



Skabelon til DSOG-guidelines

Titel

Tromboseprofylakse ved benign gynækologisk kirurgi

Forfattere

Arbejdsgruppens medlemmer anført alfabetisk efter efternavn

Navn:	Stilling:	Arbejdssted:
Andersen, Anita Sylvest	Overlæge	Gyn/Obs afd., Herlev Hospital
Arendt, Linn Håkonsen	Reservelæge	Gyn/Obs afd., Regionshospitalet Horsens
Daviu Cobian, Cristina	Afdelingslæge	Gyn/Obs afd., Roskilde Sygehus
Hvas, Anne-Mette	Overlæge, professor	Klinik for Koagulation, Aarhus Universitetshospital
Kahr, Henriette Strøm	Afdelingslæge	Gyn/Obs afd., Aarhus Universitetshospital
Kofod, Louise	Introlæge	Gyn/Obs afd., Herning Hospital
Mengu, Hanneh	Introlæge	Gyn/Obs afd., Ålborg Hospital
Mydtskov, Nanne Dreier	Kursist	Gyn/Obs afd., Ålborg Hospital
Topsøe, Märta Fink*	Kursist	Gyn/Obs afd., Herlev Hospital
Udesen, Pernille Bækgaard	PhD-studerende	Gyn/Obs afd., Holbæk Hospital

COI for arbejdsgruppens medlemmer: Findes som separat bilag

Korrespondance

*Tovholder: Märta Fink Topsøe, maertaktj@gmail.com

Status

Første udkast: 9. maj 2020

Diskuteret på Hindsgavl dato: 18/19. september 2020

Korrigeret udkast dato: 21. august 2020

Endelig guideline dato: 9. november 2020

Guideline skal revideres seneste dato: Indenfor 5 år



Externt review

Guidelinen gennemgået af nedenstående review'er forud for plenar-gennemgang på guidelinemødet 18/19. september 2020:

Kresten Rubeck, overlæge, dr.med, Gynækologisk-Obstetrisk afdeling, Herlev/Gentofte Hospital

Isil Pinar Bor, overlæge, lektor, ph.d. Gynækologisk-Obstetrisk afdeling, Regionshospitalet Randers

Marianne Tang Severinsen, overlæge, ph.d, Hæmatologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital

COI for referees: Findes som separat bilag

Indholdsfortegnelse

Resume af kliniske rekommandationer	side 3
Forkortelser	side 5
Indledning	side 6
Baggrund	side 6
Afgrensning af emnet	side 7
Risikofaktorer	side 7
Patientrelaterede risikofaktorer	side 7
Anæstesi-relaterede risikofaktorer	side 10
Kirurgirelaterede risikofaktorer	side 10
Tabel over risikofaktorer for venøs tromboemboli	side 11
Blødningsrisiko under farmakologisk tromboseprofylakse	side 11
Bridging af vitamin K-antagonist behandling	side 11
Øvrige forbehold i forbindelse med farmakologisk tromboseprofylakse	side 12
Referencer	side 13
Litteratursøgningsmetode	side 16
Evidensgradering	side 16
Emneopdelt gennemgang	side 17
Mekanisk tromboseprofylakse sammenlignet med kontrol (PICO 1)	side 17
Resume af evidens og kliniske rekommandationer	side 20
Referencer	side 21
Medicinsk tromboseprofylakse sammenlignet med kontrol (PICO 2)	side 23
Resume af evidens og kliniske rekommandationer	side 27
Referencer	side 28



Medicinsk tromboseprofylakse sammenlignet med mekanisk tromboseprofylakse (PICO 3)	side 31
Resume af evidens og kliniske rekommandationer	side 34
Referencer	side 35
Kombinationstromboseprofylakse sammenlignet med singeltonprofylakse (PICO 4)	side 36
Resume af evidens og kliniske rekommandationer	side 39
Referencer	side 39
Kodning	side 40
Appendiks 1: Flowchart over litteratursøgningerne	side 41
Appendiks 2: Forslag til tromboseprofylakse ved benign gynækologisk kirurgi	side 42
Appendiks 3: Printervenlig lommekortsversion af tabeller	side 43

Resume af kliniske rekommandationer

Overvej brug af mekanisk tromboseprofylakse forud for benign gynækologisk kirurgi da dette nedsætter risikoen for venøs tromboemboli.	C
Hos højrisiko patienter eller patienter, der får udført højrisiko procedurer, skønnes mekanisk tromboseprofylakse med TED-strømper eller intermitterende pneumatisk kompression ikke tilstrækkelig som effektiv tromboseprofylakse.	C
Overvej at anvende knælange TED-strømper fremfor hoftelange TED-strømper, da der ikke er evidens for forskel på den tromboseprofylaktiske effekt, og compliance formodes øget ved brug af knælange strømper.	B
Individuel risikostratificering, hvor risikofaktorer inklusiv kirurgitype og operationstid tages i betragtning, bør afgøre behovet for tromboseprofylaktiske tiltag og evt. kombination af forskellige tromboseprofylaktiske tiltag (se Appendiks 2).	A
Medicinsk tromboseprofylakse nedsætter risikoen for venøs tromboemboli ved benign gynækologisk kirurgi, men grundet samtidig øget risiko for	A



blødningskomplikationer skal behovet for medicinsk profylakse altid opvejes mod den individuelle venøse tromboemboli-risiko (se Appendiks 2).	
Ved indikation for medicinsk tromboseprofylakse anbefales lavmolekylært heparin frem for ufraktioneret heparin grundet administration x 1 dagligt og bedre bivirkningsprofil.	B
Der forligger ikke sufficient evidens til at kunne anbefale én type af lavmolekylært heparin frem for en anden, og disse skønnes ligeværdige i forhold til effekt og bivirkningsprofil.	D
Lavmolekylært heparin bør administreres postoperativt frem for præoperativt for at reducere risikoen for blødningskomplikationer.	B

Mekanisk og farmakologisk tromboseprofylakse reducerer formodentlig hver for sig ligeværdigt risikoen for venøs tromboemboli, og bør overvejes forud for gynækologisk kirurgi.	C
Medicinsk tromboseprofylakse øger sandsynligvis risikoen for blødningskomplikationer sammenlignet med mekanisk tromboseprofylakse, hvorfor mekanisk profylakse kan overvejes som 1. valg (ekstrapoleret ud fra studier omhandlende gynækologisk cancer og benign abdominal kirurgi).	D
Mekanisk tromboseprofylakse med TED-strømper eller intermitterende pneumatisk kompression bør overvejes frem for farmakologisk profylakse hos patienter med høj blødningsrisiko (ekstrapoleret ud fra studier omhandlende gynækologisk cancer og generel kirurgi).	B

Kvinder med moderat eller høj risiko for venøs tromboemboli anbefales en kombination af farmakologisk og mekanisk tromboseprofylakse.	B
Kombination af mekanisk og farmakologisk tromboseprofylakse nedsætter risikoen for venøs tromboemboli sammenholdt med mekanisk tromboseprofylakse alene, men behovet for profylakse skal altid opvejes overfor den individuelle venøse tromboemboli-risiko pga. risiko for komplikationer (se Appendiks 2).	A



Forkortelser

AK: Antikoagulation

CI: Confidence interval

DVT: Dyb venøs trombose

EPC: Ekstern pneumatisk kompression

GCS: Graduated compression stockings

HR: Hazard ratio

IE: Internationale enheder

IPC: Intermittent pneumatic compression

LE: Lungeemboli

LMH: Lavmolekylært heparin

NICE: National Institute for Health and Care Excellence

OR: Odds ratio

RCT: Randomiserede kontrollerede forsøg

RR: Relativ risiko

SC: Subkutan

TED: Trombo-embolic-deterrent

TXA: Tranexamsyre

UFH: Ufraktioneret heparin

UL: Ultralyd

VTE: Venøs tromboemboli

Indledning

Baggrund

Formålet med denne guideline er at give evidensbaserede rekommandationer for tromboseprofylakse til kvinder, der skal gennemgå benign gynækologisk kirurgi. I de tilfælde, hvor der ikke findes evidens, er rekommandationerne baseret på konsensusbeslutning i forfattergruppen.

Venøs tromboemboli (VTE) er den samlede betegnelse for dyb venøs trombose (DVT) og lungeemboli (LE). Det er velkendt, at risiko for VTE er øget ved større kirurgi (1, 2). Da VTE kan medføre posttrombotisk syndrom og nedsat funktionsniveau, og i værste tilfælde være fatalt i tilfælde af lungeemboli, er det vigtigt at forebygge. Det skal særligt ses i lyset af, at vi har effektiv mekanisk og farmakologisk tromboseprofylakse (3). Denne behandling skal dog kun gives, såfremt den er indiceret.

