiv höftplastik 63 år, 50% kvinnor  Exkluderade: Defekt hemostas, defekt lever-/njur- funktion, malignitet Inkluderade: Patienter med negativ flebografi efter 5 dygn	<b>I</b> Dalteparin 5 000 IE x 1, start 2 500 IE 2 t pre- eller 4 t postop 35 d (291)  <b>K</b> Warfarin, dosjusterat, start postop (<12 t), 6 d Placebo 6–35 d (133) Läkare/patient blindade Radiolog blindad
Kakkar, 2000 [46]	RCT, DB Multicenter (3) Tidsperiod anges ej	Elektiv höftplastik 70 år, 68% kvinnor  Exkluderade: Defekt hemostas, defekt njurfunktion, malignitet	<b>I</b> Bemiparin 3 500 IE x 1, start 2 t preop, 12 d (101)  <b>K</b> UFH 5 000 IE x 2, start 2 t preop, 12 d (116) Läkare/patient blindade Radiolog blindad

<b>Effektmått/ Diagnosmetod</b>	<b>Resultat, I-K (95% KI)</b>	<b>Kommentarer</b>
a) dödlighet (6 d) b) klinisk DVT (F) c) klinisk LE (PA, Sc) d) total DVT (6 d) e) blödning ("major")  6 d	a) 0 b) 2,2–4,4% c) 0 d) 12–24% ARR 12 (7; 17) e) 0	Design med hög validitet. Förväntat bortfall. ITT analys. Bilateral flebografi, central utvärdering. Sign. skillnad: LMWH vs warfarin efter 6 d
a) dödlighet (6 d) b) klinisk DVT (F) c) klinisk LE (PA, Sc) d) total DVT (6 d) e) blödning ("major")  6 d	a) 0 b) 1,5–3,0% c) 0 d) 10,7–13,1% ARR 2,4 (–2,5; 7,3) e) 0	Preop vs postop start Design med hög validitet Förväntat bortfall. ITT analys. Bilateral flebografi, central utvärdering. Få kliniska VTE. Ingen signifikant skillnad: preop- vs postop-LMWH
a) dödlighet (35 d) b) klinisk DVT (F) c) klinisk LE (PA, Sc) d <sub>1</sub> ) total DVT (6 till 35 d) d <sub>2</sub> ) total DVT (0 till 35 d) e) blödning ("major")  35 d	a) 0 b) 0 c) 0 d <sub>1</sub> ) 4,8–10,5% ARR 5,7 (–0,1; 11,5) d <sub>2</sub> ) 20–37% ARR 17 (9; 25) e) 0	Förlängd profylax. Design med hög validitet. Förväntat bortfall. ITT analys. Bilateral flebografi, central utvärdering. Ingen sign. skillnad: LMWH vs warfarin 6 till 35 d. Skillnad om hela perioden räknas, 0 till 35 d. Inga kliniska VTE
a) dödlighet (F) b) klinisk DVT (F) c) klinisk LE (PA, Sc) d) total DVT (6 d) e) blödning ("major" = kräver terapistopp)  40 d	a) 2,0–0,7% b) 0 c) 0,8–1,5% d) 9–21% ARR 12 (3; 21) e) 3,4–4,0% ARR 0,6	Design valid. Stort bortfall. Liten population. ITT analys. Bilateral flebografi. Central utvärdering. Få kliniska VTE

Tabellen fortsätter på nästa sida.

**Tabell 1** fortsättning

Författare, år	Design	Pat.population	Intervention
Lassen, 1991 [49]	RCT, DB Två centra 1988	Elektiv höftplastik 67 år, 52% kvinnor  Exkluderade: Protesrevision, defekt hemostas	<b>I</b> Tinzaparin 50 IE/kg x 1, start 2 t preop, 8 d (93)  <b>K</b> Placebo x 1, (97) Läkare/patient blindade Radiolog blindad
Lassen, 1998 [50]	RCT, DB Multicenter (8) 1994	Elektiv höftplastik 69 år, 54% kvinnor  Exkluderade: Färsk VTE, defekt hemostas	<b>I</b> Dalteparin 5 000 IE x 1, 28 d (113)  <b>K</b> Placebo 28 d (102) Dalteparin 5 000 IE x 1 till alla under 7 d, därefter randomisering till profylax eller placebo under 28 d Läkare/patient blindade Radiolog blindad
Levine, 1991 [54]	RCT, DB Multicenter (5) Tidsperiod anges ej	Elektiv höftplastik 67 år, 54% kvinnor  Exkluderade: defekt hemostas	<b>I</b> Enoxaparin 30 mg x 2, start 12–24 t postop, 12 d (258)  <b>K</b> UFH 7 500 IE x 2, start 12–24 t postop, 12 d (263) Läkare/patient blindade Radiolog blindad
Leyvraz, 1991 [57]	RCT, ej DB Multicenter (28) 1988–1989	Elektiv höftplastik 64 år, 54% kvinnor  Exkluderade: Tidigare VTE och defekt hemostas	<b>I</b> Fraxiparin 41–62 IE/kg x 1, start 12 t preop, 10 d (174) (100 ICU ≈ 41 IE)  <b>K</b> UFH cirka 3 600 IE x 3, start 2 t preop; 10 d (175) Läkare/patient ej blindade Radiolog blindad



<b>Effektmått/ Diagnosmetod</b>	<b>Resultat, I-K (95% KI)</b>	<b>Kommentarer</b>
a) dödlighet (14 d) b) klinisk DVT (F) c) klinisk LE (PA, Sc) d) total DVT e) blödning (blödnings- komplikation + sårhematom)	a) 1–1% b) 0 c) 1–1% d) 31–45% ARR 14 (0; 28) e) 0	Design valid. ITT analys. One-tailed test. Bilateral flebografi, central utvärdering. Få kliniska VTE. Blödningskriterier saknas. Mobilisering 4–9 d
14 d		
a) dödlighet (35 d) b) klinisk DVT (F) c) klinisk LE (PA, Sc) d) total VTE e) blödning ("major")	a) 0 b) 1,8–2,9% (ARR 1,1) c) 0 d) 4,4–11,8% ARR 7,4 (0,2; 15) e) 0–1% ARR 1	Förlängd profylax. Design acceptabel. Stort bortfall. ITT analys. Bilateral flebografi, central utvärdering
35 d		
a) dödlighet (14 d) b) klinisk DVT (F) c) klinisk LE (PA, Sc) d) total DVT e) blödning ("major")	a) 0 b) 0 c) 0–0,6% d) 19–23% ARR 4 (–4; 11) e) 3,3–5,7% ARR 2,4 (–1; 5)	Design valid. Förväntat bortfall. ITT analys. Bilateral flebografi. Central utvärdering av flebografier och blödningar. Profylaxtidens längd anges ej exakt, skillnader kan finnas mellan grupperna
14 d		
a) dödlighet (10 d) b) klinisk DVT (F) c) klinisk LE (PA, Sc) d) total VTE e) blödning ("major bleeding": reoperation, transfusion, terapistopp)	a) 0,5–1% b) 0,5–2% c) 1–4% d) 13–16% ARR 3 (–4; 10) e) 0,5–1,5% ARR 1	Stort bortfall. Komlicerad dosjustering av UFH för att uppnå höjda APTT-värden (2–5 sek). LMWH-dosen ökades från 41 till 62 IE/kg 3 dagar efter operationen
40 d		

Tabellen fortsätter på nästa sida.

**Tabell 1** fortsättning

Författare, år	Design	Pat.population	Intervention
Leyvraz, 1992 [56]	RCT, ej DB Multicenter (3) 1986–1988	Elektiv höftplastik 67 år, 64% kvinnor  Exkluderade: defekt hemostas	<b>I</b> Heparinoid 750 E x 2, start 2 t preop, 10 d (145)  <b>K</b> UFH 5 000 IE + DHE 0,5 mg x 2, start 2 t preop, 10 d (139) Läkare/patient ej blindade Radiolog blindad
Palareti, 1996 [63]	RCT, DB Multicenter (43) 1994	Elektiv höftplastik 62 år, 67% kvinnor  Exkluderade: Tidigare VTE, tidigare fraktur eller höft-/knäkirurgi, defekt hemostas	<b>I</b> Nadroparin 7 500–10 000 IE x 1, start 12 t preop; 14 d (65)  <b>K</b> Nadroparin 7 500–10 000 IE x 1, start 8–12 t postop, 14 d (66) Läkare/patient blindade Radiolog blindad
Planes, 1996 [65]	RCT, DB Ett center 1991–1994	Elektiv höftplastik 69 år, 43% kvinnor  Exkluderade: Färsk VTE, malignitet, defekt hemostas, negativ flebografi	<b>I</b> Enoxaparin 40 mg x 1, 21 d (85)  <b>K</b> Placebo 21 d (88) Enoxaparin 40 mg x 1 till alla under 14 d, därefter randomisering till profylax eller placebo under 21 d Läkare/patient blindade Radiolog blindad
Planes, 1998 [66]	RCT, DB Multicenter (17) Tidsperiod anges ej	Elektiv höftplastik 66 år, 52% kvinnor  Exkluderade: defekt hemostas, defekt lever-/njur- funktion, färsk VTE (6 mån)	<b>I</b> Reviparin 4 200 IE x 1, start 12 t preop, 12 d (230)  <b>K</b> Enoxaparin 40 mg x 1, start 12 t preop, 12 d (230)

