

5.2 Maligna sjukdomar

Slutsatser*

Diagnostik

- Underlaget är bristfälligt för att värdera nyttan av screening för malignitet hos patienter med venös tromboembolism (4).

Profylax

- Lågmolekylärt heparin en gång dagligen, heparin 5 000 IE 2–3 gånger dagligen, dextran eller intermittent vadmkompression under fem dygn (2), samt låg dos warfarin eller kombinationen acetylsalicylsyra och dipyridamol (3) har profylaktisk effekt mot asymtomatisk postoperativ DVT.
- Lågmolekylärt heparin och heparin i ovanstående doser och låg dos warfarin har även profylaktisk effekt mot symtomatisk postoperativ VTE (3).
- Lågmolekylärt heparin 2 000–3 000 IE x 1 har sämre effekt mot asymtomatisk postoperativ DVT än lågmolekylärt heparin 5 000 IE x 1 eller heparin 5 000 IE x 3 (2).
- Förlängd profylax till 28 dagar postoperativt med lågmolekylärt heparin ger lägre frekvens asymtomatisk (2) och symtomatisk (3) postoperativ VTE.
- Låg dos warfarin är effektivt och säkert för att förhindra VTE under cytostatikabehandling för metastaserande bröstcancer (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.

Behandling

- Lågmolekylärt heparin två gånger dagligen har god effekt vid behandling av akut VTE hos patienter med malignitet (2).
- Sekundärprofylax efter VTE med lågmolekylärt heparin har samma effekt som AVK (3).

Inledning

Konstellationen venös tromboembolism och malignitet är väl känd redan från Armand Trosseaus redogörelse 1865 för ökad förekomst av venös tromboembolism hos patienter med avancerad cancer [56]. Även det omvända förekommer, dvs ökad incidens av cancer efter en diagnos av venös tromboembolism. Men det innebär inte att trombosen genererat en malignitet utan snarare att tumörsjukdomen varit en dold orsak till trombosen.

Konstellationen tromboembolism–malignitet innebär, förutom utmaningen att förklara etiologin, även ett problem vad gäller indikationen för malignitetsutredning efter insjuknande i tromboembolism. Dessutom är det svårt att skydda patienter med malignitet mot tromboembolism, eller om sådan ändå uppstår, att behandla och skydda effektivt mot recidiv utan att blödning uppstår. Ytterligare en frågeställning som tillkommit är ifall vissa, eller kanske alla antitrombotiska medel, har en tumörhämmande effekt. Det sistnämnda kommer dock inte att beröras i denna rapport.

Epidemiologi

Man har uppskattat att cirka 20 procent av patienter med malignitet kommer att utveckla VTE under sjukdomsförloppet [3]. Det är en vanlig uppfattning att malignitet i pankreas är det som oftast orsakar trombos [50], men detta är baserat på fallbeskrivningar. I en kanadensisk studie av lågmolekylärt heparin i jämförelse med ofraktionerat heparin, där 98 patienter (20 procent) hade cancer, speglade fördelningen av dessa den vanliga incidensen i en åldersmatchad population [35] (Tabell 1).

I två stora registerstudier fann man emellertid en tydlig överrepresentation av vissa cancertyper [4,54] (Tabell 2). De typiska maligniteterna som diagnostiseras närmaste tiden efter venös tromboembolism härrör från körtelorgan, där äggstockarna och bukspottkörteln intar en ledande ställning, samt från hjärna och lymfom. Denna fördelning bör ses mot bakgrunden av de molekylära mekanismer och mediatorer som identifierats vad beträffar trombogenes vid cancer.

Patogenes för VTE vid malignitet

Tumörer syntetiserar och/eller uttrycker en rad prokoagulant molekylar, såsom vävnadsfaktor, cancer-prokoagulant, fibrinolytiska substanser, cytokiner och "vascular endothelial growth factor" (VEGF). Vävnadsfaktorn är den primära aktivatorn av koagulationen, cancer-prokoagulant aktiverar direkt faktor X och VEGF inducerar vävnadsfaktorn.

Även cytokinerna tumörnekrosfaktor- α (TNF- α) och interleukin 1 β (IL-1 β) inducerar vävnadsfaktor och nedreglerar trombomodulin.

De fibrinolytiska substanser som frisätts är t-PA, u-PA, u-PAR, PAI-1 och PAI-2, vilka kan öka risken för blödning eller trombos samt öka tumörens invasivitet, cellproliferation och metastasering.

Tumörcellerna interagerar med endotel, trombocyter och monocyter-makrofager genom bl a adhesiva integriner och frisatta cytokiner.

Vissa tumörer har en benägenhet att växa intravasalt och orsakar därigenom en icke-fysiologisk kärlyta. Den fungerar som en kraftig initiator av koagulationen genom kontaktaktivering och exposition av vävnadsfaktor. Ocklusion av kärlet, varvid blodflödet förhindras bidrar också till trombosbildning. Tumören kan även komprimera blodkärl utifrån som massiv primärtumör eller via lymfkörtelmetastaser. De senare kan bli stora i bäckenet och där komprimera vena iliaca.

Behandlingen mot tumören kan öka risken för trombos. Exempelvis orsakar cytostatikaterapi och tamoxifen, var för sig, ökad risk för trombos vid bröstcancer [17,22]. Central venkateter innebär alltid en viss risk för trombotisering lokalt, och detta gäller i synnerhet för cancerpatienter [7,42]. Konsekvenserna blir trombos i v axillaris eller v subclavia och/eller ocklusion av katetern.

Malignitetsutredning vid VTE

Upptäckt av malignitet hos 15–20 procent av patienter med VTE och den trefaldigt ökade risken för diagnos av cancer inom första året efter venös tromboembolism leder till den berättigade frågan om patienter med trombos ska genomgå en grundlig malignitetsutredning. Många okontrollerade studier har genomförts, där syftet huvudsakligen var att visa hur många cancerfall som kan diagnostiseras innan de manifesterats kliniskt. Detta bevisar naturligtvis inte att det skulle vara någon fördel av ett sådant förfarande. En malignitetsutredning kan tänkas leda till att man huvudsakligen hittar maligniteter som ändå är för utbredda eller utspridda för att kunna åtgärdas. För detta talar en registerstudie som visar att tumören metastaserat oftare hos dem som upptäcktes via venös tromboembolism än åldersmatchade patienter utan denna komplikation (44 mot 35 procent) och att de förstnämnda även hade sämre ettårsöverlevnad (12 mot 36 procent) [55].

