

Segavarnir á skurðeildum

Páll Torfi Ölundarson

Ölundarson PT

Surgical thromboprophylaxis

Læknablaðið 1994;80:285-91

Deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) are common and serious post-operative complications. The risk depends on age, general condition, length of operation and type of surgery. Properly used prophylactic therapy with unfractionated heparin, low molecular weight heparin or two-step warfarin can reduce post-operative deaths from PE by 70% and reduce DVT by 50–80% without increasing the risk of serious postoperative bleeding. This review article summarizes the outcome of multiple controlled trials of surgical thromboprophylaxis with various medications.

Ágrip

Djúpir bláæðasegar og lungnarek eru algengir og alvarlegir fylgikvillar skurðaðgerða. Áhætta er háð aldri sjúklings og almennu ástandi, en ekki síður tímalengd og eðli skurðaðgerðar. Unnt er að fyrirbyggja verulegan hluta djúpra bláæðasega og dauðsfalla vegna lungnareks með fyrirbyggjandi lyfjagjöf óbrotins heparíns, smáheparíns eða lágskammta warfaríns. Í þessari yfirlitsgrein eru teknar saman helstu niðurstöður rannsókna á áhættu og áhættuminnkun með fyrirbyggjandi lyfjagjöf. Fyrirbyggjandi gjöf getur minnkað hættu á dauðsföllum vegna lungnareks um 70% og myndun djúpra bláæðasega um 50–80% eftir áhættuhópum. Í flestum tilfellum næst þessi árangur án þess að hætta á alvarlegum blæðingum aukist.

Inngangur

Djúpir bláæðasegar og lungnarek af völdum þeirra eru algengari fylgikvillar skurðaðgerða

og sjúkrahúsvistar en flestir gera sér ljóst. Skýringin er sú að einkennum bláæðasega eru oft lítil eða engin og bregst því klínísk greining bláæðasega í neðri útlímum í mörgum tilvika (1). Þess vegna greinast sjúkdómarnir oft ekki fyrir en á alvarlegu stigi, til dæmis sem öndunarbilun, blóðþrýstingsfall eða skyndidauði vegna lungnareks, en alvarlegt lungnarek verður jafnoft hjá sjúklingum með einkennalaus djúpa bláæðasega eins og hjá sjúklingum með einkennum (2). Sem dæmi um algengi sjúkdómanna skal hér nefnt að í nýlegri krufningarrannsókn kom í ljós að 10% allra sjúklinga sem lagðir voru inn á almennan spítala létust og tíundi hluti dauðsfalla var vegna lungnareks (1% innlagðra) (3). Þótt bláæðasegar valdi ekki alltaf bráðum einkennum, geta komið fram langtímaafleiðingar í um það bil helmingi tilfella vegna bláæðalokuskemmda. Afleiðing lokuskemmda er hækkaður vökvaprýstingur í bláæðum sem veldur með árunum þrálátum sjúkdómum, það er æðahnúttum, bjúg, sáramyndun á fótum og hættu á endurteknum bláæðasegum (postphlebotic syndrome) (2). Hefðbundin full blóðþynningarmeðferð með óbrotinu heparíni* við bláæðasegum stöðvar vöxt blóðsega og minnkar líkur á lungnareki úr 50%, hjá ómeðhöndluðum sjúklingum, í minna en 5% hjá vel blóðþynntum sjúklingum (APTT >1,5 × viðmiðunarsýni frá og með fyrsta degi) (2). Blóðþynningin breytir hinsvegar litlu um þróun bláæðalokuleka, því bláæðasegar leysast upp í færri en 10% tilvika eftir blóðþynningarmeðferð eina sér (4).