Definitionen og diagnosticeringen af VTE varierer i den tilgængelige litteratur. Nogle studier undersøger forekomsten af asymptomatisk VTE diagnosticeret med forskellige objektive metoder (eks. Ballard et. al, som udelukkende beskæftiger sig med asymptomatisk distal DVT (4)), mens andre studier kun inkluderer symptomatiske tilfælde bekræftet ved billeddiagnostik. Mange af de tidligere anvendte metoder er forældede, og anvendes ikke længere i klinikken (f.eks. ¹²⁵I-fibrinogen scanning, venografi, impedans pletysmografi). Det kan diskuteres om asymptomatisk distal DVT overhovedet har klinisk relevans, da nyeste internationale guidelines (5, 6) ikke anbefaler opstart af antikoagulerende behandling til lav-risiko patienter i denne gruppe, medmindre opfølgning viser progression til proksimal DVT.

Den tromboemboliske risiko efter kirurgi varierer betydeligt afhængig af den kirurgiske procedure, anæstesiform, samt hvilke risikofaktorer patienten selv bidrager med. I forhold til gynækologisk kirurgi findes der i et ældre studie med større åben benign gynækologisk kirurgi en overordnet VTE forekomst på knap 10% uden brug af tromboseprofylakse (7). Anvendelsen af minimal invasiv kirurgi har vundet stadig større indpas i Danmark, og udgjorde i 2018 ca. 84% af alle benigne hysterektomier herhjemme (8). Dette har i kombination med fast-track regimer formodentligt medvirket til betydeligt lavere forekomst af VTE, som ved laparoskopisk benign kirurgi er fundet hos under 0,5% uden anvendt farmakologisk tromboeproylakse (9, 10). En del af de originale



studier, som er inkluderet i nærværende guideline, er af ældre dato, og må således forventes at være udført under væsentligt anderledes forhold end de forhold, som er gældende i Danmark i dag.

Nedenfor følger en gennemgang af relevante patientrelaterede risikofaktorer. Herefter følger de enkelte PICO's, som dog ikke kan stå alene, da netop mængden af relevante risikofaktorer, som bør tages i betragtning, er omfattende, og udfordrer traditionel PICO anvendelse.

Afgrænsning af emnet

I denne guideline fokuseres primært på benign gynækologisk kirurgi, men da malignitet i sig selv er en velkendt risikofaktor for udvikling af VTE, inddrages også dette perspektiv i guidelinen. På de områder, hvor litteraturen er sparsom, har gruppen endvidere valgt at lade studier indgå, som inkluderer både maligne og benigne indgreb. Samtidig har det også været nødvendigt at inddrage litteratur, der omhandler andre former for abdominal kirurgi end udelukkende gynækologisk kirurgi. Det har været ønsket i forfattergruppen, at nærværende guideline skulle kunne anvendes som en praktisk guideline i klinikken til hjælp for den enkelte kliniker. På denne baggrund har gruppen forsøgt at sammenfatte en oversigtstabel med de mange forskellige parametre, som er relevante, når der skal tages stilling til eventuel tromboseprofylakse (se Appendiks 2).

Risikofaktorer

Patientrelaterede risikofaktorer

Der er en række patientrelaterede risikofaktorer for VTE, som skal tages i betragtning, når den samlede VTE-risiko skal vurderes for den enkelte kvinde. Tabel 1 viser en oversigt over risikofaktorer inddelt efter om de er temporære, permanente, medfødte eller erhvervede.

Alder

Det er velkendt, at risikoen for VTE stiger med stigende alder (11). Risikostigningen begynder ved 40-års-alderen, og er betydelig fra 60-årsalderen.



Tidligere VTE

Kvinder med tidligere VTE har lidt forskellig risikoprofil afhængigt af omstændighederne omkring den tidligere trombose (12). Om recidivrisikoen er moderat eller høj afhænger af om der er tale om tidligere uprovokeret eller provokeret VTE, hvor provokerende faktorer kunne være kirurgi, flytture, traume, immobilisering, eller østrogenbehandling. I klinisk praksis vil der dog være tilfælde hvor det er svært at kategorisere dette.

Body Mass Index (BMI)

Højt BMI er et stigende problem på verdensplan. Risikoen for VTE stiger allerede ved BMI > 30 kg/m² (13), hvor den findes øget med faktor 3). Udover øget mekanisk påvirkning, er overvægt ofte forbundet med øget produktion af vævsfaktor og øget koncentration af koagulationsfaktor VIII, fibrinogen og andre koagulationsfaktorer, som kan øge risikoen for VTE yderligere.

Familiær disposition

Familiær trombose hos førstegradsslægtninge med debut af VTE før 50 års alderen er forbundet med øget VTE-risiko, også selvom kvinden ikke har andre trombosedisponerende risikofaktorer (15).

Medicinsk co-morbiditet

Nogle medicinske lidelser bidrager til øget VTE-risiko, herunder inflammatorisk tarmsygdom, systemisk lupus erythematosus, nefrotisk syndrom, og paroxysmisk nocturn hæmoglobinuri (14).

Østrogener

Både brug af p-piller (16) og hormonbehandling i forbindelse med klimakteriet er vist at øge risikoen for VTE tromboembolisk sygdom (17).

Rygning

Betydningen af rygning for risikoen for VTE er omdiskuteret. Flere studier har dog vist en stigende VTE-risiko ved stigende tobaksforbrug (19), og et dansk kohortestudie viste, at forekomsten af VTE er 1,5 gange hyppigere hos kvindelige rygere end hos ikke-rygere (20).



Trombofili

Trombofili er arvelige eller erhvervede ændringer i koagulationen, som kan medføre en øget tromboserisiko. Trombofili øger primært risikoen for VTE, og i mindre grad risikoen for arteriel trombose (18).

Arvelig trombofili

Faktor V Leiden og faktor II (protrombin 20210A) varianten er de hyppigste arvelige trombofilier. Faktor V Leiden varianten ses i heterozygot form hos ca. 7% af den danske befolkning (21), og faktor II (protrombin 20210A) varianten ses i heterozygot form hos ca. 2% (22). Begge trombofilier medfører en let risikoøgning for VTE med en hazard ratio på henholdsvis 2,2 og 1,5 (23).

Heterozygoti for faktor V Leiden eller faktor II (protrombin 20210A) varianten øger således ikke VTE-risikoen i en grad, så det påvirker den kliniske beslutning i forhold til tromboseprofylakse (24). Kvinder, der er homozygote for faktor V Leiden eller faktor II (protrombin 20210A), eller som har en dobbelt heterozygoti, har dog en højere risiko for VTE (23), og disse ændringer indgår derfor som selvstændige risikofaktorer i vurderingen af indikation for tromboseprofylakse. Arvelig mangel på de naturlige antikoagulanter antitrombin, protein C og protein S er sjælden, og ses hos under 1% af befolkningen (25). Mangel på én af de naturlige antikoagulanter medfører en betydeligt øget VTE-risiko (25), og disse trombofilier inddrages derfor som selvstændige risikofaktorer i VTE-risikovurderingen.

Erhvervet trombofili - antifosfolipidantistoffer

Antifosfolipidantistoffer er en heterogen gruppe autoimmune antistoffer mod fosfolipidbindende proteiner i cellemembranen. Der er 3 forskellige relevante grupper af antifosfolipid antistoffer (26). Diagnosen antifosfolipidsyndrom stilles, hvis kvinden har haft venøs eller arteriel trombose og/eller gentagne spontane aborter i første trimester, intrauterin fosterdød, svær intrauterin væksthæmning og/eller svær præeklamsi, og hvis to blodprøver foretaget med mindst 12 ugers mellemrum viser tilstedeværelse af én eller flere antifosfolipidantistoffer (27). Hovedparten af de kvinder, som har trombotisk antifosfolipidsyndrom, er i vedvarende antikoagulerende behandling, og med hensyn til bridging af denne behandling i forbindelse med kirurgi henvises til App'en på Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase (www.dsth.dk: <https://dsth.dk/bridging2018/index.html?upd=1>).



Hos raske kvinder, som har fået påvist antifosfolipidantistoffer, men som aldrig har haft tromboembolisk sygdom, medfører tilstedeværelse af antistofferne indikation for tromboseprofylakse ved kirurgi.

Øvrige risikofaktorer

Udover ovennævnte har en række risikofaktorer vist at øge risikoen for VTE, herunder forudgående kirurgi, immobilisering, aktiv cancer og nylig blodtransfusion (14, 28, 29).

Anæstesi-relaterede risikofaktorer

Anvendelse af lokal anæstesi medfører ikke indikation for anvendelse af tromboseprofylakse (30). Ved anden anæstesi (generel eller neuroaxial blokade) er der ikke evidens for, at anæstesen i sig selv øger tromboserisikoen, men indgreb, der udføres under generel anæstesi, er generelt større og varer længere tid, hvilket øger tromboserisikoen (31).