En randomiserad studie (SOMIT-studien) beträffande malignitetsutredning har presenterats, hittills enbart som en sammanfattning på kongress (Tabell 3) [44]. Studien avbröts då rekryteringstakten blev ohållbart låg, och därför tillåter det låga patientantalet inga konklusioner. Det kan dock noteras att av alla utförda undersökningar gav datortomografi av buk och bäcken det största utbytet. Av de 13 upptäckta tumörerna var sex urogenitala och tre i lungorna. Om datortomografin hade utvidgats till att även omfatta thorax, skulle vinsten av en enda undersökning möjligen öka. En betydligt större randomiserad studie skulle krävas för att visa om det blir någon signifikant vinst av sådan screening, men det är tveksamt om detta är genomförbart. SOMIT-studien tog åtskilliga år att genomföra och av 1 020 screenade patienter kunde endast 201 inkluderas.

Subgrupper av VTE med ökad sannolikhet för ockult malignitet

Det är möjligt att screening för cancer enbart i högriskgrupper skulle vara mer fördelaktigt. Riskfaktorer i detta avseende kan vara idiopatisk tromboembolism, trombosens utbredning eller förlopp. En kritisk genomgång av 13 kohortstudier av förhållandet mellan idiopatisk venös

tromboembolism och ockult malignitet har publicerats [48]. Fem studier hade inte använt objektiv diagnostik för venös tromboembolism, två hade som jämförelsegrupp patienter utan verifierad trombos och en studie hade ingen kontrollgrupp. Av de återstående fem studierna visade en ingen skillnad i cancerincidens mellan patienter med idiopatisk och sekundär tromboembolism, en visade en trend och tre visade statistiskt signifikant fler maligniteter hos de förstnämnda. Dock bedömdes fyra av studierna vara utsatta för ”bias”.

I studien med den bästa metodiken upptäcktes under två års uppföljning efter trombosinsjuknandet malignitet hos 7,6 procent (11/145) med idiopatisk och hos 1,9 procent (2/105) med sekundär tromboembolism ($p=0,046$) [46]. Dessutom har en poolad analys av 11 kohortstudier visat att 12 procent (112/931) av patienter med idiopatisk jämfört med 2,8 procent (46/1 644) med sekundär VTE utvecklade malignitet [20].

I en prospektiv studie med 92 konsekutiva patienter med bilateral DVT förelåg malignitet hos 42 procent [9]. Migrerande trombos, kombination djup och ytlig trombos och progredierande trombos trots adekvat anti-trombotisk behandling talar också för underliggande malignitet, men detta har bara beskrivits i fallrapporter och serier av fall. Slutligen bör överdriven känslighet för antivitamin K (AVK) medel uppfattas som en varningssignal för eventuell levermetastasering.

I en analys av antalet trombospatienter som måste screenas för att hitta en ytterligare patient med cancer poolades alla populationsbaserade kohortstudier med minst ett års uppföljningstid, totalt 88 651 patienter [53]. ”Number needed to screen” för olika tumörer framgår av Tabell 4.

Diagnostik av venös tromboembolism vid malignitet

Även om de diagnostiska metoderna för VTE inte skiljer sig från patienter utan malignitet, kan tumörsjukdomen vålla speciella differentialdiagnostiska problem. Således kan tumörer eller metastaser i lymfkörtlar i bäckenet genom externt tryck förhindra flödet i v iliaca. Detta kan resultera i falskt positivt resultat på framför allt ultraljud men även

orsaka feltolkning av flebografi. Datortomografi är då att föredra. En lungtumör kan via kompression av en lungartär orsaka perfusionsdefekt utan åtföljande ventilationsdefekt, vilket tolkas som lungemboli. Det är oklart hur ofta sådana tumörer missas på lungröntgen, som alltid utförs tillsammans med lungskintigrafi. Tumörembolier till lungan kan ge falskt positiv bild som vid LE på såväl lungskintigrafi som pulmonalisangiografi. D-dimerkoncentrationen är nästan alltid förhöjd hos cancerpatienter, även i frånvaro av VTE.

Profylax mot venös tromboembolism vid malignitet

Kirurgi

I en systematisk översikt, inkluderande 16 studier i samband med ”Sixth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy 2001” beräknades incidensen av DVT, diagnostiserad med fibrinogenupptagstest (FUT) till 29 procent (25–33) vid allmänkirurgi på cancerindikation utan trombosprofylax [19]. I en multicenterstudie från 1975 hade 953 av 4 121 opererade patienter malignitet [1]. I subgruppen med malignitet dog 0,4 procent av lungemboli jämfört med 1,6 procent i kontrollgruppen.

Intermittent vadmkompression utvärderades på 355 patienter som en del av en metaanalys [12]. Incidensen av DVT var 12,8 procent med kompression och 21 procent i kontrollgrupperna (Tabell 5). Intermittent vadmkompression jämfördes med kontroller i fyra randomiserade studier, och i två av dessa gavs denna profylax bara peroperativt utan påvisbar effekt [10,13] (Tabell 6), vilket även förefaller gälla profylax med enbart graderade kompressionsstrumpor per- och postoperativt [25].

Förutom de 16 studier som ingår i metaanalysen har ytterligare minst 15 randomiserade studier med olika trombosprofylaktiska metoder med enbart cancerpatienter eller med en sådan subgrupp och separat redovisning publicerats [2,5,8,11,15,18,25,28,38,39,43,49,52,58,59] (Tabell 7). I en av studierna utvärderades danaparoid (Organon), som i Sverige enbart används vid heparininducerad trombocytopeni (Kapitel 5.5) och därför inte diskuteras ytterligare [18].