Greiningaraðferðir

Þar sem klínísk greining bláæðasega bregst oft, ekki síst í skurðsjúklingum sem geta haft ýmsar aðrar ástæður til bólgu og óþæginda frá fótum, hefur reynst nauðsynlegt að beita hlutlægum greiningaraðferðum í rannsóknum á áhrifum aðferða sem miða að því að draga úr myndun bláæðasega. Rannsóknir sem ekki beita hlutlægum greiningaraðferðum eru bók-

Frá Rannsóknastofu í blóðmeinafræði, Landspítalanum, 101 Reykjavík.

staflega marklausar, nema í þeim tilfellum þar sem klínískir endapunktur eru skoðaðir í þúsundum sjúklinga. Bláæðamyndataka (venografía, phlebografía) er áreiðanlegust til greiningar bláæðasega (1,5). Allar aðrar greiningaraðferðir eru miðaðar við venografíu og engin stungulaus (non-invasive) aðferð greinir alla sega sem greinast á bláæðamynd. Aðrar greiningaraðferðir bregðast þannig oft í einkennalausum sjúklingum ef segi er fjærlægur (distalt) við hnésbótarbláæð (v. poplitea) og greina þar að auki ekki alltaf nærlæga (proximal) sega (1). Þannig mistókst greining 62% nærlægra einkennalausra djúpra bláæðasega með Doppler ómunarprófi í nýlegri rannsókn á skurðsjúklingum (6). Phletismografía vangreinir um það bil 50% einkennalausra nærlægra sega samkvæmt nýlegum rannsóknum (1,7). Þrátt fyrir vissar efasemdir um fullnægjandi rannsóknir, virðist upptökupróf á geisla-merktu fíbrínógeni (radiolabeled fibrinogen uptake test, RFUT) vera all áreiðanlegt til greiningar blóðsega í kálfum og nærlægt við kálfa í flestum skurðsjúklingum (næmi 93%, jákvætt spágildi 80%), en undanskildir eru þó sjúklingar með mjaðma- eða neðri útlíms áverka/aðgerðir, þar sem fólks jákvæð svör eru algeng (8).

Í þeirri úttekt á meðferðarmöguleikum sem hér birtist, eru tíðnitölur á djúpum bláæðasegum byggðar á rannsóknum sem beittu bláæðamyndatöku (eða RFUT skimprófi sem fylgt var eftir með bláæðamyndatöku til staðfestingar jákvæðu prófi) í rannsóknum á **meðal-áhættu sjúklingum** (moderate risk). Undir það falla flestar stærri aðgerðir í almennum skurðlækningum (sjá síðar). Tíðnitölur um bláæðasega í **hærri-áhættu sjúklingum** (high-risk) það er einkum beinaskurðlækningum neðri útlíma, byggja eingöngu á rannsóknum þar sem allir sjúklingar voru skimaðir með bláæðamyndatöku.

Skilgreining á áhættu

Þar sem skyndidauði, önnur bráð einkenni vegna bláæðasega og lungnareks og þrálátur bláæðalokusjúkdómur (postphlebotic syndrome) verður í þekktum hlutfallslegum fjölda sjúklinga sem gangast undir skurðaðgerðir, hefur fyrirbyggjandi meðferð af ýmsu tagi verið beitt, en hér verður einkum fjallað um árangur lyfjafræðilegra aðferða. Hafa fjölmargar rannsóknir verið gerðar með saman-

burði á lyfleysu (placebo) og ýmsum blóðþynn-ingaraðferðum sem hafa leitt í ljós verulegan ávinning af fyrirbyggjandi meðferð. Ávinningur er þó mismikill, annars vegar eftir því hvaða aðferð er beitt og hins vegar eftir áhættuhópum. Áhættuhópum bláæðasegasjúkdóms er lýst í töflu I. Áhættan er háð annars vegar lengd og eðli skurðaðgerðar, og hins vegar aldri og almennri heilsu sjúklingsins. Í töflunni er áhættuhópum skipt í þrjá, það er **lág-, meðal- og hærri-áhættu** (Low, Moderate og High Risk Groups) (9–13).

Þeirri alhæfingu er beitt við úttektina, að reikna megi með svipuðum ávinningi sega-varna á alla sjúklinga innan hvers áhættuhóps og að lækkuð tíðni djúpra bláæðasega leiði til fækkunar dauðsfalla og annarra afleiðinga segamyndunar. Er það gert til einföldunar ráðlegginganna, en ekki liggja í öllum tilvikum fyrir sjálfstæðar rannsóknir á öllum meðferðarmöguleikum innan hvers áhættuhóps. Vilji lækna hins vegar eingöngu beita meðferð sem gefur sannanlega bestan árangur samkvæmt fyrirbyggjandi rannsóknum undir sérhverjum kringumstæðum, er bent á yfirlitsgrein THRIFT Consensus Group (10), en þá yrði stundum beitt gömlum aðferðum í þeim tilvikum þar sem nýjar rannsóknir liggja ekki fyrir.