Kirurgirelaterede risikofaktorer

Kirurgimetoder

Risikoen for VTE efter laparoskopiske procedurer er lavere end ved åben kirurgi (32, 33). Dette tilskrives, at der ved minimal invasiv kirurgi er hurtigere postoperativ rekonvalescens, fordi patienter mobiliseres og udskrives tidligere, og genoptager vanligt aktivitetsniveau hurtigere. Studier, der har vurderet risikoen for VTE blandt patienter, der fik foretaget hysterektomi, rapporterede ligeledes en lavere forekomst af VTE blandt laparoskopisk udført hysterektomi sammenlignet med åben hysterektomi (31, 34, 35, 36, 37).

Varighed af kirurgi

Der er kun få studier, der eksplicit undersøger betydningen af operationsvarighed for tromboserisikoen. Kim et al. opgjorde retrospektivt betydningen af operationsvarighed på en kohorte på 1.432.855 patienter, der havde gennemgået kirurgi af forskellig varighed (fra <30 minutter til > 5 timer; gennemsnitligt omkring 2 timer) (38). Mht. kirurgi inkluderede studiet hjerte-lunge-kar-kirurgi, gynækologi, neurologi, ortopædkirurgi, øre-næse-hals-kirurgi, plastikkirurgi og urologi. Indenfor 30 dage efter operationen havde 0,96% af patienterne fået påvist VTE, heraf 0,33% som LE. Der fandtes en stepvis positiv sammenhæng mellem øget kirurgitid og VTE-risiko (38).

Tabel 1

Oversigt over risikofaktorer for venøs tromboemboli

TEMPORÆRE RISIKOFAKTORER	PERMANENTE RISIKOFAKTORER
Let øget risiko	
Østrogenholdige præparater Immobilisering Centralt venekateter Varicer på underekstremiteter Parese af underekstremitet(er) Graviditet Rygning	Faktor V Leiden, heterozygot Protrombin variant, heterozygot Alder > 45 år Familiær venøs trombose hos førstegradsslægtninge
Moderat øget risiko	
Systemisk inflammation Cancer Overvægt (BMI > 35 kg/m ²)	Protrombin variant, homozygot Tilstedeværelse af antifosfolipidantistoffer Alder > 60 år
Høj risiko	
Større traume Større kirurgi Nefrotisk syndrom	Faktor V Leiden, homozygot Antitrombinmangel Protein C- eller S-mangel Antifosfolipidsyndrom Tidligere venøs tromboemboli Paroksyskisk nocturn hæmoglobinuri

Blødningsrisiko under farmakologisk tromboseprofylakse

Blødning er en kendt komplikation til antitrombotisk behandling, og er forbundet med øget morbiditet og mortalitet (39). De fleste blødninger er milde, forbigående og kræver ikke yderligere tiltag end at overveje midlertidig, kortvarig pausering af farmakologisk tromboseprofylakse. Dette skal dog ses i forhold til, at en tromboembolisk komplikation oftest vil være en alvorligere komplikation end perioperativ blødning.

Bridging af vitamin K-antagonist behandling

For patienter, der allerede er i antitrombotisk behandling, afhænger behovet for pausering af dette af blødningsrisikoen for det enkelte indgreb, patientens blødningstendens samt patientens risiko for



tromboembolisk komplikation. Det er derfor nødvendigt at tilrettelægge en eventuel pause individuelt for patienten. Af hensyn til den tromboemboliske risiko skal den perioperative pause af AK-behandling begrænses mest muligt (40). I forbindelse med invasive procedurer anvendes som udgangspunkt bridging- applikationen fra Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase (DSTH), <https://dsth.dk/bridging2018/index.html?upd=1>, der er baseret på rapporten: ”Perioperativ regulering af antitrombotisk behandling”, udgivet af DSTH https://www.dsth.dk/pdf/PRAB_2016_WEB.pdf

Øvrige forbehold i forbindelse med farmakologisk tromboseprofylakse

Kontraindikation for LMH

- Pågående blødning
- Svær trombocytopeni (trombocytal <30 mia/l)
- Nedsat nyrefunktion (dog næppe betydning ved profylaksedoser og Cr-Cl > 30 ml /min.)

Kontraindikation for Trombo-embolic-deterrent-strømper (TED-strømper)

- Svær arteriel iskæmi i underekstremiteterne med f.eks. claudicatio arterialis, sår eller gangræn.

Neuroaxial blokade (epidural/spinal)

Risikoen for epidural eller spinalt hæmatom er øget hos patienter i antikoagulerende behandling.

Neuroaxial blokade kan anlægges, når nedenstående tidsgrænser overholdes:

- Ved lav profylaksedosis med LMH: ingen restriktioner
- Ved høj profylakse dosis med LMH: spinal analgesi/epidural kateter kan anlægges 12 timer efter sidste LMH-dosis
- Efter anlæggelse af epiduralkateter kan LMH gives tidligst 4 timer efter anlæggelse
- Epiduralkateteret anbefales fjernet tidligst 12 timer efter sidste injektion m profylaktisk LMH
- LMH kan genoptages 4 timer efter fjernelse af epidural-kateteret.



Referencer

- 1) Turrentine FE1, Wang H, Simpson VB, Jones RS. Surgical risk factors, morbidity, and mortality in elderly patients. *J Am Coll Surg.* 2006 Dec;203(6):865-77
- 2) Pannucci CJ, Shanks A, Moote MJ, Bahl V, Cederna PS, Naughton NN, Wakefield TW, Henke PK, Campbell DA, Kheterpal S. Identifying patients at high risk for venous thromboembolism requiring treatment after outpatient surgery. *Ann Surg.* 2012 Jun;255(6):1093-9
- 3) Kakkar VV, Corrigan TP, Fossard DP. Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin: An International Multicentre Trial. *Lancet* 1975;2:45-51
- 4) Ballard RM, Bradley-Watson PJ, Johnstone FD, Kenney A, McCarthy TG. Low doses of subcutaneous heparin in the prevention of deep vein thrombosis after gynaecological surgery. *J Obstet Gynaecol Br Commonw.* 1973 May;80(5):469-72
- 5) Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC, Cosmi B, Geersing GJ, Kyrle PA. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism : guidance from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost.* 2016;14:1480–3.
- 6) Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. *Chest.* 2016;149(2):315–52.
- 7) Walsh JJ, Bonnar J, Wright FW. A study of pulmonary embolism and deep leg vein thrombosis after major gynaecological surgery using labelled fibrinogen-phlebography and lung scanning. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1974;81: 311–6.
- 8) The Danish Hysterectomy and Hysteroscopy Database yearly report 2018/19; Available at: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/kvalitet/kliniske-kvalitetsdatabaser/specifikke-procedurer/hysterektomi-database/>
- 9) Nick AM, Schmeler KM, Frumovitz MM, et al. Risk of thromboembolic disease in patients undergoing laparoscopic gynecologic surgery. *Obstet Gynaecol*, 2010;116(4):956-6
- 10) Ageno W, Manfredi E, Dentali F, et al. The incidence of venous thromboembolism following gynecologic laparoscopy: a multicenter, prospective cohort study. *J Thromb Haemost* 2007 Mar;5(3):503-6.
- 11) Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Trends in the Incidence of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: A 25-Year Population-Based Study. *Arch Intern Med.* 1998;158(6):585–593



- 12) Prins MH, Lensing AWA, Prandoni P et al. Risk of recurrent venous thromboembolism according to baseline risk factor profiles. *Blood Adv.* 2018 Apr 10;2(7):788-796.
- 13) Severinsen MT, Kristensen SR, Johnsen SP, Dethlefsen C, Tjønneland A, Overvad K. Anthropometry, body fat, and venous thromboembolism: a Danish follow-up study *Circulation* 2009 Nov 10;120(19):1850-7
- 14) White H, Murin S. Is the current classification of venous thromboembolism acceptable? *J Thromb Haemost.* 2004;2:2262-3
- 15) Couturaud F, Leroyer C et al. Factors that predict thrombosis in relatives of patients with venous thromboembolism. *Blood* 2014;124: 2124-30
- 16) Lidegaard Ø. Hormonal contraception, thrombosis and age. *Expert opinion on drug safety* 13.10 (2014): 1353-1360
- 17) Gialeraki, Argyri, et al. Oral contraceptives and HRT risk of thrombosis. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 24.2 (2018): 217-225
- 18) Lane DA, Grant PJ. Role of hemostatic gene polymorphisms in venous and arterial thrombotic disease. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 95.5 (2000): 1517-1532
- 19) Holst AG, Jensen G, Prescott E. Risk Factors for Venous Thromboembolism; *Circulation*, 2010; 21(17):1896-1903
- 20) Severinsen MT, Kristensen SR, Johnsen SP, Dethlefsen C, Tjønneland A, Overvad K. Smoking and venous thromboembolism: a Danish follow-up study. *J Thromb Haemost* 2009;7: 1297-1303
- 21) Larsen TB, Lassen JF, Brandslund I, al. The Arg506Gln Mutation (FV Leiden) Among a Cohort of 4188 Unselected Danish Newborns, *Thrombosis Research*, Vol 89, Issue 5, 1998, 211-215
- 22) Poort, Swibertus R., et al. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. (1996): 3698-3703.
- 23) Sode BF, Allin KH, Dahl M et al; Risk of venous thromboembolism and myocardial infarction associated with factor V Leiden and prothrombin mutations and blood type. *CMAJ.* 2013 Mar 19; 185(5)
- 24) Kyrle PA, Rosendaal FR, Eichinger S. Risk assessment for recurrent venous thrombosis. *The Lancet.* 2010 Dec 11;376(9757):2032-9