<b>Effektmått/ Diagnosmetod</b>	<b>Resultat, I-K (95% KI)</b>	<b>Kommentarer</b>
a) dödlighet (12 d) b) klinisk DVT (F) c) klinisk LE (PA, Sc) d) total VTE e) blödning ("major bleeding", profylax stoppad)  40 d	a) 0 b) 0 c) 0,7–0,7% d) 17–32% ARR 15 (5; 25) e) 0,6–0,6%	Design valid. Litet bortfall. ITT analys. Bilateral flebografi, oklar metodik, central utvärdering. Få kliniska VTE, samt oklart redovisade
a) dödlighet (14 d) b) klinisk DVT (F) c) klinisk LE (PA, Sc) d) total DVT e) blödning (0 kriterier)  35 d	a) 0 b) 0 c) 0 d) 41–36% ARÖ 5 (–12; 22) e) 2,2–3,4% ARR 1,2	Liten studiepopulation, underdimensionerad. Intressant frågeställning, adekvat diagnostik. ITT analys. Bilateral flebografi, central utvärdering. Få kliniska VTE
a) dödlighet (35 d) b) klinisk DVT (F) c) klinisk LE (PA, Sc) d) total VTE e) blödning ("major")  90 d	a) 0 b) 3,5–8,0% (ARR 4,5) c) 0 d) 7–19% ARR 12 (2; 22) e) 0	Förlängd profylax. Design acceptabel. Flebografi innan randomisering, dvs selektion. Förväntat bortfall. ITT analys. Bilateral flebografi två ggr, central utvärdering
a) dödlighet (14 d) b) klinisk DVT (F) c) klinisk LE (PA, Sc) d) total DVT e) blödning ("major")  14 d	a) 0 b) 0 c) 0,4–0% d) 12–10% ARÖ 2 (–4; 8) e) 0,4–0,9% ARR 0,5	Jämförelse mellan två LMWH. "Ekvivalens"-studie: 80% konfidensintervall, övre gränsen för absoluta skillnaden <5%. Metodiken rek. av franska regulatoriska myndigheten

Tabellen fortsätter på nästa sida.

**Tabell 1** fortsättning

<b>Författare, år</b>	<b>Design</b>	<b>Pat.population</b>	<b>Intervention</b>
Planes, 1999 [67]	RCT, DB Multicenter (43) 1994	Elektiv höftplastik 65 år, 56% kvinnor  Exkluderade: Protesrevision, defekt hemostas, färsk VTE (6 mån), avancerad cancer	<b>I</b> Tinzaparin 4 500 IE x 1, start 12 t preop, 12 d (221)  <b>K</b> Enoxaparin 40 mg x 1, start 12 t preop, 12 d (219)
Turpie, 2001 [71]	RCT, DB Multicenter 70 centra i tre länder 1996–1997	Elektiv höftplastik 66 år, 54% kvinnor  Exkluderade: defekt hemostas, tidigare VTE <12 mån	<b>I</b> Fondaparinux 3 mg x 1, start 6 t postop, 6 d (115)  <b>K</b> Enoxaparin 30 mg x 2, start 12–24 t postop, 6 d (171) Läkare/patient blindade Radiolog blindad Oberoende säkerhets- kommitté, ej blindad

<b>Effektmått/ Diagnosmetod</b>	<b>Resultat, I-K (95% KI)</b>	<b>Kommentarer</b>
a) dödlighet (14 d) b) klinisk DVT (F) c) klinisk LE (PA, Sc) d) total DVT e) blödning (major) 14 d	a) 0–0,5% b) 0,9–1,4% c) 0,5–0,5% d) 21,7–20,1% ARÖ 1,6 (–6; 9) e) 0,9–1,8% ARR 0,9	Jämförelse mellan två LMWH. "Ekvivalens"-studie: 80% konfidensintervall, övre gränsen för absoluta skillnaden <5%. En enoxaparin-patient utvecklade fatal HIT
a) dödlighet (11 d) b) klinisk DVT (F) c) klinisk LE (PA, Sc, Sp) d) total DVT e) blödning (major) 49 d	a) 0 b) – c) 0 d) 1,7–9,4% ARR 7,7 (3; 13) e) 4,5–3,5% ARÖ 1	Dose-finding studie med kontroll. En dosnivå av pentasackariden har valts. Design med hög validitet. Förväntat bortfall. Intention to treat analys. Bilateral flebografi, central utvärdering

**Tabell 2** Profylax vid elektiv höftplastik. Metaanalyser.

Författare, år	Design	Pat.population	Intervention
Collins, 1988 [11]	Mantel-Haenszel Medline till 1987, referenslistor förfrågan till industrin. Alla språk Inkluderade: 21 studier Antal exkluderade anges ej	Elektiv höftplastik (e) och höftfraktur (f) Ålder och andel kvinnor anges ej Bara RCT med korrekt randomisering och objektiv diagnostisk metod ingår.  Exkluderade: Postop profylaxstart	<b>I<sub>e</sub></b> UFH 5 000 IE x 2–3, ev. DHE, start preop (498)  <b>K<sub>e</sub></b> Placebo eller obehandlade (489)  <b>I<sub>f</sub></b> UFH 5 000 IE x 2–3, ev DHE, start preop (297)  <b>K<sub>f</sub></b> Placebo eller obehandlade (280) e = elektiv f = fraktur  Antalet patienter varierar i de olika jämförelserna (dödlighet, LE, DVT etc)

<b>Effektmått/ Diagnosmetod</b>	<b>Resultat, I-K (95% KI)</b>	<b>Kommentarer</b>
a) dödlighet (O)	All kirurgi (14 084 pat)	Referensstudie, före 1990. Tabeller över ingående studier. Alla analyser enligt "intention to treat". DVT-diagnostik med FUT vilket underskattar prox. DVT. Non-fatal LE svårtolkad pga LE-screening. Total dödlighet anges enbart för hela materialet som omfattar 70 RCT inom allmänkirurgi, urologi och ortopedisk kirurgi
c) dödande LE (O)	a) 3,3–4,2%	
d) asymt DVT (F, FUT)	ARR 0,9 (0,3; 1,5)	
e) blödningar ("excessive", egen definition)	Elektiv höftplastik:	
Uppföljningstid varierande, anges ej	c <sub>e</sub> ) 0–1,6% ARR 1,6 (0,5; 2,7)	
	d <sub>e</sub> ) 21–46% ARR 25 (19; 30)	
	Höftfraktur:	
	c <sub>f</sub> ) 1,7–2,5% ARR 0,8 (–1,5; 3,1)	
	d <sub>f</sub> ) 28–49% ARR 21 (13; 28)	
	Elektiv höftplastik + höftfraktur:	
	c <sub>e+f</sub> ) 0,6–1,9% ARR 1,3 (0,2; 2,4)	
	d <sub>e+f</sub> ) 21–46% ARR 25 (20; 30)	
	e <sub>e+f</sub> ) 3,5–2,9% ARÖ 0,6 (–1,5; 2,7)	

Tabellen fortsätter på nästa sida.

**Tabell 2** fortsättning

Författare, år	Design	Pat.population	Intervention
Eikelboom, 2001 [16]	Mantel-Haenszel Medline, Embase, och manuell sökning + kontakt ang. ev. opublicerade studier 1980–2000 Alla språk 9 inkluderas 6 exkluderas RCT (9) 2000	Elektiv höft- och knäplastik. RCT Förlängd profylax: LMWH, UFH, (warfarin) vs placebo Warfarin ingick, men ingen studie uppfyllde inklusionskriterier Inklusionskriterier: Valid studiedesign DVT/LE-diagnostik Kvalitetskriterier enl. Schulz KF –95 Ålder och andel kvinnor anges ej  Exkluderade: ej korrekt randomisering och dubbelpublicering	<b>I</b> <sub>1</sub> LMWH (4 preparat, 8 studier), UFH (1 studie) (1 964)  <b>K</b> Placebo eller obehandlad kontroll (1 744)  Läkare/patient blindade i 7/9 studier. Dold allokering i samtliga studier