Enda þótt úttektin byggir mest á mælanlegri minnkun á djúpum bláæðasegum er nauðsynlegt að skýrt komi fram að alvarlegustu afleiðingum bláæðaseganna, dauðsföllum vegna lungnareks, fækkar um nálega 70% með fyrirbyggjandi lyfjameðferð, hvort heldur er dextran, lágskammta heparín, smáheparín eða warfarín (12,14).

Fyrirbyggjandi meðferðarmöguleikar

Tafla II er úttekt á framskyggnum sam- burðarrannsóknum á tíðni djúpra bláæðasega í meðaláhættu sjúklingum sem gengust undir aðgerðir á brjóstholi, kviðarholi eða grindarholi (15–30). Greiningin var alltaf byggð á hlutlægrri mælingu, það er annað hvort RFUT skimun, þar sem jákvæð próf voru staðfest með bláæðamyndatöku, eða skimun með bláæðamyndatöku. Áhætta án fyrirbyggjandi meðferðar er vel þekkt í þessum sjúklingahópi (20–30%) (12,31) og þess vegna eru lyfleysur- annsóknir sjaldan gerðar á seinni árum. Samkvæmt töflu II virðist árangur af dextran 70 heldur lakari en af lágskammta heparíni sem er í samræmi við rannsókn Clagett (31). Í sem

Table I. Post-operative risk of venous thromboembolism.

Risk group	DVT* Prox + distal (Proximal) %	PE %	Death %	Patients
Low	<10	<1	<0.01	Age <40, generally healthy, operation <30 minutes
Moderate	20-30** (2-10%)	1-5	0.1-0.7	Age >40, comorbid conditions, abdominal/thoracic surgery, operation >30 minutes, neurosurgery
High	40-70*** (8-14)	5-10	1-5	Total hip replacement, total knee replacement, fractured pelvis, hip or lower extremity, open prostatectomy, extensive gynecological or intraabdominal cancer surgery, prior history venous thromboem- bolism

The table is based on references 9-13. DVT = deep vein thrombosis. PE = pulmonary embolism.

*About 20% of distal clots will extend proximally and approximately 50% of these will cause embolism.

**Studies using radiolabeled fibrinogen uptake test (RFUT) and/or venography.

***Studies using venography only.

Table II. Post-operative deep vein thrombosis incidence in moderate risk patients.

Author	Placebo	Dextran	Low-dose heparin 500×2/d 5000×3/d*	Enoxaparin 20 mg/d	Logiparin 50 U/kg/d	Fragmin 5000 U/d	Fraxiparin 7500 U/d	Sandoz LMWH APTT units 1500 U/d 2500 U* /d	Org 10172 750 U×2/d
Cade 89 (15)			30/228						19/222
Kakkar 89 (16)			8/88					10/91	
Adolf 89 (17)			14/202					16/202	
Schm.-Hübner 85 (18)			0/39					3/40*	
Welzel 88 (19)			14/103					4/98*	
Kopenhagen 92 (20)			26/330*					24/323	
Kakkar 85 (21)			14/199				5/196		
EFSG 88 (22)			42/936*				27/960		
Dahan 89 (23)			0/41				0/46		
Bergqvist 86 (24)			9/217			13/215			
Bergqvist 88 (25)			41/497			28/505			
Fricke 88 (26)			0/40*			0/40			
Onarheim 86 (27)			0/27			1/25			
Boissel 89 (28)			13/429		10/434				
Leizorovicz 91 (29)			13/429		10/430				
Samama 88 (30)			12/158*	6/159					
Pooled total DVT			236/ 3963	6/159	20/864	42/785	321202	57/754	19/222
DVT %			6.0	3.8	2.3	5.4	2.7	7.6	8.6
Metaanalysis	22.4%		9.0%						
Collins 88 (12)									
Metaanalysis	25.1%	16.6%	8.7%						
Clagett 88 (31)									

Comment: Data are shown as total DVT (deep vein thrombosis) diagnosed/number of patients screened with phlebography or RFUT (radiolabeled fibrinogen uptake test) confirmed with phlebography. LMWH = low molecular weight heparin. UFH = unfractionated heparin.