- 25) Middeldorp S, Vlieg AVH. Does thrombophilia testing help in the clinical management of patients? *British journal of haematology* 143.3 (2008): 321-335
- 26) Favaloro EJ, & Wong, RC. Laboratory testing and identification of antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome: a potpourri of problems, a compilation of possible solutions. In *Seminars in thrombosis and hemostasis* (2008, June) (Vol. 34, No. 04, pp. 389-410)
- 27) Miyakis S et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS)." *J Thromb Haemost* 4.2 (2006): 295-306
- 28) Rogers MA, Levine DA, Blumberg N, Flanders SA, Chopra V, Langa KM. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation*. 2012 May 1;125(17):2092-9
- 29) Baggrundsnotat: Behandling og sekundær profylakse efter venøs tromboemboli. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, marts 2017, Available at:
<https://medicinraadet.dk/media/o40a3jil/beh-ve-1.pdf>
- 30) National Institute for Health and Care Excellence. Venous thromboembolism in over 16s: reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism (NG89). nice.org.uk/guidance/ng89(August 2018)
- 31) Barber EL, Neubauer NL, Gossett DR. Risk of venous thromboembolism in abdominal versus minimally invasive hysterectomy for benign conditions. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2015 May 1;212(5)
- 32) Nguyen NT, Hinojosa MW, Fayad C, Varela E, Konyalian V, Stamos MJ, Wilson SE. Laparoscopic surgery is associated with a lower incidence of venous thromboembolism compared with open surgery. *Annals of surgery*. 2007 Dec 1;246(6):1021-7.
- 33) Shapiro R, Vogel JD, Kiran RP. Risk of postoperative venous thromboembolism after laparoscopic and open colorectal surgery: an additional benefit of the minimally invasive approach? *Diseases of the colon & rectum*. 2011 Dec 1;54(12):1496-502.
- 34) Swenson CW, Berger MB, Kamdar NS, Campbell Jr DA, Morgan DM. Risk factors for venous thromboembolism after hysterectomy. *Obstetrics and gynecology*. 2015 May;125(5):1139.
- 35) Kahr HS, Thorlacius-Ussing O, Christiansen OB, Skals RK, Torp-Pedersen C, Knudsen A. Venous thromboembolic complications to hysterectomy for benign disease: a nationwide cohort study. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2018 May 1;25(4):715-23.



- 36) Ritch JM, Kim JH, Lewin SN, Burke WM, Sun X, Herzog TJ, Wright JD. Venous thromboembolism and use of prophylaxis among women undergoing laparoscopic hysterectomy. *Obstetrics & Gynecology*. 2011 Jun 1;117(6):1367-74.
- 37) Brummer TH, Heikkinen A, Jalkanen J, et al. Pharmaceutical thrombosis prophylaxis, bleeding complications and thromboembolism in a national cohort of hysterectomy for benign disease. *Human reproduction*. 2012 Jun 1;27(6):1628-36.
- 38) Kim JY, Khavanin N, Rambachan A, McCarthy RJ, Mlodinow AS, De Oliveria GS, Stock MC, Gust MJ, Mahvi DM. Surgical duration and risk of venous thromboembolism. *JAMA surgery*. 2015 Feb 1;150(2):110-7.
- 39) Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008 Jun;133(6 Suppl):257S-98S.
- 40) Blødning under antitrombotisk behandling. Bilag til RADS-vejledninger om antitrombotisk behandling. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, januar 2016. version 2.1, Dok.nr: 227384

Litteratursøgningsmetode

Litteratursøgning, afsluttet dato: 11.12.2019

Databaser der er søgt i: EMBASE, PubMed og Cochrane Library

Søgetermer: Angivet under Søgeprofiler som fremgår af Appendiks 1

Tidsperiode: Alle relevante artikler til og med december 2019

Sprogområde: Dansk, engelsk, svensk, norsk

Antal artikler fundet: 1713

Antal artikler fremskaffet og læst: 166

Efter hvilke principper er artikler udelukket: Omhandlende andre specialer end gynækologi eller ikke omfattet af PICO spørgsmål.

Evidensgradering

Oxford gradering er anvendt.

Emneopdelt gennemgang

Mekanisk tromboseprofylakse sammenlignet med kontrol

Problemstilling

Reducerer anvendelsen af mekanisk tromboseprofylakse forekomsten af VTE ved benign gynækologisk kirurgi?

PICO 1

Population: Patienter der får foretaget benigne gynækologiske indgreb.

Intervention: Thrombo-embolic-deterrent (TED) strømper, graduated compression stocking (GCS) eller intermitterende pneumatisk compression (IPC).

Comparison: Ingenting, placebo eller anden form for mekanisk tromboseprofylakse.

Outcomes: Primært: VTE \leq 30 dage postoperativt; Sekundært: død \leq 30 dage postoperativt.

Kort introduktion

Mekanisk kompression ved hjælp af bandagering, strømper eller pneumatiske devices øger tilbageløbet af blod til hjertet fra de dybe vener i underekstremiteterne, og kan på denne måde forbygge dannelsen af blodpropper. Traditionelt inddeles disse mekaniske interventioner i henholdsvis forbyggende tiltag, herunder såkaldte støttestrømper eller TED, og behandelende interventioner ved konstateret DVT. De forskellige typer af kompressionsstrømper udøver varierende grad af tryk på underekstremiteterne, men fælles er, at de alle applicerer et graderet tryk, som er størst omkring ankelniveau. I et Cochrane review fra 2018 evaluerede man effekten af GCS og inkluderede 20 ældre studier fra forskellige kirurgiske specialer, hvoraf kun ét omhandlede gynækologisk kirurgi. Både malign og benign kirurgi var inkluderet. Her sammenlignede man GCS med kontrol eller GCS + anden intervention med GCS, og fandt evidens af høj kvalitet for, at anvendelse af GCS i forbindelse med kirurgi nedsætter risiko for DVT (1). GCS findes i hofte- og knælange versioner, men der er ikke påvist signifikant forskel på den tromboseprofylaktiske effekt ved sammenligning mellem hoftelange og knælange strømper (2, 3). Da det er væsentligt mere acceptabelt for patienter at bære knælange kompressionsstrømper, må det forventes, at compliance øges, hvis knælange strømper anbefales.



Evidens

I den systematiske litteratursøgning er der identificeret tre RCT (4-6), et kohorte studie (7) og fire relevante guidelines (9-12). RCT studierne undersøger alle effekten af TED strømper overfor ingenting eller kombinationen TED + IPC. I kohortestudiet vurderes anvendelsen af IPC, blandt andet i forhold til forskellige risikofaktorer. De guidelines, som er inkluderet nedenfor, gennemgår den eksisterende evidens. Disse guidelines omhandler ikke udelukkede gynækologisk benign kirurgi, men er alligevel inkluderet, da den øvrige evidens på området er sparsom.

Det bemærkes, at den overordnede incidens af VTE i de inkluderede RCT studier er relativ høj i både interventions- og kontrolgrupperne sammenlignet med resultater fra nyere studier omhandlende udelukkende benign gynækologisk kirurgi. Dette formodes at skyldes flere forhold: ændrede kirurgimetoder, ændret diagnosticeringen af VTE samt at flere af studierne til dels inddrager maligne indgreb. Man kan ud fra resultaterne diskutere, om den VTE reduktion der påvises i de inkluderede studier, således er tilstrækkelig, da incidensen af VTE findes relativ høj også i interventionsgrupperne. Dette spørgsmål forsøges besvaret i henholdsvis PICO 3 og PICO 4.