De metoder som hade tromboskyddande effekt var intermittent pneumatisk vadmkompression per- och fem dagar postoperativt, kombinationen 1 g acetylsalicylsyra och 100 mg dipyridamol, ofraktionerat heparin 5 000 IE 2–3 gånger dagligen, lågmolekylärt heparin (dalteparin 5 000 IE, nadroparin 3 825 IE eller enoxaparin 40 mg), dextran (metaanalysen) eller låg dos warfarin med intensitet uppskattningsvis motsvarande INR 1,5–2,0. De flesta alternativen, utom ofraktionerat heparin, enoxaparin, och dextran har dock bara stöd från en enda randomiserad studie. Lågmolekylärt heparin (certoparin) 3 000 IE en gång dagligen hade mindre effekt än låg dos ofraktionerat heparin 5 000 IE x 3 [59] liksom dextran 70 hade lägre effekt än lågmolekylärt heparin (enoxaparin) i dosen 40 mg=4 000 IE dagligen [58]. Lågdosheparin resulterade i en studie [15] i mer blödning än intermittent vadmkompression, och nadroparin 3 825 IE gav också ökad blödning jämfört med kontroller [38].

Förlängd profylax efter kirurgi

Liksom vid elektiv höftkirurgi har förlängd profylax mot VTE utvärderats eftersom malignitet innebär en kraftig aktivering av koagulationen. Två randomiserade studier har visat att utvidgad profylax med lågmolekylärt heparin (enoxaparin 40 mg eller tinzaparin 3 500 IE) en gång dagligen från sju dagar till 28 dagar ger färre asymtomatiska tromboser vilket endast var statistiskt signifikant i den ena studien, där även en lägre frekvens klinisk DVT noterades [6,33] (Tabell 8). I den senare studien utgjorde dock patienter med malignitet endast 69 procent av populationen och redovisades inte separat.

Profylax vid icke-kirurgiska tillstånd

Värdet av trombosprofylax vid icke-kirurgiska tillstånd har studerats i samband med cytostatikabehandling och vid allmän medicinsk vård. Warfarin med startdosen 1 mg/dag och styrt mot INR 1,3–1,9 visade sig vara effektivt för att reducera frekvensen klinisk trombos och säkert ur blödningssynpunkt vid metastaserande bröstcancer under cytostatikabehandling i en studie med högt bevisvärde [34] (Tabell 9). Profylax mot trombos vid central venkateter beskrivs i Kapitel 5.3.

Behandling av venös tromboembolism

Akutbehandling av venös tromboembolism hos patienter med malignitet skiljer sig något från den rutinmässiga, men grundat på erfarenhet snarare än vetenskap. Blödningsrisken är stor vid många typer av malignitet, antingen pga genombrott i friska vävnader, riklig vaskularisering av tumören, trombocytopeni pga benmärgsinvasion eller som resultat av cellgifter. Av denna anledning är trombolytisk behandling väsentligen kontraindicerat.

Det andra problemet är att patienterna ofta har sådan hyperkoagulabilitet att tromboserna har en tendens att progrediera vid suboptimal och ibland även vid behandling som annars skulle vara optimal. I två stora multicenterstudier av akutbehandling för DVT utgjorde patienter med malignitet en subgrupp som redovisades separat [31,40]. Lågmolekylärt heparin givet två gånger per dag var förhindrade kliniska recidiv i båda studierna, medan ofraktionerat heparin i kontinuerlig infusion hade mindre effekt i den förstnämnda men samma effekt som LMWH i den senare studien. För lågmolekylärt heparin en gång dagligen var resultaten det omvända (Tabell 10). Eftersom det rör sig om subgruppsanalyser måste resultaten betraktas med viss försiktighet.

Ytterligare ett intressant fynd från subgruppsanalyser av akutbehandlingsstudier med LMWH och UFH är den något lägre dödligheten under 2–3 månaders uppföljning efter DVT-insjuknandet hos dem som behandlats med LMWH. I en analys av två tidiga studier på detta område var dödligheten 11 respektive 31 procent [23]. I en metaanalys av nio studier, där dödligheten hos patienter utan eller med malignitet kunde extraheras, var dödligheten efter tre månader hos dem med malignitet och behandlade initialt med LMWH eller UFH 15 respektive 22 procent (OR 0,61; KI 0,40 till 0,93) [26].

Vid samtidig malignitet kan behandling med heparin, trots terapeutisk förlängning av APTT, vara otillräckligt för att förhindra progress eller lungembolier. Detta utgör en av de få indikationerna för insättning av filter i vena cava (se Kapitel 4.6).

Sekundärprofylax efter venös tromboembolism

Den mest förekommande sekundärprofylaktiska behandlingen utgörs av antikoagulation med AVK. Detta har även i stor utsträckning använts för cancerpatienter med VTE, dock inte utan problem. Medan denna profylax har mycket god recidivskyddande effekt för patienter utan malignitet så är recidivrisker stora för patienter med cancer [32,51]. I ett par prospektiva kohortstudier utan exklusionskriterier förelåg följande incidens av recidiv av VTE, angivet i procent/100 patientår hos patienter utan eller med cancer: 9,0 respektive 27,1 procent [30] och 6,8 respektive 20,7 procent [47]. I den sistnämnda studien noterades att 3/4 av recidiven i cancergruppen inträffade under de tre första månadernas behandling. I dessa studier var den avsedda behandlingsintensiteten den vanliga, dvs INR 2,0–3,0.

Samtidigt är sekundärprofylaxen mer komplikationsfyllad hos patienter med cancer. I ovanstående studier var incidensen av större blödningar (procent/100 patientår) 2,1 respektive 13,3 procent [30] och 5,0 respektive 12,4 procent [47].

En nihilistisk attityd kan då bli att avstå från sekundärprofylax på cancerpatienter, eftersom en tredjedel till hälften av dem ändå får recidiv eller allvarlig komplikation. Naturligtvis är dock risken för recidiv utan profylax mycket större, sannolikt närmare 100 procent. Ett bättre alternativ vore att finna medel som antingen har bättre effekt, är säkrare eller helst båda. LMWH har utvärderats gentemot AVK som långtidsbehandling i åtta studier [16,21,24,29,36,37,45,57], vilket redovisas i Kapitel 4.2. I dessa studier ingick även patienter med cancer, men de redovisas separat endast i en av artiklarna och utgör där endast ett fåtal [37]. I en alldeles färsk multicenterstudie (CANTHANOX) har endast patienter med malignitet randomiserats till AVK eller LMWH med minst lika bra resultat beträffande död eller kombinerat effektmått symtomatisk, objektivt verifierad VTE och större blödning [41] (Tabell 11). Generellt har man inte funnit att LMWH har sämre effekt eller säkerhet än AVK. LMWH har däremot åtskilliga praktiska fördelar framför AVK just för gruppen patienter med aktiv cancer (Tabell 12). Det är därför angeläget att studera dessa former av sekundärprofylax specifikt på patienter med malignitet.