The combined DVT incidence with LMWH was 154/3764 = 4.1%. UFH 5000 U x3 gave a DVT incidence of 80/1464 = 5.5% vs.

156/2499 = 6.2% with 5000 U x 2. Only one acceptable study with each of enoxaparin or Org 10172 exist in general surgery. Placebo controlled or dextran controlled studies are not performed since low dose unfractionated heparin is generally accepted as effective and safe standard prophylactic treatment (see Collins¹² and Clagett³¹).

Table III. Post-operative deep vein thrombosis incidence in high risk patients.

Author*	Placebo	Aspirin	Dextran	Low dose heparin 15.000 U/d	Adjusted dose heparin	Enoxaparin 40-60mg/d	Logiparin 50 U/kg
Hoek 89 eH (32)	57/99						
Lassen 91 eH (33)	44/97						29/93
Dechavanne 89 eH (34)					4/40		
Eriksson 89 eH (35)				25/59			
Planes 86 eH (36)				27/112		15/124	
Turpie 86 eH (37)	21/50					6/50	
DESG 91 eH (38)			24/111			7/108	
Levine 91 eH (39)				61/263		50/258	
Francis 83 eHeK (40)			19/37				
Powers 89 fH (41)	29/63	27/66					
Francis 89 eH (42)			12/42				
Pooled total DVT	151/309	27/66	55/190	113/434	4/40	78/540	29/93
DVT %	48.9	40.9	28.9	26.0	10.0	14.4	31.2

Comment:

All patients were screened with phlebography.

*eH = elective hip replacement, eK = elective knee replacement, fH = fractured hip operation.

Combined DVT (deep vein thrombosis) incidence with low molecular weight heparins was 129/636 screened patients = 20.2%.

stystu máli leiðir tafla II í ljós, að í næstum öllum samanburðarrannsóknnum á lágskammta heparíni (5000 AE × 2–3 undir húð) og lágskammta smáheparínum, hefur tíðni bláæðasega verið hin sama eða minni við gjöf smáheparína.

Í töflu III eru teknar saman niðurstöður framskyggjara rannsókna á tíðni djúpra bláæðasega í beinaskurðlækningum á neðri útlimum, með öðrum orðum dæmigerðum hærrí-áhættu sjúklingum. Í töflunni eru eingöngu rannsóknir þar sem bláæðamynd var tekin af öllum rannsóknahópnum á skilgreindum tímapunkti eftir aðgerð (venjulega sjö til 14 dögum), enda eina áreiðanlega greiningaraðferðin eftir slys/aðgerðir á neðri útlimum (32–42). Eins og sést af töflunni er tíðni bláæðasega nær 50% sé ekki beitt fyrirbyggjandi lyfjagjöf samanber töflu I og acetylsalicylsýra virðist ekki bæta útkomuna. Dextran 70 dregur hinsvegar verulega úr segamyndun (28,9%) og lágskammta heparín sömuleiðis (26%). Sé árangur af mismunandi smáheparínum lagður saman virðist tíðni bláæðasega minnka í 20%, sem er hin sama og þegar beitt er lágskammta warfaríni (two-step warfarin). Langbestur árangur hefur hinsvegar náðst með gjöf antithrombín III (AT III) samhliða gjöf lágskammta heparíns (5%), en sú niðurstaða hefur ekki verið staðfest með öðrum rannsóknnum og meðferðin er óhemju dýr.