I 1984 blev et af de første RCT-studier publiceret, der undersøgte effekten af TED strømper i forbindelse med gynækologisk kirurgi (4). I studiet blev 196 kvinder randomiseret til TED strømper (n=104) eller ingen profylakse (n=92) forud for benign elektiv vaginal eller abdominal hysterektomi. Fire patienter udviklede DVT postoperativt (4%), alle fra kontrolgruppen (p=0,048). Patienterne i studiet var ikke risikostratificeret i forhold til risikofaktorer for VTE, men interventions- og kontrolgruppen var matchet på alder, operationstype og -varighed. Studiet har en hel del svagheder, og bl.a. er der ingen konkrete beskrivelser af randomiseringsprocessen. Desuden har klinisk praksis ændret sig meget siden, heriblandt indlæggelsestid, mobiliseringsregimer samt DVT diagnosticeringen, hvor der i studiet blev brugt ¹²⁵I-mærket fibrinogen test og daglige scanninger på alle inkluderede indtil udskrivelse. Af ovenstående årsager kan evidensgraden af studiet diskuteres.

Et kohortestudie fra 2003 undersøgte forekomsten af LE og DVT postoperativt ved brug af IPC (7). Studiet omfattede al gynækologisk kirurgi fra mindre indgreb som conisatio og laparoskopiske procedurer til onkologisk gynækologisk kirurgi. I studiet fandt man en incidens af VTE på 1,3%, og at alder >60 år, tidligere VTE og cancer var uafhængige risikofaktorer for VTE. Hos patienter med ≥ 2 risikofaktorer steg incidensen af VTE signifikant (fra 0,6% ved ingen risikofaktorer til 3,2%).



Forfatterne konkluderede, at såfremt der var tilstedeværende risikofaktorer, var IPC alene ikke sufficient DVT-profylakse.

I et RCT fra 2012 undersøgte Gao et al. patienter i højrisiko for VTE i forbindelse med gynækologisk kirurgi (5). I studiet undersøges effekten af TED over for TED + IPC på forekomst af DVT og LE hos 108 patienter. Studiet fandt signifikant færre tilfælde af DVT ved brug af TED + IPC (4,8 %) sammenlignet med TED alene (12,5 %) ($p=0,046$). Der var ingen forskel i incidensen af LE blandt grupperne. Der var ikke signifikant forskel i kirurgitype blandt interventionsgrupperne, men det absolutte antal af kvinder, der fik foretaget laparotomi, var større i TED-gruppen sammenlignet med TED + IPC gruppen (10 vs. 17). Dette diskuteres ikke i studiet.

I et større og nyere RTC inkluderedes 628 kvinder planlagt til gynækologisk kirurgi, både benigne og maligne indikationer var inkluderet. Her genfandt man ikke denne signifikante forskel i DVT incidens blandt kvinder behandlet med TED sammenlignet med TED + IPC i kombination (8,8% vs. 5,2 %), og heller ej i LE incidens, hhv. 4,4 % og 1,96 % (6). I studiet undersøgte man også kombinationsprofylakse med henholdsvis TED + lavmolekylær heparin (LMH) og TED + IPC + LMH i to øvrige interventionsarme. Forfatterne anbefalede, at man ved kontraindikation mod farmakologisk profylakse benytter kombinationsprofylakse med TED + IPC.

Der findes begrænset mængde original litteratur om TED-strømper og IPC sammenlignet overfor hinanden, eller overfor ingen intervention ved benign gynækologisk kirurgi. I en eksisterende guideline fra 2012 for ikke-ortopædkirurgisk kirurgi baseret på metaanalyser, anbefales mekanisk profylakse (fortrinsvist IPC) anvendt ved kirurgi hos lavrisiko patienter, samt evt. ved moderat risiko patienter, frem for ingen profylakse (8). I de inkluderede metaanalyser fandt man en reduceret risiko på hhv. 65% og 60% for VTE ved anvendelse af TED eller IPC i forhold til ingen profylakse. I de inkluderede studier indgår også cancerpatienter, som alene på grund af cancer har øget risiko for VTE. Det understreges i guidelinen, at de inkluderede metaanalyser er af lav kvalitet.

I NICE guideline fra 2018 anbefales enten TED strømper eller IPC til alle former for abdominal kirurgi inkl. gynækologiske indgreb. I denne guideline fremstår de to typer af mekanisk tromboseprofylakse ligeværdige (9).



I en guideline fra European Journal of Anaesthesiology anbefales IPC over TED strømper hos moderat- og højrisiko patienter, hvor farmakologisk profylakse er kontraindiceret (10). Ligeledes anbefales IPC over TED strømper i kombination med farmakologisk profylakse hos patienter i meget høj risiko for VTE. Hos lavrisiko patienter anbefales TED strømper som førstevalg. Ovenstående anbefalinger er ikke specifikke for gynækologisk kirurgi. Generelt for fast-track og dagkirurgiske patienter med lav risiko for VTE anbefaler denne guideline ingen tromboseprofylakse ved lav-risiko procedurer (11).

Samme anbefaling som ovenstående fra European Journal of Anaesthesiology findes i The American College of Obstetricians and Gynecologists guideline fra 2007, og gælder for gynækologisk kirurgi (12). Her beskrives i øvrigt, at såfremt IPC benyttes korrekt i forbindelse med major gynækologisk kirurgi, er modaliteten lige så effektiv som LMH mht. reduktion af DVT incidensen postoperativt. Denne konklusion er baseret på tre RTC (13-15). Studier, der har undersøgt IPC i forhold til LE incidensen postoperativt, er derimod af ringe kvalitet (12).

Resume af evidens

Evidensgrad

Anvendelse af mekanisk tromboseprofylakse i form af enten TED-strømper eller intermitterende pneumatisk kompression reducerer risikoen for dyb venøs trombose i forhold til ingen profylakse.	2b
Intermitterende pneumatisk kompression og TED-strømper skønnes ligeværdige som tromboseprofylaktisk behandling hos lavrisiko patienter.	2b
Intermitterende pneumatisk kompression skønnes mere effektiv end TED-strømper som tromboseprofylakse behandling hos moderat- til højrisiko patienter (se Appendiks 2 for risikovurdering).	2b
Hos moderat- til højrisiko patienter er mekanisk tromboseprofylakse som selvstændig behandling ikke sufficient som profylakse.	2b
Kombinationsprofylakse med TED-strømper + intermitterende pneumatisk kompression sammenlignet med TED-strømper alene, kan muligvis reducere risikoen for dyb venøs trombose hos pt med moderat til høj risiko for venøs tromboemboli.	1b
Knælange TED-strømper har samme tromboseprofylaktiske effekt som hoftelange TED-strømper.	2a



Kliniske rekommandationer

Styrke

Overvej brug af mekanisk tromboseprofylakse forud for benign gynækologisk kirurgi, da dette nedsætter risikoen for venøs tromboemboli.	C
Hos højrisiko patienter eller patienter, der får udført højrisiko procedurer, skønnes mekanisk tromboseprofylakse med TED-strømper eller intermitterende pneumatisk kompression ikke tilstrækkelig som effektiv tromboseprofylakse.	C
Individuel risikostratificering, hvor risikofaktorer inklusiv kirurgitype og operationstid tages i betragtning, bør afgøre behovet for tromboseprofylaktiske tiltag (se Appendiks 2).	A
Hos patienter i moderat til høj risiko for venøs tromboemboli, hvor farmakologisk profylakse er kontraindiceret, bør IPC benyttes frem for TED-strømper eller i kombination med TED (se i øvrigt Appendiks 2 for risikovurdering).	B
Overvej at anvende knælange TED-strømper fremfor hoftelange TED strømper, da der ikke er evidens for forskel på den tromboseprofylaktiske effekt, og compliance formodes øget ved brug af knælange strømper.	B

Referencer

- 1) Sachdeva A, Dalton M, Lees T, and Cochrane Vascular Group Cochrane Database Syst Rev. Graduated compression stockings for prevention of deep vein thrombosis 2018 Nov; 2018(11): CD001484. Published online 2018 Nov 3.
- 2) Loomba RS, Arora RR, Chandrasekar S, Shah PH. Thigh-length versus knee-length compression stockings for deep vein thrombosis prophylaxis in the inpatient setting. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2012 Mar;23(2):168-171.
- 3) Sajid MS, Desai M, Morris RW, Hamilton G. Cochrane Database Syst Rev. Knee length versus thigh length graduated compression stockings for prevention of deep vein thrombosis in postoperative surgical patients. 2012 May 6.
- 4) Turner GM, Cole SE, Brooks JH: The efficacy of graduated compression stockings in the prevention of deep vein thrombosis after major gynaecological surgery. *Br J Obstet Gynaecol* 1984;91:588.