<b>Effekt­mått/ Diagnos­metod</b>	<b>Re­su­lat, I–K (95% KI)</b>	<b>Kom­men­ta­rer</b>
a) dö­d­ligh­et	a) 0,1–0,3%	Förlängd profylax. Strikta urvals- och kvalitetskriterier. Alla analyser enligt "intention to treat". Samtliga RCT - förlängd profylax, med korrekt randomisering, ingår i analysen. Sensitivitetsanalys visade oförändrat resultat. Ingen publiceringsbias påvisad. Parallell reduktion av asymtomatisk DVT och symtomatisk VTE, med andra ord stöd för att flebografi-screening-DVT är ett relevant surrogatmått för symtomgivande VTE. Sämre effekt på knäplastiker, men osäker bedömning pga få patienter
b) klinisk DVT (F, US, P)	ARR 0,2	
c) klinisk LE (O, Sc, PA)	OR 0,68 (0,25; 1,88)	
d) asymt DVT (F)	b) 1,1–2,7%	
e) blödningar (major, enl. varje studie)	ARR 1,6 OR 0,41 (0,24; 0,68)	
Upp­följ­ning­stid: 4–6 veckor	c) 0,2–0,6%	
	ARR 0,4 OR 0,43 (0,17; 1,06)	
	b+c) (symtom VTE) 1,3–3,3%	
	ARR 2 OR 0,38 (0,24; 0,61)	
	d) 9,6–19,6%	
	ARR 10 OR 0,48 (0,36; 0,63)	
	e) 0,1–0,3%	
	ARR 0,2 OR 0,62 (0,22; 1,75)	

*Tabellen fortsätter på nästa sida.*

**Tabell 2** fortsättning

<b>Författare, år</b>	<b>Design</b>	<b>Pat.population</b>	<b>Intervention</b>
Geerts, 2001 [29]	Poolade data. Ej metaanalys. Sökmetod och år anges ej. Endast engelska. 59 höftplastikstudier inkluderade. Antal exkluderade anges ej	Elektiv höftplastik Inklusionskriterium: RCT, flebografi för screening av DVT. Ålder och kön anges ej	<b>I1</b> Acetylsalicylsyra ASA (6 studier) (473 pat) <b>I2</b> Kompressionsstrumpor ES (4 studier) (290 pat) <b>I3</b> Interm. Pneum. Kompr. IPC (7 studier) (423 pat) <b>I4</b> Warfarin (13 studier) (1 828 pat) <b>I5</b> UFH (11 studier) (1 016 pat) <b>I6</b> LMWH (30 studier) (6 216 pat) <b>I7</b> Heparinoid (3 studier) (441 pat) <b>I8</b> Rekombinant hirudin (3 studier) (1 172 pat) <b>K</b> Placebo (12 studier) (626 pat)

<b>Effektmått/ Diagnosmetod</b>	<b>Resultat, I-K (95% KI)</b>	<b>Kommentarer</b>
a <sub>1</sub> ) total DVT* (F), prevalens och 95% KI	a <sub>1</sub> ) 40% (35; 45)	<p>Ingår i konsensusdokument om antitrombotisk behandling. Ej metaanalys. Redovisar poolade data, totalt 630 referenser. Enbart RCT. Inom ortopedi inkluderas enbart studier med flebografiscreening</p> <p>I Geerts' sammanställning av poolade data finns även beräkning av relativ riskreduktion. Detta är dock indirekta jämförelser med DVT-prevalensen hos obehandlade patienter. Denna beräkning blir därför mycket osäker och tas ej med här</p>
a <sub>2</sub> ) total DVT* (F) prevalens och 95% KI	a <sub>2</sub> ) 42% (36; 48)	
a <sub>3</sub> ) total DVT* (F) prevalens och 95% KI	a <sub>3</sub> ) 20% (17; 24)	
a <sub>4</sub> ) total DVT* (F) prevalens och 95% KI	a <sub>4</sub> ) 22% (20; 24)	
a <sub>5</sub> ) total DVT* (F) prevalens och 95% KI	a <sub>5</sub> ) 30% (27; 33)	
a <sub>6</sub> ) total DVT* (F) prevalens och 95% KI	a <sub>6</sub> ) 16% (15; 17)	
a <sub>7</sub> ) total DVT* (F) prevalens och 95% KI	a <sub>7</sub> ) 16% (12; 19)	
a <sub>8</sub> ) total DVT* (F) prevalens och 95% KI	a <sub>8</sub> ) 16% (14; 19)	
a <sub>9</sub> ) total DVT* (F) prevalens och 95% KI	a <sub>9</sub> ) 54% (50; 58)	
a <sub>10</sub> ) total DVT* (F) prevalens och 95% KI		
a <sub>11</sub> ) total DVT* (F) prevalens och 95% KI		
a <sub>12</sub> ) total DVT* (F) prevalens och 95% KI		
a <sub>13</sub> ) total DVT* (F) prevalens och 95% KI		
* Både klinisk DVT och asymtomatisk DVT		

Tabellen fortsätter på nästa sida.

**Tabell 2** fortsättning

Författare, år	Design	Pat.population	Intervention
Hull, 2001 [43]	Mantel-Haenzel Medline, Pubmed och manuell sökning + kontakt ang. ev. opublicerade studier 1976–2001 Alla språk 7 inkluderas 1 exkluderas (ej flebografi) RCT (7) 2000–2001	Elektiv höftplastik. RCT. Förlängd profylax: LMWH vs placebo Inklusionskriterier: Valid studiedesign och DVT/LE-diagnostik Kvalitetskriterier enl. McAlister och QUOROM Ålder, kön, BMI och övriga riskfaktorer är noggrant beskrivna  Exkluderade: Ej korrekt diagnostik. Flebografi krävdes för DVT. Inkluderade studier är publicerade under 1996–2001	<b>I</b> LMWH (2 preparat) (1 091)  <b>K</b> Placebo (862) 6 studier. Placebogruppen fick profylax i 7–14 dagar (LMWH i 5 studier och warfarin i 1 studie) Läkare/patient blindade. Dold allokering i samtliga studier
Koch, 2001 [47]	Mantel-Haenzel (Breslow-Day test) Analysen på individdata: extraherade från originaldatabaser Medline 1988–1996 Embase 1990–1996 Ty, Fr, Sp, It 5 inkluderade	Elektiv höftplastik och höftfraktur. Endast RCT som jämför LMWH och UFH, där individuella data har gjorts tillgängliga  67% >60 år 62% kvinnor	<b>I</b> LMWH ev med DHE (401 pat)  <b>K</b> UFH 5 000 IE x 2–3, ev med DHE (398 pat)

Effektmått/ Diagnosmetod	Resultat, I-K (95% KI)	Kommentarer
a) dödlighet b) klinisk VTE (F, US, P) c) fatal LE (O) d <sub>1</sub> ) Total DVT (F) d <sub>2</sub> ) Proximal DVT (F) e) blödningar ("major", enl. varje studie)	a) 0,09–0,34% ARR 0,25  b) 1,4–4,2% ARR 2,8 RR 0,36 (0,20; 0,67)  c) 0–0,2% ARR 0,2	Förlängd profylax. Strikta urvals- och kvalitetskriterier. Alla analyser "intention to treat". Ingen heterogenecitet mellan studier med avseende på RR. Dock förelåg heterogenecitet med avseende på absoluta skillnader i DVT-incidens. Sensitivitetsanalys visade oförändrat resultat. Ingen publiceringsbias påvisades.
Relativ risk (RR)		Parallell reduktion av asymtomatisk DVT och symtomatisk VTE. Man konkluderar att fortsatta studier behövs för att avgöra om alla patienter som genomgår höftplastik bör ha förlängd profylax eller om detta enbart bör ges till patienter med ökad VTE-risk
Uppföljningstid: 4–6 veckor	d <sub>1</sub> ) 7,9–22,5% ARR 14,6 RR 0,41 (0,32; 0,54)  d <sub>2</sub> ) 3,0–11,2% ARR 8,2 RR 0,31 (0,20; 0,47)  e) 0–0,1% ARR 0,1	
a) dödlighet b) prox DVT* (F) c) klinisk LE (O, Sc, PA) d) total DVT* (F) e) blödningar (sårhematom)	a) 0,2–0,9 ARR 0,7 OR 0,25 (0,03; 2,25)  b) 11–21% ARR 10 OR 0,46 (0,28; 0,74)  c) 7,5–10,6% ARR 3,1 OR 0,62 (0,36; 1,06)  d) 24,2–27,1% ARR 2,9 OR 0,86 (0,62; 1,19)  e) 32,6–35,3% ARR 2,7 OR 0,86 (0,59; 1,25)	Strikta inklusionskriterier. Metaanalys på individuella patientdata, vilket gör denna metaanalys unik. Studien är en vidareutveckling av en tidigare metaanalys, publ. i Br J Surg 1997;84:750-9. Analys enligt "intention to treat". Adekvat diagnostisk metod och effektmått. Tabeller över ingående studier
Uppföljningstid varierande, anges ej		
*Både klinisk DVT och asymtomatisk (screening-) DVT		

Tabellen fortsätter på nästa sida.