Tabell 1 Cancerlokalisering i en randomiserad multicenterstudie med djup ventrombos [35].

Kvinnor			Män	
Lokalisering	Antal		Lokalisering	Antal
Bröst	14		Prostata	14
Ovarium	7		Kolon–rektum	11
Lungor	5		Hjärna	9
Kolon–rektum	2		Lungor	7
Hjärna	2		Lymfom	7
Lymfom	2		Urinblåsa	5
Annat	4		Matstrupe	2
			Annat	7

Tabell 2 De 10 vanligaste cancer typerna – i förhållande till förväntat – anmälda till cancerregistret under 1–2 år efter diagnos av venös tromboembolism i två registerstudier [4,54]. Angivet som standardiserad incidensratio (SIR).

Baron		Sørensen DVT		Sørensen LE	
n=61 998		n=15 348		n=11 305	
Cancertyp	SIR	Cancertyp	SIR	Cancertyp	SIR
Polycytemia vera	12,9	Bukspottkörtel	6,0	Äggstock	7,9
Äggstock	11,4	Äggstock	5,2	Primär lever	6,3
Bukspottkörtel	7,8	Prostata	4,2	Hjärna	5,0
Hjärna	7,6	Primär lever	3,2	Lunga	4,0
Hodgkinlymfom	7,4	Hjärna	3,0	Bukspottkörtel	3,8
Primär lever	6,6	Non-Hodgkin lymfom	2,9	Non-Hodgkin lymfom	2,9
Leukemi, icke-lymfocyt	5,6	Livmoder	2,9	Matstrupe	2,9
Lunga	5,5	Matstrupe	2,8	Njure	2,4
Njure	5,0	Leukemi	2,5	Magsäck	2,1
Grovtarm	4,7	Njure	2,4	Grovtarm	2,0

Tabell 3 Randomiserade studier av malignitetsutredning efter VTE.

Författare År	Indikation	Utredning	Cancer i screening	Cancer efter 1 år	Död i cancer	Död eller residual morbidity
Piccioli 2001 [44]	Första DVT oprovoceerad, objektiv diagnostik	I Ultraljud + datortomo av buk och bäcken, gastroskopi, koloskopi, mammografi, prostata palpation, PSA/PAP-smear, sputumcytologi, F-Hb (99) eller K inget (102)	I 13 K –	14 10	2 4	5 8

Tabell 4 Antalet VTE-patienter som måste screenas för en viss cancer för att hitta ytterligare ett fall – för de 7 vanligaste tumörerna [53].

Typ av cancer	"Number needed to screen"
Prostata	143
Äggstock	288
Lunga	365
Grovtarm	459
Bukspottkörtel	460
Magsäck	676
Lever	684

Förkortningar till Tabell 5–11

ARR = absolut riskreduktion (anges i procentenheter)

ARÖ = absolut riskökning

F = flebografi

FUT = fibrinogenuptagstest

GCS = graderade kompressionsstrumpor

IPC = intermittent pneumatisk kompression

I = interventionsgrupp, inom parentes antalet randomiserade

INR = international normalised ratio

K = kontrollgrupp, inom parentes antalet randomiserade

O = obduktion

P = pletysmografi

PA = pulmonalisangiografi

US = ultraljud

Tabell 5 Metaanalys av profylax mot VTE vid kirurgi på patienter med malignitet (subgruppsanalys).

Författare År	Design	Pat. population, diagnosmetoder	Intervention
Clagett 1988 [12]	89 RCT, varav 16 på patienter med malignitet. Sökning i engelsk litteratur fram till 1986. Medline, bibliografier, översikter (10 studier, 919 pat)	Allmänkirurgi Kön och ålder inte specificerade	I1 UFH 5 000 IE x 2 el 3, 2 t preop–d 7 + (10 studier, 474 pat) I2 Dextran 70 (3) el 40 (1) (3+1 studier, 94 pat) I3 IPC (4 studier, 179 pat) K Placebo eller ingen beh (16 studier med 546 pat i kontroll- grupperna)

Effektmått	Resultat	Kommentar
Asymtomatisk DVT (FUT)	I1 vs K 13,3–30,6% ARR 17,3 (12,0; 22,5) NNT 6 I2 vs K 23,4–43,7% ARR 20,3 (6,8; 33,8) NNT 5 I3 vs K 12,8–21,0% ARR 8,2 (0,4; 15,9) NNT 12	Incidens i kontrollgrupperna totalt 29,1%

Tabell 6 Profylax med intermittent vadkompression mot VTE vid kirurgi.

Författare År	Design	Pat. population, diagnosmetoder	Intervention
Butson 1981 [10]	RCT, öppen	Allmän bukkirurgi, 119 pat varav 24% cancer	I IPC perop-d 1-2 (18) K Inget (11)
Clarke-Pearson 1984 [13]	RCT, öppen	Kirurgi fört bäckenmalignitet 100% kvinnor	I IPC perioperativt- max 24 t postop (97) K Inget (97)
Clarke-Pearson 1984 [14]	RCT, öppen	Gynekologisk malignitet	I IPC intraop + 5 d postop (55) K Inget (52)
Hills 1972 [27]	RCT, öppen, 2 centra	Allmän kirurgi, 155 pat varav 23% hade cancer	I IPC per + ca 1 d postop (21) K Inget (15)

Effektmått	Resultat	Kommentar
Asymtomatisk DVT (FUT)	11–9%	Mycket liten studie
a) fatal LE (O) b) klinisk LE (Sc) c) asymtomatisk DVT (FUT, P)	a) 1–1% b) 4–1% ARÖ 3,1 (–1,3; 7,5) c) 18,6–12,4% ARÖ 6,2 (–4,0; 16,3)	
a) dödlighet b) klinisk LE (Sc, PA) d) asymtomatisk DVT (FUT, P, verifierad med flebografi) Uppföljning 42 d postop	a) 0–0% b) 4–2% d) 12,7–34,6% ARR 22 (6,2; 37,5) NNT 5	
Asymtomatisk DVT FUT	50–50%	Mycket liten studie

Tabell 7 Profylax med antitrombotiska medel mot VTE vid kirurgi.