- 5) Gao J, Zhang ZY, Li Z, Liu CD, Zhan YX, Qiao BLet al. : Two mechanical methods for thromboembolism prophylaxis after gynaecological pelvic surgery: a prospective, randomised study. *Chin Med J (Engl)* 2012;125:4259.
- 6) Sang CQ, Zhao N, Zhang J, Wang SZ, Guo SL, Li SHet al. : Different combination strategies for prophylaxis of venous thromboembolism in patients: A prospective multicenter randomized controlled study. *Sci Rep* 2018;8:8277.
- 7) Clarke-Pearson DL, Dodge RK, Synan I, McClelland RC, Maxwell GL: Venous thromboembolism prophylaxis: patients at high risk to fail intermittent pneumatic compression. *Obstet Gynecol* 2003;101:157.
- 8) Gould MK, Garcia DA, Wren SM, Karanicolas PJ, Arcelus JI, Heit JA, Samama CM. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012 Feb 1;141(2):e227S-77S.
- 9) National Institute for Health and Care Excellence. Venous thromboembolism in over 16s: reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism (NG89). [nice.org.uk/guidance/ng89](https://www.nice.org.uk/guidance/ng89)(August 2018)
- 10) Afshari A, Ageno W, Ahmed A, Duranteau J, Faraoni D, Kozek-Langenecker Set al.: European Guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Executive summary. *Eur J Anaesthesiol* 2018;35:77.
- 11) Venclauskas L, Llau JV, Jenny JY, Kjaersgaard-Andersen P, Jans O: European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: Day surgery and fast-track surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2018;35:134.
- 12) ACOG practice bulletin no 84. Prevention of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. *Obtetrics Gynecol*. 2007;110(2):429–40.
- 13) Ginzburg, E., S.M. Cohn, J. Lopez, et al.: Randomized clinical trial of intermittent pneumatic compression and low molecular weight heparin in trauma. *Br J Surg*, 2003. 90(11): p. 1338-44.
- 14) Clarke-Pearson, D.L., I.S. Synan, R. Dodge, 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(4): p. 1146-53; discussion 1153-4.
- 15) Maxwell, G.L., I. Synan, R. Dodge, et al.: Pneumatic compression versus low molecular weight heparin in gynecologic oncology surgery: a randomized trial. *Obstet Gynecol*, 2001. 98(6): p. 989-95.



Medicinsk tromboseprofylakse sammenlignet med kontrol

Problemstilling

Reducerer anvendelsen af medicinsk tromboseprofylakse forekomsten af VTE ved benign gynækologisk kirurgi?

PICO 2

Population: Patienter der får foretaget benigne gynækologiske indgreb.

Intervention: Medicinsk tromboseprofylakse (koagulationshæmmende midler afgrænset til ufraktioneret heparin (UFH), lavmolekylært heparin (LMH) og pentasaccharider).

Comparison: Ingen behandling, placebo eller anden form for medicinsk tromboseprofylakse.

Outcomes: Primært: VTE \leq 30 dage postoperativt; Sekundære: perioperative blødningskomplikationer, postoperative blødningskomplikationer \leq 30 dage postoperativt, subkutant hæmatom \leq 30 dage postoperativt, død \leq 30 dage postoperativt.

Evidens

I den systematiske litteratursøgning er der identificeret i alt 13 studier, heraf otte RCT-studier (1-8), tre kohorte studier (9-11), et case-control studie (12) og et deskriptivt studie (13). De 7 RCT-studier er alle af ældre dato, publiceret fra 1973 til 1992.

Syv af studierne undersøger medicinsk tromboseprofylakse mod placebo eller ingen behandling (1-4, 9, 10, 13), mens fire af studierne sammenligner forskellige typer af medicin eller dosis mod hinanden (5-8). Herudover findes to studier, som fokuserer på blødningskomplikationer ved brug af medicinsk tromboseprofylakse (11, 12). Nedenfor gennemgås litteraturen efter denne inddeling.

Blandt de studier, der har undersøgt medicinsk tromboseprofylakse mod placebo eller ingen behandling, er der i alt fire RCT af ældre dato og varierende kvalitet. Det første RCT blev publiceret af Ballard et al. (1), der randomiserede 110 kvinder til hhv. UFH 5000 IE 1-2 timer præoperativt + hver 12. time 7 dage postoperativt, eller ingen profylakse. De fandt en signifikant øget forekomst af DVT i kontrolgruppen sammenlignet med interventionsgruppen (29,1% vs. 3,6%; $p < 0,001$). Alle DVT-tilfælde var dog subkliniske, og hvorfor betydningen heraf er uvis. Der var ingen tilfælde af LE eller subkutane hæmatomer. Studiet indeholdt ikke data om blødningstab. Kakkar et al. (2) inkluderede 4.121 patienter, som fik foretaget forskellige typer af større elektiv



kirurgi, heraf 428 gynækologiske indgreb (både benign og malign indikation). Interventionen var UFH 5000 IE præoperativt samt hver 8. time i 7 dage postoperativt sammenlignet med ingen behandling. De to grupper var matchet for alder, køn og andre risikofaktor for VTE. Studiet fandt en signifikant forskel i forekomsten af henholdsvis fatal LE (2 i UFH-gruppen vs. 16 i kontrolgruppen, $p < 0,005$) samt klinisk betydende venografi-diagnosticeret DVT (11 i UFH-gruppen vs. 32 i kontrolgruppen, $p < 0,005$). I 1978 publicerede Taberner et al. et RCT med 145 gynækologiske patienter planlagt til abdominal kirurgi (primært hysterektomi) eller vaginal kirurgi (prolaps kirurgi) (3). Patienterne blev randomiseret til tre behandlingsarme: Gruppe 1 fik oral antikoagulation i form af 6 mg vitamin K antagonist 5 dage præoperativt til 2 uger postoperativt; Gruppe 2 fik UFH 5000 IE 2 timer præoperativt + x2 dagligt 7 dage postoperativt; Gruppe 3 fik placebo. Resultaterne viste signifikant nedsat forekomst af DVT (diagnosticeret ved 125-I fibrinogen skanning) i de to behandlingsgrupper sammenlignet med placebo. I subanalyser, hvor patienter med malign sygdom var ekskluderet, fandtes fortsat signifikant forskel i forekomsten af DVT imellem placebogruppen og oral antikoagulations-gruppen, hvorimod forskellen imellem placebogruppen og UFH-gruppen forsvandt. Tilfælde af postoperativ anæmi og blødning var ens i alle tre grupper. I 1983 publicerede Docherty et al. (4) et RCT, hvor de randomiserede 100 kvinder planlagt til benign abdominal hysterektomi til henholdsvis UFH 5000 IE præoperativt + x2 dagligt i 5 dage postoperativt, og placebo. De fandt ingen forskel i forekomst af DVT (1/47 vs. 0/45), men fandt signifikant højere peroperative blødningstab og blødninger over 500ml i UFH-gruppen sammenlignet med placebogruppen (401ml vs. 246 ml; 6/47 vs. 0/45).

Inden for de sidste 5 år er der foretaget enkelte kohortestudier. Et stort studie fra USA (9) inkluderede 20.496 kvinder, der fik foretaget hysterektomi (abdominal, vaginal eller laparoskopisk) på enten malign eller benign indikation. De undersøgte blandt andet forekomsten af VTE indenfor 30 dage postoperativt i grupperne behandlet med henholdsvis præoperativ UFH, postoperativ UFH og gruppen uden medicinsk behandling. I artiklen er det dog ikke udspecificeret, hvilken dosis patienterne fik. De fandt en øget forekomst af VTE i begge grupper behandlet med UFH sammenlignet med ingen behandling. Der er dog nogle metodologiske problemer, der kan forklare disse fund. Studiet skelner således ikke mellem, hvorvidt indgrebene er foretaget på benign eller malign indikation, og tager ikke højde for potentielle confoundere i deres analyse, hvilket kan skævvride resultaterne.



I 2017 publicerede Kahr et al. (10) et stort dansk register-baseret kohorte studie, hvor de inkluderede 89.931 kvinder, der fik foretaget benign hysterektomi (abdominal, vaginal eller laparoskopisk) i perioden 1996 til 2015. De undersøgte forekomsten af diagnosticeret VTE op til 30 dage postoperativt. Incidensen af VTE var højest efter abdominal hysterektomi (incidens: 0,24% (n = 142), sammenlignet med laparoskopisk og vaginal hysterektomi, hvor incidensen var hhv. 0,13% (n = 12) og 0,10% (n = 21). Blandt 53.566 patienter, hvor information om postoperative medicinsk tromboseprofylakse var tilgængelig, fandt man en markant nedsat risiko for VTE (justeret HR: 0,63 (95% CI: 0,42 – 0,96) sammenlignet med patienter, der ikke fik tromboseprofylakse. Analyserne er justeret for potentielle confoundere (alder, operationsmetode, comorbiditet). Forfatterne konkluderede, at incidensen af postoperativ VTE efter benign hysterektomi overordnet var lav, og lavest blandt patienter, der gennemgik laparoskopisk eller vaginal hysterektomi; og at kvinder, der fik tromboseprofylakse, havde markant nedsat risiko for VTE. Endeligt blev der i 2017 publiceret et studie af Sturlese et al., der beskriver 922 kvinder som fik foretaget et laparoskopisk gynækologisk indgreb på benign indikation (13). De vurderede forekomsten af symptomatisk VTE telefonisk, ved at adspørge patienterne om symptomer på VTE i de tre måneder efter operationen. Studiet undersøgte kun risikofaktorer for VTE, og sammenligner ikke direkte medicinsk profylakse versus ingen profylakse. De konkluderede, at patienter, der undergår laparoskopiske indgreb på benign indikation uden tidligere risikofaktor for VTE, har meget lav risiko for VTE.