Blæðingar

Enginn einhlítur hlutlægur mælikvarði er til á magn blæðinga eftir skurðaðgerðir og er því erfiðara að átta sig á blæðingartíðni eftir skurðaðgerðir heldur en á segatíðni. Segja má þó, að mælanleg blæðingarhætta og tíðni dauðsfalla vegna blæðinga og annarra alvarlegra blæðinga virðist ekki vera aukin við gjöf blóðþynningarlyfja í fyrirbyggjandi skömmtum (43–46). Í lyfleysu eða dextran 70 samanburðarrannsóknnum hefur mælanleg tíðni alvarlegra blæðinga að jafnaði verið svipuð og hjá sjúklingum meðhöndluðum með lágskammta heparíni, smáheparínum, lágskammta warfaríni og AT III/lágskammta heparíni, þótt lítilsháttar aukning virðist vera á minniháttar blæðingum eins og skurðsárablæðingum (12,45). Sé beitt lágskammta warfaríni er nauðsynlegt að mæla prothrombín tíma til að tryggja verkun og öryggi með tilliti til blæðinga (40).

Ekki hefur sannast að þörf sé neinna sérstakra mælinga þegar beitt er lágskammta heparíni eða lágskammta smáheparínum, en nauðsynlegt er að fara eftir ráðlögðum skömmtum fyrir hvert lyf fyrir sig til að tryggja segavörn eftir áhættuhópi (44). Ljóst er að ávinningur af segavörnum vegur mun þyngra en óveruleg aukning minniháttar blæðinga.

Niðurstaða

Hætta á segamyndun er breytileg eftir aldri sjúklings, almennu ástandi og eðli skurðað-

Fragmin 5000 U/d	Org 10172 750 anti Xa U x2/d	Warfarin	Antithrombin 3 and low dose heparin
15/97			
3/41 19/62			
11/53 13/65			
2/41			
22/103	15/97	24/118	2/41
21.4	15.5	20.3	4.9

Table IV. *Suggested surgical thromboprophylaxis*:*

1. Surgical patients at moderate or high risk of post-operative venous thromboembolism should receive pharmacological thromboprophylaxis, in general starting pre-operatively and lasting at least 7-10 days post-operatively or until discharge.
2. To achieve optimal thromboprophylactic practice it is suggested that a standard admission order form be designed in which it is made mandatory to prescribe thromboprophylactic agents unless contraindications exist. Contraindications should be documented.
3. Acceptable prophylactic options in moderate and high risk patients include:
 - Moderate risk: Low dose standard unfractionated heparin (i.e. 5000 IU x 2-3 s.c.).
Low dose low molecular weight heparin (LMWH) once daily, e.g. logiparin, enoxaparin or fragmin in doses as recommended by manufacturers.
 - High risk: Low dose standard heparin (i.e. 5000 IU x 3 s.c.).
Low dose low molecular weight heparin (LMWH) once daily, e.g. logiparin, enoxaparin or fragmin in doses as recommended by manufacturers.
Two-step warfarin
4. Platelet counts should be obtained on days 4, 8 and 12 if heparins are prescribed to avoid potential complications from heparin induced thrombocytopenia and thrombosis**. If platelets decrease to <80-90.000/ μ l heparins should be discontinued and a hematology consultation obtained.
5. Graded elastic compression stockings and early ambulation are advocated as adjunctive therapy although they are of unproven benefit. Such measures cannot replace the above pharmacological measures.
6. LMWH prophylaxis has been shown to be effective and safe in brain surgery and spinal anesthesia. However, in the absence of further studies and since there is a slightly increased risk of wound hemorrhages with their use, it may be safer to use them only as post-operative prophylaxis. Intermittent sequential pneumatic compression is a prophylaxis alternative in these patients.

* Modified from the recommendations of the committee on surgical thromboprophylaxis at Landspítalinn 1993: Dr's P.T. Óundurson, Th. S. Stefánsson, H. Jónsson Jr, H Jóhannsson and R. Gunnarsdóttir Cand. Pharm.

** For review see reference 47.

gerðar/áverka (tafla I). Segamyndunin getur komið fram sem skyndidauði, lungnaeinkenni, og bráð eða þrálát einkenni frá fæti. Áhætta er veruleg í sjúklingum skilgreindum með meðal- eða hærri áhættu og því ber að beita fyrirbyggjandi meðferð í öllum slíkum tilvikum þar sem frábendingar vega ekki þyngra. Tafla IV er byggð á tillögum segavarnanefndar handlækingadeildar Landspítalans haustið 1993, en tillögurnar byggja á þeirri úttekt, sem hér er birt.