Författare År	Design	Pat. population, diagnosmetoder	Intervention
Bergqvist 1995 [5]	RCT, DB, multicenter (7), 1988–1991	Elektiv bukirurgi, 2 097 pat varav 63% cancer 52% kvinnor	A Dalteparin 5 000 IE x 1 B Dalteparin 2 500 IE x 1 A+B Kvällen preop– d 6–8 (A+B 1 303)
Bigg 1992 [8]	RCT, öppen, 1988–1989	Elektiva radikala prostataktomier med lymfkörtel- utrymning 66 år	I UFH 5 000 IE x 2, 2 t preop–d 7 + IPC perop och GCS postop (32) K IPC perop och GCS postop (36)
Chandhoke 1992 [11]	RCT, öppen, 1987–1990	Elektiva öppna urologiska op, 99% maligniteter 99% män 67 år	A Låg dos warfarin från op-dagen (53) B IPC (47)
Clarke-Pearson 1993 [15]	RCT	Gynekologisk malignitet	A UFH 5 000 IE x 3, 1 d preop–d 7 (107) B IPC – d 5 (101)
Enoxacan Study Group 1997 [2]	RCT, DB för LMWH, multicenter (34), 1993–1995	Elektiv öppen cancerkirurgi (buk, bäcken, urol) 69 år 47% kvinnor	A Enoxaparin 40 mg x 1, start 2 t preop (312) B UFH 5 000 IE x 3 (319)
Gallus 1993 [18]	RCT, DB multicenter (4) 1986–1988	Pat >40 år, elektiv, större kirurgi för malignitet i buk eller lunga 65 år 37% kvinnor	A Orgaran 750 anti-FXa enh x 2 sc (257) B UFH 5 000 IE x 2 sc (256) A+B 1–2 tim preop–6 d postop. Alla hade även IPC

Effektmått	Resultat	Kommentar
Asymtomatisk DVT FUT	8,5–14,9% ARR 6 NNT 17	Skillnaden i subgruppen med cancer är signifikant
a) klinisk LE b) blodförlust (ml) Uppföljningstid 1–7 d	a) 0–11% ARR 11 (–0,7; 22) b) 2 152–1 886 (ns)	Liten studie med inte helt korrekt randomisering
a) dödlighet b) klinisk DVT/LE c) blödning	a) 0–0% b) 0–4% ARR 4 (–2,5; 11,1) c) 2–0%	Randomisering med slantsingling. 1 hade inte malignitet. Lågdos = protrombintid 1,5 x preop (=16–18 s). Inga skillnader signifikanta
a) asymtomatisk DVT (FUT) b) blodtransfusioner	a) 6,5–4% ARÖ 3 (–3,5; 8,6) b) mer i grupp A	
a) dödlighet 3 mån b) klinisk DVT/LE c) asymtomatisk DVT d) allvarlig blödning Uppföljningstid 90 d	a) 8,3–10,7% b) 1,3–1,9% c) 14,7–18,2% ARR 3 (2,3; 9,2) d) 4,1–2,9%	
a) symtomatisk DVT eller LE (F, lungskint, obduktion) b) asymtomatisk DVT (FUT) c) blödning	a) 0,4–0,8% b) 7,9–11,2 % ARR 3,3 (–1,8; 8,6) c) 9–10,6%	Storleksberäkning gjord. 95 % av patienterna ingick i "intention-to-treat"-analysen

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 7 fortsättning

Författare År	Design	Pat. population, diagnosmetoder	Intervention
Hansberry 1991 [25]	RCT, öppen	Elektiva öppna urologiska op 63 år 100% män	A UFH 5 000 IE + DHE 0,5 mg x 2, 2 t preop- d 2 (25) B IPC 48 t (24) C GCS hela sjukhus- tiden (25)
Hohl 1980 [28]	RCT, öppen	Gynekologisk kirurgi, >40 år 232 pat varav 20% cancer 100% kvinnor	A UFH 5 000 IE x 3, 2 t preop-d 7 (22) B Dextran 70, 500 mL, 3 doser (25)
Marassi 1993 [38]	RCT, öppen, 1988–1990	Elektiv öppen bukkirurgi 65 år 41% kvinnor	I Nadroparin 3 825 E x 1, 2 t preop-d 7 (30) K Inget (31)
McLeod 2001 [39]	RCT, DB, multicenter (10)	Kolorektal kirurgi, 936 pat varav 36% cancer 45% kvinnor	A Enoxaparin 40 mg x 1 + 2 inj NaCl (241) B UFH 5 000 IE x 3 (234) A+B 2 t preop-d 10
Nurmohamed 1995 [43]	RCT, DB, multicenter (20), 1988–1990	Allmänkirurg i >45 min, 1 444 pat varav 36% cancer 54% kvinnor	A Enoxaparin 20 mg x 1 (265) B UFH 5 000 x 3 (253) A+B 2 t preop-d 10

Effektmått	Resultat	Kommentar
a) klinisk LE b) asymtomatisk DVT Indiummärkt trombocytskint c) allvarliga blödningar Oklar uppföljningstid	a) 4–4–4% b) 8–12,5–20% A vs C ARR 12 (6,9; 30,9) NNT 8 B vs C ARR 8 (–13; 28) c) 0–4–0%	Liten studie. 1 av pat hade inte malignitet
a) klinisk DVT/LE Flebografi/lungskint b) asymtomatisk DVT FUT, verifierad med flebografi	a+b) 4,5–28% ARR 24 (3,8; 43,1) NNT 4	Del 1 av studien. I del 2 ingick endast 13 pat med malignitet. Inte inkluderad i meta- analysen
a) klinisk DVT b) asymtomatisk DVT (FUT) c) postop blodtransfusion Uppföljningstid 30 d	a) 3,3–3,3% b) 6,8–35,4% ARR 29 (9,8; 47,9) NNT 3 c) 30–10% ARÖ 20 (0,9; 39,7) NNH 5	
Asymtomatisk DVT Bilat flebografi d 5–9	13,9–16,9% ARR 3 (–3,5; 9,4)	Inte signifikant skillnad
Asymt DVT (FUT)	13,6–8,7% ARÖ 5 (–0,5; 10,3)	