Som tidligere nævnt har flere studier også sammenlignet forskellige typer af tromboseprofylakse eller dosis mod hinanden (5-8). Samama et al. (5) randomiserede i alt 892 patienter, som gennemgik elektiv kirurgi (både abdominal-, gynækologisk-, thorax- eller urologisk- kirurgi) til enten LMH (enoxaparin) 60 mg, 40 mg eller 20 mg 2 timer præoperativt og dagligt i 7 dage, eller til UFH 5000 IE 2 timer præoperativt og hver 8 time i 7 dage. De foretog følgende sammenligningsgrupper: A (58% gynækologiske patienter): 60 mg LMH vs. UFH, B (54% gynækologiske patienter): 40 mg LMH vs. UFH og C (26% gynækologiske patienter): 20 mg LMH vs. UFH. I gruppe A fandtes samme forekomst af DVT (3% med LMH vs. 3,8% med UFH) og i gruppe B lidt højere forekomster (3,8% i gruppen med LMH vs. 2,7% med UFH). I gruppe C fandtes DVT hos 3,7% i LMH-gruppen vs. 7,6% i UFH- gruppen. Studiet konkluderede, at LMH og UFH var ligeværdige som tromboseprofylakse, og ved brug af præparatet enoxaparin anbefalede dosis på enten 20 mg eller 40 mg. Borstad et al. har publiceret to dobbelt-blindede RCT-studier fra Norge, fra hhv. 1988 og 1992 (6,7), hvor de også sammenlignede forskellige typer af farmakologisk tromboseprofylakse.



I studiet fra 1988 inkluderedes 215 kvinder med diverse risikofaktorer for DVT, der fik foretaget større gynækologisk kirurgi (>30 minutter). Kvinderne blev randomiseret til to arme, hhv. gruppe 1, der fik LMH 5000 IE 1 time præoperativt og herefter dagligt i 7 dage, og gruppe 2, der fik UFH 5000 IE x2 dagligt. Ingen af patienter udviklede DVT eller LE, men patienterne blev kun fulgt til dag 7 postoperativt. De evaluerede også postoperativ blødning og behov for blodtransfusion, og fandt større risiko for dette ved brug af LMH, men anførte, at doseringen af LMH muligvis var for høj. Der blev rapporteret en højere incidens af svære blødningskomplikationer ved laparotomi ved brug af LMH, men forskellen var ikke signifikant i forhold til ikke-svære blødningskomplikationer, heller ikke i colposuspension gruppen. Der var dog flere blødningskomplikationer efter vaginal kirurgi ved brug af LMH. I 1992 publicerede samme gruppe et dobbelt blindet RCT-studie med det formål at undersøge komplikationer ved lavere dosis LMH (7). De randomiserede 152 gynækologiske patienter til to arme, enten LMH (dalteparin) 2500 IE 1 time præoperativt + dagligt 7 dage postoperativt, eller UFH 5000 IE x2 dagligt i 7 dage postoperativt. Patienterne blev herefter fulgt 1 måned efter operationen. Der fandtes ingen tilfælde med DVT og kun ét tilfælde af LE, der blev påvist 3 dage efter patienten var ophørt med LMH. Der fandtes ingen forskel i blødningsrisiko. Forfatterne konkluderede således, at LMH og UFH var ligeværdigt som tromboseprofylakse, og at en dosering med dalteparin på 2500 IE var effektiv og uden øget risiko for blødningskomplikationer sammenlignet med en dosis på 5000 IE.

Endeligt publicerede Kaaja et al. i 1992 (8) et dobbelt-blindet RCT-studie, hvor 100 gynækologiske patienter blev randomiseret til tre behandlingsarme: Gruppe 1 fik LMH (enoxaparin) 20 mg dagligt, gruppe 2 fik UFH 2500 IE x 2 dagligt + 0,5mg ergotamin, og gruppe 3 fik UFH 5000 IE x 2 dagligt. Ingen DVT-tilfælde blev observeret under studiet, hvilket muligvis er udtryk for, at alle tre behandlingsregimer er effektive, men kan meget vel også skyldes lav sample size. De fandt endvidere øget forekomst af større blødninger i UFH-gruppen sammenlignet med LMH gruppen. Udover ovenstående studier anbefaler Sundhedsstyrelsen dosering i forhold til tromboseprofylakse af UFH x2 dagligt i modsætning til LMH, som kan administreres x1 dagligt. Samtidigt findes der evidens som tyder på, at UFH i højere grad kan inducere trombocytopeni (14) i modsætning til LMH (15).

Andre studier har undersøgt risikoen for postoperativ blødning efter medicinsk tromboseprofylakse. I et case-control studie rapporterede Cook et al. (12) en signifikant øget risiko for postoperativ blødning efter hysterektomi blandt kvinder, der fik medicinsk tromboseprofylakse (LMH i form af



tinzaparin) (OR: 2,02; 95%CI: 1,02 - 4,05). Dette blev genfundet i et stort finsk kohortestudie af Brummer et al. (11) med i alt 5.397 kvinder, hvor postoperative blødningskomplikationer var signifikant hyppigere blandt kvinder, der fik medicinsk tromboseprofylakse.

I American College of Chest Physician guidelinen fra 2012 (16) bemærkes det, at hovedparten af alle udførte studier, som undersøger medicinsk tromboseprofylakse, administrerer medicinen præoperativt. De anfører endvidere, at behandlingen formodentlig er lige så effektiv, hvis den gives postoperativt, hvormed blødningsrisiko formodentlig samtidig reduceres. Netop dette blev undersøgt i et dansk registerstudie med data fra 2003-2006 (17). Her indgik 9.949 kvinder, som fik foretaget benign hysterektomi. Heraf fik 48% administreret LMH præoperativt og 52% fik LMH postoperativt. Overordnet opstod der blødningskomplikationer hos 10%, og man fandt, at postoperativ administration af LMH var forbundet med en signifikant lavere risiko for blødningskomplikationer (OR 0,85; 95%CI: 0,73 – 0,99) uden at øge risikoen for VTE.

Resumé af evidens

Evidensgrad

Anvendelse af medicinsk tromboseprofylakse nedsætter risikoen for venøs tromboemboli sammenlignet med ingen profylakse.	1b
Anvendelse af medicinsk tromboseprofylakse har større betydning for patienter, som har øget risiko for venøs tromboemboli sammenlignet med lavrisiko patienter.	1b
Lavmolekylært heparin har en bedre bivirkningsprofil end ufraktioneret heparin	1b
Der foreligger ikke sufficient evidens til at kunne sammenligne de forskellige typer af lavmolekylært heparin, men lav-dosis lavmolekylært heparin (dalteparin 2.500 IE, enoxaparin 20 mg eller tinzaparin 3.500 IE) vurderes optimal som medicinsk tromboseprofylakse, dog med hensyntagen til øvrige risikofaktorer.	1b
Ved administration af højere dosis af lavmolekylært heparin stiger risikoen for blødningskomplikationer.	1b
Ved administration af lavmolekylært heparin postoperativt frem for opstart præoperativt nedsættes risikoen for blødningskomplikationer uden at påvirke den tromboseprofylaktiske effekt.	2b



Kliniske rekommandationer

Styrke

Medicinsk tromboseprofylakse nedsætter risikoen for venøs tromboemboli ved benign gynækologisk kirurgi, men grundet samtidig øget risiko for blødningskomplikationer skal behovet for medicinsk profylakse altid opvejes mod den individuelle venøse tromboemboli-risiko (se Appendiks 2).	A
Individuel risikostratificering, hvor relevante risikofaktorer inklusiv kirurgitype og operationstid tages i betragtning, bør afgøre behovet for evt. medicinsk tromboseprofylaktiske tiltag (se Appendiks 2).	A
Ved indikation for medicinsk tromboseprofylakse anbefales lavmolekylært heparin frem for ufraktioneret heparin grundet administration x 1 dagligt og bedre bivirkningsprofil.	B
Der forligger ikke sufficient evidens til at kunne anbefale én type af lavmolekylært heparin frem for en anden, og disse skønnes ligeværdige i forhold til effekt og bivirkningsprofil.	D
Dosis af lavmolekylært heparin bør følge Sundhedsstyrelsens anbefalinger vedrørende tromboseprofylakse.	D
Lavmolekylært heparin bør administreres postoperativt frem for præoperativt for at reducere risikoen for blødningskomplikationer.	B
Varigheden af tromboseprofylakse bør afhænge af øvrige risikofaktorer (se Appendiks 2).	D

Referencer

- 1) Ballard RM, Bradley-Watson PJ, Johnstone FD, Kenney A, McCarthy TG; Low doses of subcutaneous heparin in the prevention of deep vein thrombosis after gynaecological surgery. *J Obstet Gynaecol Br Commonw.* 1973 May;80(5):469-72
- 2) Kakkar VV, Corrigan TP, Fossard DP. Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin: An International Multicentre Trial. *Lancet* 1975;2:45-51
- 3) Taberner DA, Poller L, Burslem RW, Jones JB. Oral anticoagulants controlled by the British comparative thromboplastin versus low-dose heparin in prophylaxis of deep vein thrombosis. *Br Med J.* 1978 Feb 4;1(6108):272-4.