**Tabell 2** fortsättning

Författare, år	Design	Pat.population	Intervention
Leizorovicz, 1992 [53]	Mantel-Haenszel, Cochrane, Peto Medline Isth-register 1984–1991 Tyska, franska 23 inkluderade 2 exkluderade pga att DHE ej testas i båda grupper	Elektiv höftplastik (18) Knäplastik (1) Höftfraktur (4) Bara RCT ingår. Flera diagnostiska metoder: I, US, P, FUT. Ålder och andel kvinnor anges ej	<p><b>I1</b> LMWH ev med DHE (5 prep) (1 369 pat)</p> <p><b>I2</b> LMWH (3 prep) (338 pat)</p> <p><b>I3</b> LMWH (3 prep) (293 pat)</p> <p><b>K1</b> UFH 5000 IE x 2–3, ev. med DHE (max 1 323 pat)</p> <p><b>K2</b> Dextran (Max 351 pat)</p> <p><b>K3</b> Placebo (Max 308 pat)</p> <p>Totalt 6 LMWH preparat. Jämförelse mot tre olika kontroller: UFH, Dextran70 och placebo</p>

Effektmått/ Diagnosmetod	Resultat, I-K (95% KI)	Kommentarer
a) dödlighet	a <sub>1-3</sub> ) 0,5–0,7	Tabeller över ingående studier. Alla analyser enligt "intention to treat". Kvalitetskrav saknas, inga synpunkter på validitet i de ingående studierna. Ingen studie exkluderas pga bristande studiekvalité. 16 av 23 studier använder isotopmetoder, ev. med pletysmografi och ultraljud, och denna metodologi är inferior vid kirurgi i höft- eller knäregion. Distal DVT detekteras. Proximal DVT diagnostiseras i ringa grad. 9 av studierna förekommer endast som abstrakt eller supplement. Bristfällig redovisning av klinisk VTE i dessa publikationer
b) klinisk LE (O, Sc, PA)	ARR 0,2 (–0,3; 0,5)	
c) total DVT* (FUT, US, P, F)		
d) blödningar ("major", författarnas definitioner)	b <sub>1</sub> ) 1,4–2,3% ARR 0,9 OR 0,53 (0,27; 1,03)	
Uppföljningstid varierande, anges ej	b <sub>2</sub> ) 2,4–0,6% ARÖ 1,8, OR 1,88 (0,46; 7,74)	
* Både klinisk DVT och asymtomatisk (screening-) DVT	b <sub>3</sub> ) 0–1,4% ARR 1,4 OR 0,64 (0,08; 5,03)	
	c <sub>1</sub> ) 17,8–19,4% ARR 1,6 OR 0,83 (0,68; 1,02)	
	c <sub>2</sub> ) 15,4–28,8% ARR 13,4 OR 0,44 (0,30; 0,65)	
	c <sub>3</sub> ) 21,2–46,8% ARR 25,6 OR 0,32 (0,22; 0,46)	
	d <sub>1</sub> ) 11,7–12,1% ARR 0,4 OR 1,09 (0,76; 1,58)	
	d <sub>2</sub> ) 1,8–4,4% ARR 2,6 OR 0,45 (0,15; 1,35)	
	d <sub>3</sub> ) 2,4–3,7% ARR 1,3 OR 0,69 (0,22; 2,11)	

Tabellen fortsätter på nästa sida.

**Tabell 2** fortsättning

Författare, år	Design	Pat.population	Intervention
Nurmohamed, 1992 [62]	Mantel-Haenszel Medline Current Contents 1984–1991 Tyska, franska 6 inkluderas 7 exkluderas RCT (13) 1991	Elektiv höftplastik RCT. Flebografi vid diagnostik av DVT. Valid studiedesign. Blind utvärdering  Scoringsystem, 2 kvalitetsnivåer: Endast studier med stark metodologi ingår i tabellen  Ålder och andel kvinnor anges ej  Studier som ej jämför LMWH och UFH ingår ej	<p><b>I</b> LMWH (3 preparat + 1 LMW heparinoid) (672)</p> <p><b>K</b> UFH 5 000 IE x 2–3, ev. med DHE. Ev. justerad dos UFH (622)</p> <p>Antalet ingående patienter varierar i de olika jämförelserna. Dödlighet och fatal LE redovisas för kirurgi och ortopedi tillsammans</p>



<b>Effektmått/ Diagnosmetod</b>	<b>Resultat, I-K (95% KI)</b>	<b>Kommentarer</b>
a) dödlighet	a) 0,5–0,6%	Strikta urvals- och kvalitets- kriterier. Endast studier med korrekt diagnostisk metod (flebografi) inkluderas bland ortopedkirurgiska studier. Alla analyser enligt "intention to treat". Inga tabeller över ingående studier. Allmänkirurgi analyseras separat. Dödlighet och fatal LE redovisas för hela studie- populationen: kir + ort LMWH vs UFH: 0,6 vs 0,5%
b) klinisk LE (O, Sc, PA)	ARR 0,1 (–0,2; 0,4)	
c) total DVT* (F)	b) 1,7–4,1%	
d) blödningar (major, egen definition)	ARR 2,4 (0,5; 4,3)	
Uppföljningstid varierande, anges ej	c) 14–21%	
	ARR 7 (3; 11)	
*Både klinisk DVT och asymtomatisk (screening-) DVT	d) 0,9–1,3%	
	ARR 0,4 (–0,7; 1,5)	

**Tabell 3** Profylax vid elektiv knäplastik. Randomiserade, kontrollerade studier.

Författare, år	Design	Pat.population	Intervention
Bauer, 2001 [6]	RCT, DB Multicenter 64 centra i två länder 1998–2000	Elektiv knäplastik 68 år, 59% kvinnor  Exkluderade: defekt hemostas, Tid. stroke inom 3 mån, planerad kvarliggande epiduralkateter >6 t postop	<b>I</b> Fondaparinux 2,5 mg x 1, start 6 t postop, 5 d (361)  <b>K</b> Enoxaparin 30 mg x 2, start 12–24 t postop, 5 d (363) Läkare/patient blindade Radiolog blindad
Colwell, 1995 [12]	RCT, ej DB Multicenter (25) Tidsperiod anges ej	Elektiv knäplastik 68 år, 56% kvinnor  Exkluderade: Tidigare VTE och defekt hemostas	<b>I</b> Enoxaparin 30 mg x 2, start <8 t postop, 7 d (145)  <b>K</b> UFH 5 000 IE x 3, start <8 t postop, 7 d (143) Läkare/patient ej blindade Radiolog blindad
Comp, 2001 [14]	RCT, DB Multicenter (57) 1994–1996	Elektiv knäplastik 66 år, 57% kvinnor  Exkluderade: Protesrevision, tidigare VTE och defekt hemostas	<b>I</b> Enoxaparin 40 mg x 1, 21 d (155)  <b>K</b> Placebo 21 d (144)  Enoxaparin 40 mg x 1 till alla under 9 d, därefter randomisering till profylax eller placebo under 21 d
Faunø, 1994 [23]	RCT, ej DB Multicenter (3) 1991–1992	Elektiv knäplastik 70 år, 60% kvinnor  Exkluderade: Tidigare VTE och defekt hemostas	<b>I</b> Enoxaparin 40 mg x 1, start 12 t preop, 7 d (92)  <b>K</b> UFH 5 000 IE x 3, start 12 t preop, 7 d (93) Läkare/patient ej blindade Radiolog blindad

<b>Effektmått/ Diagnosmetod</b>	<b>Resultat, I-K (95% KI)</b>	<b>Kommentarer</b>
a) dödlighet (11 d) b) klinisk DVT (F) c) klinisk LE (PA, Sc, Sp) d) total DVT e) blödning ("major")  49 d	a) 0 b) 0,6–0,8% c) 0,2–0,8% d) 13–28% ARR 15 (9; 22) e) 2,1–0,2% ARÖ 1,9 (0,6; 3,6)	Design med hög validitet. Förväntat bortfall, noggrant redovisat. Intention-to-treat analys. Bilateral flebografi, central utvärdering
a) dödlighet (14 d) b) klinisk DVT (F) c) klinisk LE (PA, Sc) d) total VTE e) blödning ("major")  14 d	a) 0 b) 0 c) 0–0,9% d) 37–52% ARR 15 (4; 26) e) 1,3–1,3%	Design valid. Stort bortfall. ITT analys. Bilateral flebografi, central utvärdering. Kliniska VTE ofullständigt redovisade
a) dödlighet (30 d) b) klinisk DVT (F) c) klinisk LE (PA, Sc) d) total DVT e) blödning ("major")  30 d	a) 0 b) 0 c) 0–0,7% d) 21–25% ARR 4 (–5; 14) e) 0	Förlängd profylax. Design med hög validitet. Förväntat bortfall. ITT analys. Bilateral flebografi, central utvärdering. En studie, delad på höft- och knäprotes
a) dödlighet (12 d) b) klinisk DVT (F) c) klinisk LE (PA, Sc) d) total VTE e) blödning ("severe", reoperation)  60 d	a) 0 b) 0 c) 0 d) 23–27% ARR 4 (–8; 16) e) 0	Design valid. Förväntat bortfall. ITT analys. Bilateral flebografi, oklar metodik, central utvärdering. Kliniska events ofullständigt redovisade

Tabellen fortsätter på nästa sida.