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 7 fortsättning

Författare År	Design	Pat. population, diagnosmetoder	Intervention
Renney 1976 [49]	RCT, öppen	Elektiv allmänkirurgi utom extremitet eller tyroidea >40 år	I Aspirin 1 g + dipyridamol 100 mg po el pr, kvällen preop-d 7 (44) K Inget (38)
Sieber 1997 [52]	RCT, öppen	Radikal prostektomi med bäcken- lymfadenektomi	I UFH 5 000 IE x 2 preop-d 3 postop (478) K Inget (101)
Wijg 1995 [58]	RCT, DB, double dummy, multicenter (8), 1989–1992 Del 2	Elektiv öppen bukkirurgi, >40 år 48% kvinnor	I Enoxaparin 40 mg x 1, 2 t preop-d 10 (49) K Urval av matchade dextran 70-behandlade cancerpat i del 1 av studien (39)
von Tempelhoff 1997 [59]	RCT, DB, 1992–1996	Elektiv kirurgi för ovarialcancer följt av cytostatikakurer x 6+second look op 58 år	A Certoparin 3 000 IE x 1, 2 t preop-d 7 (28) B UFH 5 000 IE x 3, 2 t preop-d 7 (32)

Effektmått	Resultat	Kommentar
a) asymtomatisk DVT (FUT) b) större blodförlust 6 dagar	d) 11,4–31,6% ARR 20 (2,7; 37,7) NNT 5 e) 0–0%	Patienter med malignitet utgjorde 51% av totala materialet, dock redovisade separat och jämnt fördelat mellan grupperna
a) klin DVT/LE b) blodförlust	a) 2,2–4% ARR 1,8 (-2,4; 5,7) a) 1 069–976 mL	Oklart om randomisering gjordes. Ingen signif skillnad i VTE eller blödning
a) klin lungemboli b) asymtomatisk DVT d 4–6 (F)	a) 0–0% b) 12–38% ARR 26 (8,4; 44,0) NNT 4	Del 2 av en studie där del 1 inkluderade 34% utan malignitet
a) dödlighet i cancer b) asymtomatisk DVT t o m d 7 Uppföljning 8–41 mån (medel 26,5)	a) 21,4–37,5% b) 14,3–0% ARÖ 14 (0,2; 27,8) NNH 7	Studien hade ffa andra effektmått än VTE och blödning. 13 VTE inträffade efter d 7 men behandling redovisas inte för dem

Tabell 8 Förlängd profylax mot VTE vid kirurgi på patienter med malignitet.

Författare År	Design	Pat. population, diagnosmetoder	Intervention
Bergqvist 2002 [6]	RCT, DB, Multicenter (37), 1998–2000	Elektiv öppen kirurgi för botbar cancer gastro- intestinal, urologisk eller gynekologisk. Bilat flebografi d 28	I Enoxaparin 40 mg x 1 preop-d 28±3 (253) K Enoxaparin 40 mg x 1 preop-d 8±2, sedan placebo (248)
Lausen 1998 [33]	RCT, öppen, 1991–1993	Elektiv kirurgi i buk eller thorax utom hjärtat. Bilat flebografi d 28	I Tinzaparin 3 500 E x 1, 2 t preop-d 28 (58) K Tinzaparin 3 500 E x1, 2 t preop-d 7 (60) I+K GCS 7 d

Tabell 9 Profylax mot VTE i samband med cytostatikabehandling.

Författare År	Design	Pat. population, diagnosmetoder	Intervention
Levine 1994 [34]	RCT, DB, multicenter (8), 1989–1992	Metastaserande bröstcancer, behandlad med cytostatika högst 4 v 57 år	I Warfarin 1 mg/d i 6 v styrd mot INR 1,3–1,9 (152) K Placebo (159)

Effektmått	Resultat	Kommentar
a) dödlighet b) klin VTE d) asymtomatisk DVT (F) e) allvarlig blödning 28 d	a) 1,2–2,4% b+d) 28 d 4,8–12% ARR 7,2 (1,2; 13) NNT 14 b+d) 3 mån 5,5–13,8 ARR 8,3 (2,0; 14,6) NNT 12 e) 0,4–0%	Randomisering d 8 ±2. 331/505 randomiserade hade bedömningsbara flebografier
a) dödlighet 28 d c) klin LE d) asymtomatisk DVT 28 d (F)	a) 10,3–8,3% c) 0–0% d) 5,2–10% ARR 4,8 (–4,7; 14,3)	Blind bedömning av effektmått. 69% hade malignitet, men effektmått inte redovisade separat för dessa

Effektmått	Resultat	Kommentar
a) klinisk DVT b) klinisk LE c) större blödning	a) 0–3,8% ARR 3,8 (0,5; 6,9) NNT 27 b) 0,7–0,6% c) 0,7–1,3%	Genomsnittlig underhållsdos warfarin 2,6 mg/d

Tabell 10 Behandling av VTE hos patienter med malignitet.

Författare År	Design	Pat. population, diagnosmetoder	Intervention
Kakkar 2001 [31]	RCT, DB, multicenter	Olika maligniteter Subgruppsanalys av totalt 1 137 pat i CORTES-studien	A UFH + AVK (41) B Reviparin x 2 + AVK (33) C Reviparin x 1 + AVK (51)
Merli 2001 [40]	RCT, blindad för LMWH, multicenter (74)	Pat ≥18 år med DVT eller LE; 141/ 900 (15,7%) hade malignitet	A UFH med APTT 50–80 s (45) B Enoxaparin 1,5 mg/kg x 1 (47) C Enoxaparin 1,0 mg/kg x 2 (49)

Tabell 11 Sekundärprofylax mot VTE hos patienter med malignitet.