Unnt er að minnka tíðni djúpra bláæðasega

úr um það bil 25% í 5% í meðal-áhættu sjúklingum með notkun heparíns eða smáheparína (tafla II) og þar með draga verulega úr dauðsföllum (um það bil 70% áhættuminnkun) og öðrum afleiðingum. Smáheparínin eru allavega jafnvirk lágskammta heparíni. Alvarleg blæðingarhætta er ekki fyrir hendi við notkun smáheparína í ráðlögðum fyrirbyggjandi skömmtum.

Í hærri-áhættu sjúklingum er unnt að minnka bláæðasegamyndun úr 50% í 25% eða

minna með fyrirbyggjandi lyfjagjöf og fækka dauðsföllum um meira en helming. Bestur árangur hefur náðst með gjöf lágskammta heparíns og antithrombín III saman (ein rannsókn) (42) og með fullri heparíngjöf (adjusted dose heparin) (34). Í fyrri tilfellinu er þörf á staðfestingu með fleiri rannsóknum auk þess sem kostnaður yrði mikill. Í hinu síðara er einnig þörf frekari staðfestingar jafnframt því sem blæðingarhætta er aukin og þörf er tíðra storkuprófa. Meðaltíðni bláæðasega með smáheparínum er 20% og með lágskammta (tveggja þrepa) warfaríni 20%. Meðaltíðni með lágskammta heparíni er 26% og með dextran 29%.

Pannig virðist sem lágskammta warfarín og smáheparín séu að jafnaði heldur virkari en lágskammta heparín og dextran 70 (20–30% áhættuminnkun), að minnsta kosti í núverandi ráðlögðum skömmtum. Smáheparín hafa hins vegar þann kost umfram warfarín, að ekki er þörf á sérstökum storkuprófum meðan á meðferð stendur. Ekki verður fullt út frá núverandi vitneskju að eitt smáheparín sé öðru betra. Ber að varast að lesa slíkt út úr töflunum því reikna verður með verulegri óvissu í þeim tilfellum þar sem tiltölulega fáir sjúklingar hafa verið rannsakaðir. Þar að auki hafa enn engar samanburðarrannsóknir á smáheparínum innbyrðis verið birtar þegar þetta er ritað. Smáheparín hafa ekki sömu efnafræðilegu keðjulengd sykrunga og jafnvel þótt beitt sé svipuðum anti-faktor Xa einingafjölda við gjöf smáheparína eru fleiri þættir sem hafa áhrif á verkun þeirra og því er ekki um algerlega samþærlig lyf að ræða. Miðað við núverandi þekkingu má þó fullyrða, að aðalkostur smáheparína umfram óbrotið heparín sé langur verkunartími eftir gjöf undir húð (48), sem leiðir til þess að fullnægjandi er að gefa lyfin einu sinni á dag, en af því er ávinningur fyrir alla aðila.