**Tabell 3** fortsättning

Författare, år	Design	Pat.population	Intervention
Francis, 1996 [26]	RCT, ej DB Två centra, Tidsperiod anges ej	Elektiv knäplastik 69 år, 59% kvinnor  Exkluderade: defekt hemostas	<b>I</b> Warfarin, dosjusterat, start 14 d preop, 7 d (95)  <b>K</b> Warfarin, dosjusterat, start 12 t preop, 7 d (101) Läkare/patient ej blindade Radiolog blindad
Hamulyak, 1995 [31]	RCT, ej DB Multicenter (12) 1991–1994	Elektiv knäplastik 67 år, 71% kvinnor  Exkluderade: Tidigare VTE och defekt hemostas	<b>I</b> Nadroparin 60 IE/kg x 1, start 12 t preop, 10 d (65)  <b>K</b> Warfarin, dosjusterat, start 24 t preop, 10 d (61) Läkare/patient ej blindade Radiolog blindad
Heit, 1997 [33]	RCT, DB Dose-finding Multicenter (27) 1992–1994	Elektiv knäplastik 69 år, 60% kvinnor Exkluderade: Tidigare VTE och defekt hemostas	<b>I</b> Ardeparin 50 E/kg x 2; start 12 t preop, 14 d (232)  <b>K</b> Warfarin, dosjusterat, start 12 t preop, 14 d (222) Läkare/patient blindade Radiolog blindad
Heit, 2000 [34]	RCT, DB Multicenter (33) 1994–1997	Elektiv höft-, knä- plastik 65 år, 55% kvinnor  Exkluderade: Defekt hemostas, defekt lever-/njur- funktion, malignitet	<b>I</b> Ardeparin 100 IE/kg x 1, 35 d (607)  <b>K</b> Placebo 35 d (588)  Ardeparin 50 IE/kg x 1 till alla under 7 d, därefter randomisering till profylax vs placebo ytterligare 3 d. Läkare/patient blindade

<b>Effektmått/ Diagnosmetod</b>	<b>Resultat, I-K (95% KI)</b>	<b>Kommentarer</b>
a) dödlighet (7 d) b) klinisk DVT (F) c) klinisk LE (PA, Sc) d) total VTE e) blödning ("major") 7 d	a) 0 b) 0 c) 0 d) 39–38% ARÖ 1 (– 13; 15) e) 5–2% ARÖ 3	Design valid. Förväntat bortfall. ITT analys. Bilateral flebografi, central utvärdering. Kliniska VTE ofullständigt redovisade
a) dödlighet (12 d) b) klinisk DVT (F) c) klinisk LE (PA, Sc) d) total VTE e) blödning ("severe") 12 d	a) – b) – c) – d) 25–38% ARR 13 (–3; 29) e) –	Design valid. Förväntat bortfall. ITT analys. Bilateral flebografi, central utvärdering. Kliniska VTE ofullständigt redovisade
a) dödlighet (14 d) b) klinisk DVT (F) c) klinisk LE (PA, Sc) d) total VTE e) blödning ("major") 14 d	a) 0,4–0% b) 0 c) 0,4–0% d) 27–38% ARR 11 (2; 20) e) 7,9–4,4% ARÖ 3,5	Dose-finding, högsta dosen vald. Design valid. Förväntat bortfall. ITT analys. Unilateral flebografi, ej central utvärdering. Kliniska VTE ofullständigt redovisade
a) dödlighet (42 d) b) klinisk DVT (F) c) klinisk LE (PA, Sc) d <sub>1</sub> ) total VTE (7 till 42 d) [d <sub>2</sub> ] total VTE 0 till 7 d e) blödning ("major") 42 d	a) 0,3–0,3% b) 0,7–1,4% c) 0,5–0,3% d <sub>1</sub> ) 1,5–2,0% ARR 0,5 (–1; 2) [d <sub>2</sub> ] 1,1% e) 0,3–0,5% utvärdering	Förlängd profylax. Valid design, men avbröts efter interimanalys. Liten population med hänvisning till klinisk VTE-frekvens. Förväntat bortfall. ITT analys. Central

Tabellen fortsätter på nästa sida.

**Tabell 3** fortsättning

<b>Författare, år</b>	<b>Design</b>	<b>Pat.population</b>	<b>Intervention</b>
Hull, 1993 [39]	RCT, DB Multicenter (4) Tidsperiod anges ej	Elektiv knäplastik 66 år, 59% kvinnor  Exkluderade: Tidigare VTE och defekt hemostas	<b>I</b> Tinzaparin 75 IE/kg x 1, start <24 postop, 9 d (258)  <b>K</b> Warfarin, dosjusterat, start <12 postop, 9 d (277) Läkare/patient blindade Radiolog blindad
Leclerc, 1992 [51]	RCT, DB Multicenter (4) Tidsperiod anges ej	Elektiv knäplastik och tibiaosteotomi 68 år, 60% kvinnor  Exkluderade: Tidigare VTE och defekt hemostas	<b>I</b> Enoxaparin 30 mg x 2, start <24 postop, 7 d (65)  <b>K</b> Placebo x 2, (64) Läkare/patient blindade Radiolog blindad
Leclerc, 1996 [52]	RCT, DB Multicenter (8) Tidsperiod anges ej	Elektiv knäplastik 68 år, 63% kvinnor  Exkluderade: defekt hemostas	<b>I</b> Enoxaparin 30 mg x 2, start postop. (<24 t), 9 d (207)  <b>K</b> Warfarin, dosjusterat, start postop. (<12 t), 9 d (214) Läkare/patient blindade Radiolog blindad
Levine, 1996 [55]	RCT, DB Två centra 1990–1993	Elektiv knäplastik och tibiaosteotomi 68 år, 60% kvinnor  Exkluderade: Tidigare VTE, defekt hemostas, kontraindikation mot TED-strumpor	<b>I</b> Ardeparin 50 E/kg x 2; start 12–24 t postop. + TED-strumpor, 8 d (97)  <b>K</b> Placebo x 2 + TED-strumpor, 9 d (104) Läkare/patient blindade Radiolog blindad

<b>Effektmått/ Diagnosmetod</b>	<b>Resultat, I-K (95% KI)</b>	<b>Kommentarer</b>
a) dödlighet (12 d) b) klinisk DVT (F) c) klinisk LE (PA, Sc) d) total VTE e) blödning ("major")  90 d	a) – b) 0 c) 0 d) 45–55% ARR 10 (2; 18) e) 2,8–0,9% ARÖ 1,9	Design med hög validitet. Förväntat bortfall. ITT analys. Bilateral flebografi, central utvärdering. Kliniska VTE ofullständigt redovisade
a) dödlighet (14 d) b) klinisk DVT (F) c) klinisk LE (PA, Sc) d) total VTE e) blödning ("major")  42 d	a) 0 b) 0 c) 0–1,5% d) 19–65% ARR 46 (31; 61) e) 0–1,5% ARR 0,5	Design valid, men liten studie- population. ITT analys. Bilateral flebografi, oklar metodik, central utvärdering. Få kliniska VTE
a) dödlighet (10 d) b) klinisk DVT (F) c) klinisk LE (PA, Sc) d) total VTE e) blödning ("major")  180 d	a) 0 b) 0 c) 0,5–1,4% ARR 0,9 d) 37–52% ARR 15 (5; 24) e) 2,1–1,8% ARÖ 0,3	Design med hög validitet. Förväntat bortfall. ITT analys. Bilateral flebografi, central utvärdering. Kliniska VTE ofullständigt redovisade
a) dödlighet (14 d) b) klinisk DVT (F) c) klinisk LE (PA, Sc) d) total DVT e) blödning (ej tillämpligt)  14 d	a) 0–1,6% b) 0 c) 1–1% d) 29–58% ARR 29 (16; 42) e) 2,4–2,4%	Design med hög validitet. Förväntat bortfall. ITT analys. Bilateral flebografi, central utvärdering. Få kliniska VTE

**Tabell 4** Profylax vid elektiv knäplastik. Metaanalyser.

Författare, år	Design	Pat.population	Intervention
Eikelboom 2001 [16]			Se höftplastiker
Geerts, 2001 [29]	Poolade data. Ej metaanalys. Sökmetod och år anges ej. Endast engelska. 24 knäplastikstudier inkluderade. Antal exkluderade anges ej	Elektiv knäplastik. Inklusionskriterium: RCT, flebografi för screening av DVT. Ålder och kön anges ej	<p><b>I1</b> Acetylsalicylsyra ASA (6 studier) (443 pat)</p> <p><b>I2</b> Kompressionsstrumpor ES (2 studier) (145 pat)</p> <p><b>I3</b> Interm. Pneum. Kompr. IPC (4 studier) (110 pat)</p> <p><b>I4</b> Warfarin (9 studier) (1 294 pat)</p> <p><b>I5</b> UFH (2 studier) (236 pat)</p> <p><b>I6</b> LMWH (13 studier) (1 740 pat)</p> <p><b>K</b> Placebo (6 studier) (199 pat)</p>



Effektmått/ Diagnosmetod	Resultat, I-K (95% KI)	Kommentarer
a <sub>1</sub> ) total DVT* (F), prevalens och 95% KI	a <sub>1</sub> ) 56% (51; 61)	<p>Ingår i konsensusdokument om antitrombotisk behandling. Ej metaanalys.</p> <p>Redovisar poolade data, totalt 630 referenser. Enbart RCT. Inom ortopedi inkluderas enbart studier med flebografiscreening</p> <p>I Geerts' sammanställning av poolade data finns även beräkning av relativ riskreduktion. Detta är dock indirekta jämförelser med DVT-prevalensen hos obehandlade patienter. Denna beräkning blir därför mycket osäker och tas ej med här</p>
a <sub>2</sub> ) total DVT* (F) prevalens och 95% KI	a <sub>2</sub> ) 61% (52; 69)	
a <sub>3</sub> ) total DVT* (F) prevalens och 95% KI	a <sub>3</sub> ) 29% (20; 38)	
a <sub>4</sub> ) total DVT* (F) prevalens och 95% KI	a <sub>4</sub> ) 47% (44; 49)	
a <sub>5</sub> ) total DVT* (F) prevalens och 95% KI	a <sub>5</sub> ) 43% (37; 50)	
a <sub>6</sub> ) total DVT* (F) prevalens och 95% KI	a <sub>6</sub> ) 31% (29; 33)	
a <sub>k</sub> ) total DVT* (F) prevalens och 95% KI	a <sub>k</sub> ) 64% (57; 71)	
* Både klinisk DVT och asymtomatisk DVT		

Tabellen fortsätter på nästa sida.