Författare År	Design	Pat. population, diagnosmetoder	Intervention
Lopez-Beret 2001 [37]	RCT, öppen	DVT verifierad med ultraljud, totalt 158 pat	A Nadroparin 1 025 E/ 10 kg x 2 sc i 3 mån x 1 (17) B Nadroparin 5 d + Acenocoumarol styrt mot INR 2,0–3,0 (18) 3–6 månader
Meyer 2002 [41]	RCT, öppen multicenter (25) 1995–1999	Pat >18 år, olika maligniteter, aktiva eller under kemoterapi, DVT verifierad med US eller flebografi, LE med PA eller lungskint	A Enoxaparin 1,5 mg/kg sc (71) B Warfarin, INR 2,0–3,0 (75) A+B 3 mån därefter individuellt

Effektmått	Resultat	Kommentar
a) klin recidiv b) asymtomatisk regress (reduktion av Marder score ≥30% på flebografi)	a) 17,1–3,0–5,9% B vs A ARR 14 (1,1; 2,7) NNT 7 C vs A ARR 11 (–2,0; 24,4) b) 19,0–46,7–46,3%	Abstrakt
a) klin recidiv (F, U, Sc, A) a) blödningar	a) 6,7–12,2–6,4% A vs B och C vs B ARR 6 (–6,1; 17,3) b) enbart angivet att inte mer i subgruppen med cancer ARR 6 (–5,7; 17,4)	I multivariatanalys utgjorde cancer och symtomgivande lungemboli riskfaktorer för recidiv med oddskvot 3,7 resp 3,4

Effektmått	Resultat	Kommentar
a) dödlighet b) symt DVT (US) c) symt LE d) större blödning Uppföljningstid 12 mån	a) 41–33% b) 6–22% ARR 16 (–5,9; 38,6) c) 0–0% d) 0–11% ARR 10 (–6,6; 27,4)	Subgruppsanalys
a) dödlighet b) symt DVT eller LE (F, US, lungskint, PA) c) större blödning	a) 11,3–22,7% ARR 11 (–0,6; 23,4) b) 2,8–4% c) 7–16%	Storleksberäkning gjord, men studien avbröts i förtid pga långsam rekrytering. 67% av bedömda pat med malignitet och VTE inkluderades. När tid till event för effektmåten b+e analyse- rades var skillnaden signifikant (p=0,038)

Tabell 12 För- och nackdelar med lågmolekylärt heparin framför AVK vid sekundärprofylax efter VTE hos patienter med cancer.

Fördelar	Nackdelar
Inga interaktioner, t ex med cytostatika	Subkutan injektion varje dag
Inget behov att monitorera	Rekommenderas inte vid njurinsufficiens
Kräkningar hindrar inte medicinering	Högre medicinkostnad
Lätt att avbryta inför biopsi, operation etc.	

Referenser

1. Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin. An international multicentre trial. *Lancet* 1975;2:45-51.
2. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double-blind randomized multicentre trial with venographic assessment. ENOXACAN Study Group. *Br J Surg* 1997;84:1099-103.
3. Ambrus JL, Ambrus CM, Mink IB, Pickren JW. Causes of death in cancer patients. *J Med* 1975;6:61-4.
4. Baron JA, Gridley G, Weiderpass E, et al. Venous thromboembolism and cancer. *Lancet* 1998;351:1077-80.
5. Bergqvist D, Burmark US, Flordal PA, et al. Low molecular weight heparin started before surgery as prophylaxis against deep vein thrombosis: 2500 versus 5000 XaI units in 2070 patients. *Br J Surg* 1995;82:496-501.
6. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002;346:975-80.
7. Bern MM, Lokich JJ, Wallach SR, et al. Very low doses of warfarin can prevent thrombosis in central venous catheters. A randomized prospective trial. *Ann Intern Med* 1990;112:423-8.
8. Bigg SW, Catalona WJ. Prophylactic mini-dose heparin in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. A prospective trial. *Urology* 1992;39:309-13.
9. Bura A, Calieux N, Léger P, et al. Bilateral deep-vein thrombosis and cancer: prospective study of 92 patients. *Thromb Haemost* 2001;86:Abstract OC1017.
10. Butson AR. Intermittent pneumatic calf compression for prevention of deep venous thrombosis in general abdominal surgery. *Am J Surg* 1981;142:525-7.
11. Chandhoke PS, Gooding GA, Narayan P. Prospective randomized trial of warfarin and intermittent pneumatic leg compression as prophylaxis for postoperative deep venous thrombosis in major urological surgery. *J Urol* 1992;147:1056-9.
12. Clagett GP, Reisch JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients. Results of meta-analysis. *Ann Surg* 1988;208:227-40.
13. Clarke-Pearson DL, Creasman WT, Coleman RE, et al. Perioperative external pneumatic calf compression as thromboembolism prophylaxis in gynecologic oncology: report of a randomized controlled trial. *Gynecol Oncol* 1984;18:226-32.
14. Clarke-Pearson DL, Synan IS, Hinshaw WM, et al. Prevention of postoperative venous thromboembolism by external pneumatic calf compression in patients with gynecologic malignancy. *Obstet Gynecol* 1984;63:92-8.
15. Clarke-Pearson DL, Synan IS, Dodge R, et al. A randomized trial of low-dose heparin and intermittent pneumatic calf compression for the prevention of deep venous thrombosis after gynecologic oncology surgery. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1146-53; discussion 53-4.

16. Das SK, Cohen AT, Edmondson RA, et al. Low-molecular-weight heparin versus warfarin for prevention of recurrent venous thromboembolism: a randomized trial. *World J Surg* 1996;20:521-6; discussion 6-7.
17. Fisher B, Costantino J, Redmond C, et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. *N Engl J Med* 1989;320:479-84.
18. Gallus A, Cade J, Ockelford P, et al. Orgaran (Org 10172) or heparin for preventing venous thrombosis after elective surgery for malignant disease? A double-blind, randomised, multicentre comparison. ANZ-Organon Investigators' Group. *Thromb Haemost* 1993;70:562-7.
19. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001;119:132S-75S.
20. Girolami A. Idiopathic versus secondary thrombosis as a predictive marker of occult malignancy. *Thromb Haemost* 1998;80:206-7.
21. Gonzalez-Fajardo JA, Arriba E, Castrodeza J, et al. Venographic comparison of subcutaneous low-molecular weight heparin with oral anticoagulant therapy in the long-term treatment of deep venous thrombosis. *J Vasc Surg* 1999;30:283-92.
22. Goodnough LT, Saito H, Manni A, et al. Increased incidence of thromboembolism in stage IV breast cancer patients treated with a five-drug chemotherapy regimen. A study of 159 patients. *Cancer* 1984;54:1264-8.
23. Green D, Hull RD, Brant R, Pineo GF. Lower mortality in cancer patients treated with low-molecular-weight versus standard heparin. *Lancet* 1992;339:1476.
24. Hamann H. Rezidivprophylaxe nach Phlebothrombose – orale Antikoagulationen oder niedermolekulares Heparin subkutan? *Vasomed* 1998;10:133-6.
25. Hansberry KL, Thompson IM, Jr., Bauman J, et al. A prospective comparison of thromboembolic stockings, external sequential pneumatic compression stockings and heparin sodium/dihydroergotamine mesylate for the prevention of thromboembolic complications in urological surgery. *J Urol* 1991;145:1205-8.
26. Hettiarachchi RJ, Smorenburg SM, Ginsberg J, et al. Do heparins do more than just treat thrombosis? The influence of heparins on cancer spread. *Thromb Haemost* 1999;82:947-52.
27. Hills NH, Pflug JJ, Jeyasingh K, et al. Prevention of deep vein thrombosis by intermittent pneumatic compression of calf. *BMJ* 1972;1:131-5.
28. Hohl MK, Lüscher KP, Tichy J, et al. Prevention of postoperative thromboembolism by dextran 70 or low-dose heparin. *Obstet Gynecol* 1980;55:497-500.
29. Hull R, Pineo G, Mah A, Brant R. Long-term low molecular weight heparin treatment versus oral anticoagulant therapy for proximal deep vein thrombosis. *Blood* 2000;96:449a.
30. Hutten BA, Prins MH, Gent M, et al. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients

with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2000;18:3078-83.

31. Kakkar AK, Breddin HK, Kakkar VV, Zbigniew A. Treatment of deep vein thrombosis in cancer: a comparison of unfractionated and low molecular weight heparin. *Thromb Haemost* 2001;86:Abstract OC1648.

32. Kearon C, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999;340:901-7.

33. Lausen I, Jensen R, Jørgensen LN, et al. Incidence and prevention of deep venous thrombosis occurring late after general surgery: randomised controlled study of prolonged thromboprophylaxis. *Eur J Surg* 1998;164:657-63.

34. Levine M, Hirsh J, Gent M, et al. Double-blind randomised trial of a very-low-dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. *Lancet* 1994;343:886-9.

35. Levine M, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996;334:677-81.

36. Lopaciuk S, Bielska-Falda H, Noszczyk W, et al. Low molecular weight heparin versus acenocoumarol in the secondary prophylaxis of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1999;81:26-31.

37. Lopez-Beret P, Orgaz A, Fontcuberta J, et al. Low molecular weight heparin versus oral anticoagulants in the long-term treatment of deep venous thrombosis. *J Vasc Surg* 2001;33:77-90.

38. Marassi A, Balzano G, Mari G, et al. Prevention of postoperative deep vein thrombosis in cancer patients. A randomized trial with low molecular weight heparin (CY 216). *Int Surg* 1993;78:166-70.

39. McLeod RS, Geerts WH, Sniderman KW, et al. Subcutaneous heparin versus low-molecular-weight heparin as thromboprophylaxis in patients undergoing colorectal surgery: results of the canadian colorectal DVT prophylaxis trial: a randomized, double-blind trial. *Ann Surg* 2001;233:438-44.

40. Merli G, Spiro TE, Olsson CG, et al. Subcutaneous enoxaparin once or twice daily compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of venous thromboembolic disease. *Ann Intern Med* 2001;134:191-202.

41. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, et al. Comparison low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer. A randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2002;162:1729-35.

42. Monreal M, Alastrue A, Rull M, et al. Upper extremity deep venous thrombosis in cancer patients with venous access devices – prophylaxis with a low molecular weight heparin (Fragmin). *Thromb Haemost* 1996;75:251-3.

43. Nurmohamed MT, Verhaeghe R, Haas S, et al. A comparative trial of a low

- molecular weight heparin (enoxaparin) versus standard heparin for the prophylaxis of postoperative deep vein thrombosis in general surgery. *Am J Surg* 1995;169:567-71.
44. Piccioli A, Lensing AW, Prins MH, et al. Extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous thromboembolism. A prospective randomized trial. *Thromb Haemost* 2001;86.
45. Pini M, Aiello S, Manotti C, et al. Low molecular weight heparin versus warfarin in the prevention of recurrences after deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1994;72:191-7.
46. Prandoni P, Lensing AW, Büller HR, et al. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med* 1992;327:1128-33.
47. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Thromb Haemost* 2001;86:Abstract OC901.
48. Prins MH, Lensing AW, Hirsh J. Idiopathic deep venous thrombosis. Is a search for malignant disease justified? *Arch Intern Med* 1994;154:1310-2.
49. Renney JT, O'Sullivan EF, Burke PF. Prevention of postoperative deep vein thrombosis with dipyridamole and aspirin. *BMJ* 1976;1:992-4.
50. Sack GH, Jr., Levin J, Bell WR. Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: clinical, pathophysiologic, and therapeutic features. *Medicine (Baltimore)* 1977;56:1-37.
51. Schulman S, Granqvist S, Holmstrom M, et al. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1997;336:393-8.
52. Sieber PR, Rommel FM, Augusta VE, et al. Is heparin contraindicated in pelvic lymphadenectomy and radical prostatectomy? *J Urol* 1997;158:869-71.
53. Smorenburg SM, Hettiarachchi RJ, Prins MH, Büller HR. Subsequent diagnosis of malignancy in patients presenting with venous thromboembolism. An analysis of number needed to screen. *Thromb Haemost* 2001;86:Abstract P1496.
54. Sørensen HT, Mellekjaer L, Steffensen FH, et al. The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998;338:1169-73.
55. Sørensen HT, Mellekjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000;343:1846-50.
56. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. In: *Clinique medical de l'Hôtel-Dieu de Paris*. J Ballière et Fils 1865:654-712.
57. Veiga F, Escribá A, Maluenda MP, et al. Low molecular weight heparin (enoxaparin) versus oral anticoagulant therapy (acencoumarol) in the long-term treatment of deep venous thrombosis in the elderly: a randomized trial. *Thromb Haemost* 2000;84:559-64.

58. Wiig JN, Solhaug JH, Bilberg T, et al. Prophylaxis of venographically diagnosed deep vein thrombosis in gastrointestinal surgery. Multicentre trials 20 mg and 40 mg enoxaparin versus dextran. *Eur J Surg* 1995;161:663-8.

59. von Tempelhoff GF, Dietrich M, Niemann F, et al. Blood coagulation and thrombosis in patients with ovarian malignancy. *Thromb Haemost* 1997;77:456-61.