HEIMILDIR

1. Lensing ASA, Hirsh J, Büller HR. Diagnosis of venous thrombosis. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW, eds. Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Practice. 3rd ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1994: 1297–321.
2. Hirsh J. Venous thromboembolism. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, eds. Hematology. Basic principles and practice. New York: Churchill Livingstone, 1991: 1465–79.
3. Sandler DA, Martin JF. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis? J R Soc Med 1989; 82: 203–5.
4. Bell WR. Fibrinolytic therapy: Indications and management. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, eds. Hematology. Basic principles and practice. New York: Churchill Livingstone, 1991: 1450–64.
5. Lensing AWA, Büller HR, Pradoni, et al. Contrast venography, the gold standard for the diagnosis of deep-vein thrombosis: Improvement in observer agreement. Thromb Haemost 1992; 67: 8–12.
6. Davidson BL, Elliott G, Lensing AWA. Low accuracy of color Doppler ultrasound in the detection of proximal leg vein thrombosis in asymptomatic high-risk patients. Ann Intern Med 1992; 117: 735–8.
7. Anderson DR, Lensing AWA, Wells PS, Levine MN, Weitz JI, Hirsh J. Limitations of impedance phletysmography in the diagnosis of clinically suspected deep-vein thrombosis. Ann Intern Med 1993; 118: 25–30.
8. Lensing AWA, Hirsh J. 125-I-fibrinogen leg scanning: Reassessment of its role for the diagnosis of venous thrombosis in post-operative patients. Thromb Haemost 1993; 69: 2–7.
9. Francis CW. Hematological problems in the surgical patient: Bleeding and thrombosis. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, eds. Hematology. Basic principles and practice. New York: Churchill Livingstone, 1991: 1713–21.
10. Thromboembolic Risk Factors (THRIFT) Consensus Group. Risk of and prophylaxis for venous thromboembolism in hospital patients. Br Med J 1992; 305: 567–74.
11. Kakkar VV. The problems of thrombosis in the deep veins of the leg. Ann R Coll Surg Eng 1969; 1069: 257–76.
12. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, Peto R. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by administration of subcutaneous heparin. N Eng J Med 1988; 318: 1162–3.
13. Buckley MM, Sorokin EM. Enoxaparin. A review of its pharmacology and clinical applications in the prevention and treatment of thromboembolic disorders. Drugs 1992; 44: 465–97.
14. Kakkar VV. Thromboprophylaxis in surgery. Thrombosis — Clinical practice and perspectives. Stockholm: Kabi Pharmacia AB, 1990; 2: 3–16.
15. Cade J, Gallus A, Ockelford P, Magnani H. ORG 10172 or heparin for preventing venous thrombosis (DVT) after surgery for malignant disease? A double-blind comparison. Thromb Haemostas 1989; 62: 42a.
16. Kakkar VV, Stringer MD, Hedges AR et al. Fixed combinations of low-molecular weight or unfractionated heparin plus dihydroergotamine in the prevention of postoperative deep vein thrombosis. Am J Surg 1989; 157: 413–8.
17. Adolf J, Kneee H, Roder JD, van de Fliedert E, Siewert JR. Thromboembolieprophylaxe mit niedermolekularem Heparin in der Abdominalchirurgie. D Med Woch 1989; 114: 48–53.
18. Scmitz-Huebner U, Bünte H, Freise G. Clinical efficacy of low molecular weight heparin in postoperative thrombosis prophylaxis. Klin Wochenschr 1984; 62: 249–53.
19. Welzel D, Wolf H, Koppenagen K. Antithrombotic defense during the postoperative period. Clinical documentation of low molecular weight heparin. Drug Res 1988; 38: 120–3.
20. Koppenhagen K, Adolf J, Matthes M, et al. Low molecular weight heparin and prevention of postoperative thrombosis in abdominal surgery. Thromb Haemostas 1992; 67: 627–30.
21. Kakkar VV, Weizel D, Murray WJG, Malone P, Jones D. Possible mechanism of the synergistic effect of heparin and dihydroergotamine. Am J Surg 1985; 150(4A): 33–8.