**Tabell 4** fortsättning

<b>Författare, år</b>	<b>Design</b>	<b>Pat.population</b>	<b>Intervention</b>
Howard, 1998 [37]	Relativ risk-beräkning: DerSimonian Laird random effects model Medline 1986–1997 Embase 1986–1997 10 RCT identifierade och alla inkluderades Alla språk 1997	Elektiv knäplastik. RCT med flebografi som DVT-screening. Inga kontra-indikationer mot inklusion. Ålder (medelvärde): 66–70 år. Könsfördelning framgår ej	<b>I</b> LMWH (4 preop) (1 599) <b>K1–3</b> Alla kontrollgr. (1 480) <b>K1</b> Placebo (157) <b>K2</b> UFH 5000 IE x 3 (238) <b>K3</b> Warfarin (1 085)

<b>Effektmått/ Diagnosmetod</b>	<b>Resultat, I-K (95% KI)</b>	<b>Kommentarer</b>
a) dödlighet	a <sub>1-3</sub> ) 0–0,2% ARR 0,2 (0; 0,4)	Samtliga RCT med flebografi som diagnostisk screening inkluderas, utan specifika validitetskrav i övrigt. Tabeller över studierna. Alla analyser enligt "intention to treat"
b) klinisk DVT		
c) klinisk LE	c <sub>1-3</sub> ) 0,2–0,5% ARR 0,3 (–0,1; 0,7)	
d) asymt DVT		
e) blödningar ("major")		
Uppföljningstid för kliniska komplikationer varierar, men sammanfaller oftast med profylaxtiden, dvs 5–12 dagar	d <sub>1-3</sub> ) 32–48% ARR 16 (13; 19) RR 0,67 (0,59; 0,77)	Ej metaanalys. Redovisar poolade data med beräkning av relativ risk. Mantel-Haenszel analys har också utförts men redovisas bristfälligt
	d <sub>1</sub> ) 26–60% ARR 34 (24; 44) RR 0,42 (0,26; 0,67)	
	d <sub>2</sub> ) 33–43% ARR 10 (1; 19) RR 0,76 (0,60; 0,95)	Ett flertal studier har kort uppföljningstid och ofullständig redovisning av kliniska VTE. Saknas enhetliga kriterier för blödningskomplikation
	d <sub>3</sub> ) 32–47% ARR 15 (11; 19) RR 0,71 (0,64; 0,80)	
	e <sub>1-3</sub> ) 3,9–3,0% ARÖ 0,9 (–0,4, 2,2)	

**Tabell 5** Profylax vid höftfraktur. Randomiserade, kontrollerade studier.

Författare, år	Design	Pat.population	Intervention
Agnelli, 1992 [5]	RCT, DB Ett center 1987–1989	Höftfraktur 75 år, 80% kvinnor  Exkluderade: Fördröjd fraktur- behandling, färsk trombos el. blödn	<b>I</b> Dermatansulfat 300 mg x 2, start "preoperativt", inom 36 t efter fraktur; 14 d (74)  <b>K</b> Placebo x 2, (73) Läkare/patient blindade Radiolog blindad
Bergqvist, 1991 [7]	RCT, ej DB Multicenter (3) Tidsperiod anges ej	Höftfraktur 77 år, 78% kvinnor  Exkluderade: Ej färsk höftfraktur, fördröjd fraktur- behandling >72 t	<b>I</b> Heparinoid 750 E x 2, start snarast efter diagnos, 11d (139)  <b>K</b> Dextran70, 500 mL, start var 2:e dag före operation, 500 mL under operationen och 500 mL under ytterligare 2 dygn efter op (138) Läkare/patient ej blindade Radiolog blindad
Eriksson, 2001 [22]	RCT, DB Multicenter 99 centra i 21 länder 1998–1999	Höftfraktur 77 år, 75% kvinnor  Exkluderade: defekt hemostas, Tid. stroke inom 3 mån, planerad kvarliggande epiduralkateter >6 t postop	<b>I</b> Fondaparinux 2,5 mg x 1, start 6 t postop, 7 d (626)  <b>K</b> Enoxaparin 40 mg x 1, start 12 t preop–12 t postop, 7 d (624) Läkare/patient blindade Radiolog blindad

<b>Effektmått/ Diagnosmetod</b>	<b>Resultat, I-K (95% KI)</b>	<b>Kommentarer</b>
a) dödlighet (14 d) b) klinisk DVT (F) c) klinisk LE (PA, Sc) d) total VTE e) blödning ("major", "excessive")  42 d	a) 0–2,4% b) 0 c) 0–2,4% d) 38–57% ARR 19 (3; 35) e) 4–0% ARÖ 4	Design valid. Liten studie- population. ITT analys. Bilateral flebografi, central utvärdering. Få kliniska VTE
a) dödlighet (12 d) b) klinisk DVT (F) c) klinisk LE (PA, Sc) d) total DVT e) blödning (reoperation pga blödning)  56 d	a) 2–4% b) 1,5–1,5% c) 0–1,5% d) 10–31% ARR 21 (12; 30) e) 2–0% ARÖ 2	Design valid. Förväntat bortfall. ITT analys. Bilateral flebografi, inferiorteknik och osäkra kriterier (direkta och indirekta DVT-tecken). Central utvärdering
a) dödlighet (11 d) b) klinisk DVT (F) c) klinisk LE (PA, Sc, Sp) d) total DVT e) blödning ("major")  49 d	a) 0 b) 0,1–0,1% c) 0,1–0,1% d) 8–19% ARR 11 (7; 15) e) 2,2–2,3% ARR 0,1	Design med hög validitet. Förväntat bortfall, noggrant redovisat. Intention to treat analys. Bilateral flebografi, central utvärdering

*Tabellen fortsätter på nästa sida.*

**Tabell 5** fortsättning

<b>Författare, år</b>	<b>Design</b>	<b>Pat.population</b>	<b>Intervention</b>
Gent, 1996 [30]	RCT, DB Multicenter (7) 1989–1993	Höftfraktur 77 år, 82% kvinnor  Exkluderade: defekt hemostas	<b>I</b> Heparinoid 750 E x 2, start postop (<24 t), 11 d (90)  <b>K</b> ASA 100 mg x 2, start postop (<24 t), 10 d (88) Läkare/patient blindade Radiolog blindad
PEP trial 2000 [4]	RCT, DB Multicenter (148) 1992–1998	Höftfraktur 79 år, 79% kvinnor  Exkluderade: Kontraindikationer mot ASA eller klar indikation för ASA	<b>I</b> Acetylsalicylsyra (ASA) 160 mg x 1, 35 d (6 679)  <b>K</b> Placebo 35 d (6 677) Annan profylax gavs dessutom, enligt gängse rutin på varje sjukhus. Läkare/patient blindade

<b>Effektmått/ Diagnosmetod</b>	<b>Resultat, I-K (95% KI)</b>	<b>Kommentarer</b>
a) dödlighet (14 d) b) klinisk DVT (F) c) klinisk LE (PA, Sc) d) total VTE e) blödning ("major")  90 d	a) 0% b) 0 c) 0–0,8% d) 28–44% ARR 16 (2; 30) e) 1,6–6,4% ARR 4,8	Design valid. Förväntat bortfall. ITT analys. Bilateral flebografi, central utvärdering. Kliniska VTE ofullständigt redovisade
a) dödlighet b) klinisk DVT (F) c) klinisk LE (PA, Sc) d) total VTE e) blödning (reoperation pga sårhematom)  35 d	a) 6,7–6,9% ARR 0,2 (–0,7; 1,1) b) 1,0–1,5% c) 0,4–0,6% d) 1,3–1,8% ARR 0,5 (0,1; 0,9) e) 0,4 –0,5%	PEP-studien. Höftfrakturer. Dödlighet utgör primärt effektmått, enligt protokollet: Ingen effekt av ASA

**Tabell 6** Profylax vid Höftfraktur. Metaanalyser.

Författare, år	Design	Pat.population	Intervention
Handoll, 2002 Cochrane [32]	Cochrane, Medline, Embase, manuell sökning och kontakt med prövare. 1966–1996 26 RCT inkluderades Alla språk 1997	Höftfraktur, RCT, även kvasi- randomiserade studier, objektiva effektått UFH, LMWH och mekaniska profylaxmetoder: 10 UFH vs kontroll 4 LMWH vs kontroll 5 UFH vs LMWH 4 IPC vs kontroll Ålder och köns- fördelning: >66% kvinnor, 73–79 år	<b>I1</b> Heparin* (14 stud.) (511) <b>I2</b> IPC (4 stud.) (202) <b>K1</b> Placebo (519) <b>K2</b> Kontroll (212) * UFH och LMWH



Effektmått/ Diagnosmetod	Resultat, I-K (95% KI)	Kommentarer
a) dödlighet b) LE (alla) (O, Sc) c) fatal LE (O) d) asymt DVT (FUT, F)	a <sub>1</sub> ) 11–8% ARÖ 3 (–1; 7) OR 1,39 (0,86; 2,23)	Uppgifter om klinisk DVT och blödningskomplikationer saknas i dessa variabler och någon metaanalys av dessa variabler var ej möjlig. Generellt låg studiekvalité i IPC-studierna och även i flertalet heparinstudier. Resultaten av metaanalysen är osäkra och måste tolkas med stor försiktighet  Studier av hög kvalité med direkt jämförelse mellan IPC och heparin efterlyses av Cochrane. Både heparinpreparat och IPC har effekt på asymtomatisk DVT. Data var otillräckliga för att kunna dra säkra slutsatser vad gäller LE-incidens och dödlighet. Användarproblem med IPC, pga obehag eller skav
Uppföljningstid oftast samma som profylax-tiden, dvs 7–10 dagar	b <sub>1</sub> ) 0,3–0,3%	
	c <sub>1</sub> ) 0,1–0,3% ARR 0,2 (–0,4; 0,8) OR 0,39 (0,14; 1,09)	
	d <sub>1</sub> ) 24–39% ARR 15 (9; 21) OR 0,41 (0,31; 0,55)	
	a <sub>2</sub> ) 4–10% ARR 6 (–1; 13)	
	b <sub>2</sub> ) 2–6% ARR 4 (0; 8)	
	c <sub>2</sub> ) 1–5% ARR 4 (–1; 9)	
	d <sub>2</sub> ) 6–19% ARR 13 (7; 19) OR 0,24 (0,13; 0,44)	

## Referenser

1. Low-molecular-weight heparin (enoxaparin) vs dextran 70. The prevention of postoperative deep vein thrombosis after total hip replacement. The Danish Enoxaparin Study Group. *Arch Intern Med* 1991;151:1621-4.
2. Prevention of deep vein thrombosis with low molecular-weight heparin in patients undergoing total hip replacement. A randomized trial. The German Hip Arthroplasty Trial (GHAT) Group. *Arch Orthop Trauma Surg* 1992;111:110-20.
3. 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.
4. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. *Lancet* 2000;355:1295-302.
5. 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.
6. Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR, Turpie AG. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery. *N Engl J Med* 2001;345:1305-10.
7. Bergqvist D, Kettunen K, Fredin H, et al. Thromboprophylaxis in patients with hip fractures: a prospective, randomized, comparative study between Org 10172 and dextran 70. *Surgery* 1991;109:617-22.
8. Bergqvist D. Dextran. In: Bergqvist D, Comerota AJ, Nicolaides AN, Scurr JH, editors. *Prevention of venous thromboembolism*. London, Los Angeles, Nicosia: Med-Orion Publishing Company; 1994. p. 181-98.
9. Bergqvist D, Benoni G, Bjorgell O, et al. Low-molecular-weight heparin (enoxaparin) as prophylaxis against venous thromboembolism after total hip replacement. *N Engl J Med* 1996;335:696-700.
10. Bounameaux H. Trials of antiplatelet therapy. *BMJ* 1994;308:1371-2.
11. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, Peto R. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. *N Engl J Med* 1988; 318:1162-73.
12. Colwell CW, Jr., Spiro TE, Trowbridge AA, et al. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep venous thrombosis after elective knee arthroplasty. Enoxaparin Clinical Trial Group. *Clin Orthop* 1995: 19-27.
13. Colwell CW, Jr., Collis DK, Paulson R, et al. Comparison of enoxaparin and warfarin for the prevention of venous thromboembolic disease after total hip arthroplasty. Evaluation during hospitalization and three months after discharge. *J Bone Joint Surg Am* 1999;81:932-40.
14. Comp PC, Spiro TE, Friedman RJ, et al. Prolonged enoxaparin therapy to prevent venous thromboembolism after

primary hip or knee replacement. Enoxaparin Clinical Trial Group. *J Bone Joint Surg Am* 2001;83-A:336-45.

15. Dahl OE, Andreassen G, Aspelin T, et al. Prolonged thromboprophylaxis following hip replacement surgery – results of a double-blind, prospective, randomised, placebo-controlled study with dalteparin (Fragmin). *Thromb Haemost* 1997;77: 26-31.

16. Eikelboom JW, Quinlan DJ, Douketis JD. Extended-duration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement: a meta-analysis of the randomised trials. *Lancet* 2001;358:9-15.

17. Eriksson BI, Kalebo P, Anthymyr BA, et al. Prevention of deep-vein thrombosis and pulmonary embolism after total hip replacement. Comparison of low-molecular-weight heparin and unfractionated heparin. *J Bone Joint Surg Am* 1991; 73:484-93.

18. Eriksson BI, Ekman S, Kalebo P, et al. Prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement: direct thrombin inhibition with recombinant hirudin, CGP 39393. *Lancet* 1996;347:635-9.

19. Eriksson BI, Ekman S, Lindbratt S, et al. Prevention of thromboembolism with use of recombinant hirudin. Results of a double-blind, multicenter trial comparing the efficacy of desirudin (Revasc) with that of unfractionated heparin in patients having a total hip replacement. *J Bone Joint Surg Am* 1997;79:326-33.

20. Eriksson BI, Wille-Jørgensen P, Kalebo P, et al. A comparison of recombinant hirudin with a low-molecular-weight

heparin to prevent thromboembolic complications after total hip replacement. *N Engl J Med* 1997;337:1329-35.

21. Eriksson BI, Lindbratt S, Kalebo P, et al. Dose-response study of the novel oral direct thrombin inhibitor H376/95 and its subcutaneous formulation melagatran, compared with dalteparin as thromboembolic prophylaxis after total hip or total knee replacement. *Haemostasis* 2000;30: 20-1.

22. Eriksson BI, Bauer KA, Lassen MR, Turpie AG. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery. *N Engl J Med* 2001;345:1298-304.

23. Faunø P, Suomalainen O, Rehnberg V, et al. Prophylaxis for the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty. A comparison between unfractionated and low-molecular-weight heparin. *J Bone Joint Surg Am* 1994;76: 1814-8.

24. Fender D, Harper WM, Thompson JR, Gregg PJ. Mortality and fatal pulmonary embolism after primary total hip replacement. Results from a regional hip register. *J Bone Joint Surg Br* 1997;79:896-9.

25. Francis CW, Pellegrini VD, Jr., Marder VJ, et al. Comparison of warfarin and external pneumatic compression in prevention of venous thrombosis after total hip replacement. *JAMA* 1992;267:2911-5.

26. Francis CW, Pellegrini VD, Jr., Leibert KM, et al. Comparison of two warfarin regimens in the prevention of venous thrombosis following total knee replacement. *Thromb Haemost* 1996;75: 706-11.

27. Francis CW, Pellegrini VD, Jr, Totterman S, et al. Prevention of deep-vein thrombosis after total hip arthroplasty. Comparison of warfarin and dalteparin. *J Bone Joint Surg Am* 1997;79:1365-72.
28. Fredin HO, Nillius AS. Fatal pulmonary embolism after total hip replacement. *Acta Orthop Scand* 1982;53:407-11.
29. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001;119:132S-75S.
30. Gent M, Hirsh J, Ginsberg JS, et al. Low-molecular-weight heparinoid or ganaran is more effective than aspirin in the prevention of venous thromboembolism after surgery for hip fracture. *Circulation* 1996; 93:80-4.
31. Hamulyak K, Lensing AW, van der Meer J, et al. Subcutaneous low-molecular weight heparin or oral anticoagulants for the prevention of deep-vein thrombosis in elective hip and knee replacement? Fraxiparine Oral Anticoagulant Study Group. *Thromb Haemost* 1995;74:1428-31.
32. Handoll HH, Farrar MJ, McBurnie J, et al. Heparin, low molecular weight heparin and physical methods for preventing deep vein thrombosis and pulmonary embolism following surgery for hip fractures (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 2, 2002*. Oxford: Update Software.
33. Heit JA, Berkowitz SD, Bona R, et al. Efficacy and safety of low molecular weight heparin (ardeparin sodium) compared to warfarin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement surgery: a double-blind, dose-ranging study. *Ardeparin Arthroplasty Study Group. Thromb Haemost* 1997;77:32-8.
34. Heit JA, Elliott CG, Trowbridge AA, et al. Ardeparin sodium for extended out-of-hospital prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;132:853-61.
35. Heit JA, Colwell CW, Francis CW, et al. Comparison of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran with enoxaparin as prophylaxis against venous thromboembolism after total knee replacement: a phase 2 dose-finding study. *Arch Intern Med* 2001;161:2215-21.
36. Hoek JA, Nurmohamed MT, Hamelynck KJ, et al. Prevention of deep vein thrombosis following total hip replacement by low molecular weight heparinoid. *Thromb Haemost* 1992;67:28-32.
37. Howard AW, Aaron SD. Low molecular weight heparin decreases proximal and distal deep venous thrombosis following total knee arthroplasty. A meta-analysis of randomized trials. *Thromb Haemost* 1998; 79:902-6.
38. Hull RD, Raskob GE, Gent M, et al. Effectiveness of intermittent pneumatic leg compression for preventing deep vein thrombosis after total hip replacement. *JAMA* 1990;263:2313-7.
39. Hull R, Raskob G, Pineo G, et al. A comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with warfarin sodium for prophylaxis against deep-vein thrombosis after hip or knee implantation. *N Engl J Med* 1993;329:1370-6.
40. Hull RD, Brant RF, Pineo GF, et al. Preoperative vs postoperative initiation of low-molecular-weight heparin prophylaxis against venous thromboembolism in