22. European Fraxiparin Study Group. Comparison of a low molecular weight heparin and unfractionated heparin in the prevention of deep vein thrombosis in patients undergoing abdominal surgery. *Br J Surg* 1988; 75: 1058-63.
23. Dahan M, Levaiseur Ph, Bogaty J, Bonev B, Samama M. Prevention of postoperative deep vein thrombosis (DVT) in malignant patients by fraxiparine. A cooperative trial. *Thromb Haemost* 1989; 62: 519a.
24. Bergqvist D, Burmark US, Frisell J, et al. Low molecular weight heparin once daily compared with conventional low-dose heparin twice daily. A prospective double-blind multicentre trial on prevention of postoperative thrombosis. *Br J Surg* 1986; 73: 204-8.
25. Bergqvist D, Mätsch T, Burmark US, et al. Low molecular heparin given the evening before surgery compared with conventional heparin in prevention of thrombosis. *Br J Surg* 1988; 75: 888-91.
26. Fricker J-P, Vergens Y, Schach R et al. Low dose heparin versus low molecular weight heparin (Kabi 2165, Fragmin) in the prophylaxis of thromboembolic complications of abdominal oncological surgery. *Eur J Clin Invest* 1988; 18: 561-7.
27. Onarheim H, Lund T, Heimdal A, Arnesjö B. A low molecular weight heparin (Kabi 2165) for prophylaxis of postoperative deep vein thrombosis. *Acta Chir Scand* 1986; 186: 593-6.
28. Boiessel J (Post-surgery Logiparin Study Group). Comparison of two doses of low molecular weight heparin and standard heparin in prevention of postoperative DVT. *Thromb Haemost* 1989; 62: 523.
29. Leizorovicz 91, Picolet H, Peyrieux JC, Boiessel JP and the HBOM Research Group. Prevention of perioperative deep vein thrombosis in general surgery: A multicentre double blind study comparing two doses of Logiparin and standard heparin. *Br J Surg* 1991; 78: 412-6.
30. Samama M, Bernard P, Bonnardot JP, et al. Low molecular weight heparin compared with unfractionated heparin in prevention of postoperative thrombosis. *Br J Surg* 1988; 75: 128-31.
31. Clagett GP, Reisch JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients. Result of meta-analysis. *Ann Surg* 1988; 208: 227-40.
32. Hoek J, Nurmohamed MT, tenCate JW, Büller HR. Prevention of deep vein thrombosis (DVT) following total hip replacement by a low molecular weight heparinoid (ORG 10172). *Thromb Haemost* 1989; 62: 520a.
33. 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.
34. Dechavanne M, Velle D, Berruyer M, et al. Randomized trial of a low molecular weight heparin (Kabi 2165) versus adjusted subcutaneous standard heparin in the prophylaxis of deep vein thrombosis after elective hip surgery. *Haemostasis* 1989; 1: 5-12.
35. Eriksson BI, Eriksson E, Wadenvik H, Tengborn L, Risberg B. Comparison of low molecular weight heparin and unfractionated heparin in prophylaxis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Thromb Haemostas* 1989; 62: 470a.
36. Planes A, Vochelle N, Mazas F, et al. Prevention of postoperative venous thrombosis: A randomized trial comparing unfractionated heparin with low molecular weight heparin in patients undergoing total hip replacement. *Thromb Haemost* 1988; 60: 407-10.
37. Turpie AGG, Levine MN, Hish J. A randomized controlled trial of a low molecular-weight heparin (Enoxaparin) to prevent deep-vein thrombosis in patients undergoing elective hip surgery. *N Eng J Med* 1986; 315: 925-9.
38. DESG (Danish Enoxaparin Study Group). Low molecular weight heparin (enoxaparin) vs Dextran 70. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1621-4.
39. 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.
40. Francis CW, Marder VJ, McCollister E, Yaukoolbodi S. Two-step warfarin therapy. Prevention of postoperative venous thrombosis without excessive bleeding. *JAMA* 1983; 249: 374-8.
41. Powers PJ, Gent M, Jay, RM, et al. A randomized trial of less intense postoperative warfarin or aspirin therapy in the prevention of venous thromboembolism after surgery for fractured hip. *Arch Intern Med* 198; 149: 771-4.
42. Francis CW, Pellegrini VD, Marder VJ, et al. Anti-thrombin III/low dose heparin in comparison with dextran 40 in prevention of venous thrombosis following total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg (Am)* 1989; 71: 327-35.
43. Nurmohammed MT, Rosendaal FR, Büller HR, et al. Low-molecular-weight heparin versus standard heparin in general and orthopaedic surgery: a meta-analysis. *Lancet* 1992; 340: 152-6.
44. Thomas DP. Prevention of post-operative thrombosis by low molecular weight heparin in patients undergoing hip replacement. *Thromb Haemost* 1992; 67: 491-3.
45. Bergqvist D. Review of clinical trials of low molecular weight heparins. *Eur J Surg* 1992; 158: 67-78.
46. Kakkar VV, Cohen AT, Edmonson RA, et al. Low molecular weight versus standard heparin for prevention of venous thromboembolism after major abdominal surgery. *Lancet* 1993; 347: 259-65.
47. Ónundarson PT. Blóðflögufæð og segamyndun heparíns (Heparin induced thrombocytopenia and thrombosis). *Læknablaðið* 1991; 77: 277-84.
48. Hirsh J, Levine MN. Low molecular weight heparin (Review article). *Blood* 1992; 79: 1-17.