patients undergoing elective hip replacement. *Arch Intern Med* 1999;159:137-41.

41. Hull RD, Pineo GF, Francis C, et al. Low-molecular-weight heparin prophylaxis using dalteparin in close proximity to surgery vs warfarin in hip arthroplasty patients: a double-blind, randomized comparison. The North American Fragmin Trial Investigators. *Arch Intern Med* 2000;160:2199-207.

42. Hull RD, Pineo GF, Francis C, et al. Low-molecular-weight heparin prophylaxis using dalteparin extended out-of-hospital vs in-hospital warfarin/out-of-hospital placebo in hip arthroplasty patients: a double-blind, randomized comparison. North American Fragmin Trial Investigators. *Arch Intern Med* 2000;160:2208-15.

43. Hull RD, Pineo GF, Stein PD, et al. Extended out-of-hospital low-molecular-weight heparin prophylaxis against deep venous thrombosis in patients after elective hip arthroplasty: a systematic review. *Ann Intern Med* 2001;135:858-69.

44. Imperiale TF, Speroff T. A meta-analysis of methods to prevent venous thromboembolism following total hip replacement. *JAMA* 1994;271:1780-5.

45. Johnson R, Green JR, Charnley J. Pulmonary embolism and its prophylaxis following the Charnley total hip replacement. *Clin Orthop* 1977;127:123-32.

46. Kakkar VV, Howes J, Sharma V, Kadziola Z. A comparative double-blind, randomised trial of a new second generation LMWH (bemiparin) and UFH in the prevention of post-operative venous thromboembolism. The Bemiparin Assessment group. *Thromb Haemost* 2000;83:523-9.

47. Koch A, Ziegler S, Breitschwerdt H, Victor N. Low molecular weight heparin and unfractionated heparin in thrombosis prophylaxis: meta-analysis based on original patient data. *Thromb Res* 2001;102:295-309.

48. Lane DA, Grant PJ. Role of hemostatic gene polymorphisms in venous and arterial thrombotic disease. *Blood* 2000;95:1517-32.

49. Lassen MR, Borris LC, Christiansen HM, et al. Prevention of thromboembolism in 190 hip arthroplasties. Comparison of LMW heparin and placebo. *Acta Orthop Scand* 1991;62:33-8.

50. Lassen MR, Borris LC, Anderson BS, et al. Efficacy and safety of prolonged thromboprophylaxis with a low molecular weight heparin (dalteparin) after total hip arthroplasty – the Danish Prolonged Prophylaxis (DaPP) Study. *Thromb Res* 1998;89:281-7.

51. Leclerc JR, Geerts WH, Desjardins L, et al. Prevention of deep vein thrombosis after major knee surgery – a randomized, double-blind trial comparing a low molecular weight heparin fragment (enoxaparin) to placebo. *Thromb Haemost* 1992;67:417-23.

52. Leclerc JR, Geerts WH, Desjardins L, et al. Prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty. A randomized, double-blind trial comparing enoxaparin with warfarin. *Ann Intern Med* 1996;124:619-26.

53. Leizorovicz A, Haugh MC, Chapuis FR, et al. Low molecular weight heparin in prevention of perioperative thrombosis. *BMJ* 1992;305:913-20.

54. Levine MN, Hirsh J, Gent M, et al. Prevention of deep vein thrombosis after elective hip surgery. A randomized trial comparing low molecular weight heparin with standard unfractionated heparin. *Ann Intern Med* 1991;114:545-51.
55. Levine MN, Gent M, Hirsh J, et al. Ardeparin (low-molecular-weight heparin) vs graduated compression stockings for the prevention of venous thromboembolism. A randomized trial in patients undergoing knee surgery. *Arch Intern Med* 1996;156:851-6.
56. Leyvraz P, Bachmann F, Bohnet J, et al. Thromboembolic prophylaxis in total hip replacement: a comparison between the low molecular weight heparinoid Lomoparan and heparin-dihydroergotamine. *Br J Surg* 1992;79:911-4.
57. Leyvraz PF, Bachmann F, Hoek J, et al. Prevention of deep vein thrombosis after hip replacement: randomised comparison between unfractionated heparin and low molecular weight heparin. *BMJ* 1991;303:543-8.
58. Lowe GD, Haverkate F, Thompson SG, et al. Prediction of deep vein thrombosis after elective hip replacement surgery by preoperative clinical and haemostatic variables: the ECAT DVT Study. European Concerted Action on Thrombosis. *Thromb Haemost* 1999;81:879-86.
59. Lowe GD, Rumley A, Woodward M, et al. Activated protein C resistance and the FV:R506Q mutation in a random population sample – associations with cardiovascular risk factors and coagulation variables. *Thromb Haemost* 1999;81:918-24.
60. Mohr DN, Silverstein MD, Murtaugh PA, Harrison JM. Prophylactic agents for venous thrombosis in elective hip surgery. Meta-analysis of studies using venographic assessment. *Arch Intern Med* 1993;153:2221-8.
61. Murray DW, Britton AR, Bulstrode CJ. Thromboprophylaxis and death after total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br* 1996;78:863-70.
62. Nurmohamed MT, Rosendaal FR, Buller HR, et al. Low-molecular-weight heparin versus standard heparin in general and orthopaedic surgery: a meta-analysis. *Lancet* 1992;340:152-6.
63. Palareti G, Borghi B, Coccheri S, et al. Postoperative versus preoperative initiation of deep-vein thrombosis prophylaxis with a low-molecular-weight heparin (Nadroparin) in elective hip replacement. *Clin Appl Thrombosis/Haemostasis* 1996;2:18-24.
64. Palmer AJ, Kopenhagen K, Kirchhof B, et al. Efficacy and safety of low molecular weight heparin, unfractionated heparin and warfarin for thrombo-embolism prophylaxis in orthopaedic surgery: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Haemostasis* 1997;27:75-84.
65. Planes A, Vochelle N, Darmon JY, et al. Risk of deep-venous thrombosis after hospital discharge in patients having undergone total hip replacement: double-blind randomised comparison of enoxaparin versus placebo. *Lancet* 1996;348:224-8.
66. Planes A, Vochelle N, Fagola M, Bellaud M. Comparison of two low-molecular-weight heparins for the prevention of postoperative venous thromboembolism after elective hip surgery. Reviparin Study Group. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998;9:499-505.

67. Planes A, Samama MM, Lensing AW, et al. Prevention of deep vein thrombosis after hip replacement – comparison between two low-molecular heparins, tinzaparin and enoxaparin. *Thromb Haemost* 1999;81:22-5.
68. Seagroatt V, Tan HS, Goldacre M, et al. Elective total hip replacement: incidence, emergency readmission rate, and post-operative mortality. *BMJ* 1991;303:1431-5.
69. Sullivan JL. Antiplatelet prophylaxis. Consider the protective effect of blood loss from the gut. *BMJ* 1994;308:651-2.
70. Todd CJ, Freeman CJ, Camilleri-Ferrante C, et al. Differences in mortality after fracture of hip: the east Anglian audit. *BMJ* 1995;310:904-8.
71. Turpie AG, Gallus AS, Hoek JA. A synthetic pentasaccharide for the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. *N Engl J Med* 2001; 344:619-25.
72. 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.
73. 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.
74. White RH, Romano PS, Zhou H, et al. Incidence and time course of thromboembolic outcomes following total hip or knee arthroplasty. *Arch Intern Med* 1998; 158:1525-31.
75. Wahlander K, Larson G, Lindahl TL, et al. Factor V Leiden (G1691A) and prothrombin gene G20210A mutations as potential risk factors for venous thromboembolism after total hip or total knee replacement surgery. *Thromb Haemost* 2002;87:580-5.