- 4) Docherty PW, Goodman JD, Hill JG, Pickles BG, Boardman J, Taylor CG, Bush PV, Skinner L, Slater RC. The effect of low-dose heparin on blood loss at abdominal hysterectomy. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1983 Aug;90(8):759-63.
- 5) Samama M, Bernard P, Bonnardot JP, Combe-Tamzali S, Lanson Y, Tissot E. Low molecular weight heparin compared with unfractionated heparin in prevention of postoperative thrombosis. *British journal of surgery*. 1988 Feb;75(2):128-31.
- 6) Borstad E, Urdal K, Handeland G, Abildgaard U. Comparison of low molecular weight heparin vs. unfractionated heparin in gynecological surgery. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 1988 Jan;67(2):99-103.
- 7) Borstad E, Urdal K, Handeland G, Abildgaard U. Comparison of low molecular weight heparin vs. unfractionated heparin in gynecological surgery: II: Reduced dose of low molecular weight heparin. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 1992 Aug;71(6):471-5.
- 8) Kaaja R, Lehtovirta P, Venesmaa P, Kajanoja P, Halonen P, Gummerus M, Partanen S. Comparison of enoxaparin, a low-molecular-weight heparin, and unfractionated heparin, with or without dihydroergotamine, in abdominal hysterectomy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 1992 Nov 19;47(2):141-5.
- 9) Swenson CW, Berger MB, Kamdar NS, Campbell Jr DA, Morgan DM. Risk factors for venous thromboembolism after hysterectomy. *Obstetrics and gynecology*. 2015 May;125(5):1139.
- 10) Kahr HS, Thorlacius-Ussing O, Christiansen OB, Skals RK, Torp-Pedersen C, Knudsen A. Venous thromboembolic complications to hysterectomy for benign disease: a nationwide cohort study. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2018 May 1;25(4):715-23.
- 11) Brummer TH, Heikkinen A, Jalkanen J, Fraser J, Mäkinen J, Tomas E, Seppälä T, Sjöberg J, Härkki P. Pharmaceutical thrombosis prophylaxis, bleeding complications and thromboembolism in a national cohort of hysterectomy for benign disease. *Human reproduction*. 2012 Jun 1;27(6):1628-36.
- 12) Cook G, Depares J, Singh M, McElduff P. Readmission after hysterectomy and prophylactic low molecular weight heparin: retrospective case-control study. *Bmj*. 2006 Apr 6;332(7545):819-20.
- 13) Sturlese E, Triolo O, Grasso R, Lagana AS, Retto A, Rossetti D, Vitale SG, Sarpietro G, De RD. Thromboembolism prophylaxis in laparoscopic surgery for gynecologic benign diseases. Results of a single center experience in 922 procedures. *Annali italiani di chirurgia*. 2017;88:342-7.



- 14) Clarke-Pearson DL, DeLong ER, Synan IS, Creasman WT. Complications of low-dose heparin prophylaxis in gynecologic oncology surgery. *Obstet Gynecol* 1984;64: 689–94. (Level II-1)
- 15) Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, Eldor A, Nilsson PE, Le Moigne-Amrani A, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. ENOXACAN II Investigators. *N Engl J Med* 2002;346:975–80.
- 16) Gould MK, Garcia DA, Wren SM, Karanicolas PJ, Arcelus JI, Heit JA, Samama CM. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012 Feb 1;141(2):e227S-77S.
- 17) Hansen CT, Kehlet H, Møller C, Mørch L, Utzon J, Ottesen B. Timing of heparin prophylaxis and bleeding complications in hysterectomy a nationwide prospective cohort study of 9,949 Danish women. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2008 Jan 1;87(10):1039-47.



Medicinsk tromboseprofylakse sammenlignet med mekanisk tromboseprofylakse

Problemstilling

Reducerer anvendelsen af mekanisk tromboseprofylakse sammenlignet med medicinsk tromboseprofylakse forekomsten af VTE ved benign gynækologisk kirurgi?

PICO 3

Population: Patienter der får foretaget gynækologiske indgreb på benign indikation.

Intervention: Mekanisk tromboseprofylakse: TED-strømper, GCS eller IPC.

Comparison: Medicinsk tromboseprofylakse: (Koagulationshæmmende midler afgrænset til UFH, LMH og pentasaccharider).

Outcome: Primært: VTE \leq 30 dage postoperativt; Sekundære: peroperative blødningskomplikationer, postoperative blødningskomplikationer \leq 30 dage postoperativt, subkutant hæmatom \leq 30 dage postoperativt, død \leq 30 dage postoperativt.

Kort introduktion

Der foreligger ingen studier, der sammenligner mekanisk og medicinsk tromboseprofylakse, som udelukkende inkluderer patienter, der gennemgår gynækologiske procedurer for benigne tilstande. For at kunne belyse PICO problemstillingen har det derfor været nødvendigt at inkludere studier, som medtager maligne gynækologiske tilstande samt studier fra andre kirurgiske specialer, og de endelige rekommandationer må derfor læses med et vist forbehold. Ydermere er de fleste studier af ældre dato, hvor man må forvente, at flere perioperative forhold afviger markant fra det, vi kender i dag, hvor mange benigne gynækologiske operationer foretages som minimalt invasiv kirurgi under fast-track regimer.

Evidens

Studier omhandlende cancerpatienter

Et af de første RCT, der sammenlignede mekanisk og medicinsk tromboseprofylakse indenfor gynækologisk kirurgi, blev udført af Clarke-Pearson et al. i 1993 (1). I studiet blev 208 kvinder, som skulle gennemgå kirurgi for gynækologisk cancer randomiseret til UFH (n=107) eller IPC (n=101). Alle patienter fik foretaget ^{125}I -fibrinogen scanning som undersøgelse for postoperativ DVT. I UFH-gruppen fandt man 6 asymptomatiske tilfælde og ét symptomatisk, mens man i IPC-



gruppen fandt tre asymptomatiske og ét symptomatisk ($p=0,54$). Patienter i UFH-gruppen fik flere blodtransfusioner ($p=0,02$), og fik oftere foretaget retroperitoneal drænage ($p=0,02$). De konkluderede, at UFH og IPC var ligeværdige i forhold til at forebygge postoperativ VTE, men at UFH var forbundet med flere postoperative blødningskomplikationer.

Samme forskergruppe publicerede i 2001 endnu et RCT-studie, og fandt lignende resultater (2). Her randomiserede man 211 kvinder inden større gynækologisk cancer kirurgi til henholdsvis LMH (dalteparin) 2500 IE præoperativt + 2500 IE 12 timer postoperativt + 5000 IE dagligt 5 døgn, eller ekstern pneumatisk kompression (EPC, sammenlignelig med IPC) anlagt præoperativt og fortsat 5 døgn postoperativt. Primære outcome var DVT og LE, som blev detekteret ved bilateral doppler UL 3-5 dage postoperativt, samt et opfølgende interview 30 dage postoperativt. Man fandt ingen signifikant forskel i tilfælde af DVT, LE eller perioperative blødningskomplikationer mellem de to grupper. Forfatterne konkluderede, at begge modaliteter var gode som tromboseprofylakse hos højrisiko patienter.

I modsætning til ovenstående studier indikerer et nyere japansk RCT-studie (3), at medicinsk tromboseprofylakse reducerer incidensen af VTE sammenlignet med IPC, men på baggrund af lille sample size var det svært at drage endelige konklusioner. Man inkluderede 30 kvinder >40 år, som skulle have foretaget gynækologisk cancer kirurgi. Alle patienter modtog IPC peroperativt, og resten af operationsdagen. På første post-operative dag blev deltagerne randomiseret til hhv. LMH (enoxaparin) 20 mg s.c. hver 12. time i 7 døgn ($n=15$), eller IPC indtil fuld mobilisering ($n=14$). Primære outcome var incidens af VTE detekteret ved CT (thorax, abdomen og underekstremiteter) dag 9-11 postoperativt. I alt udviklede 6 patienter asymptomatisk VTE, 6,7% (1/15) i LMH-gruppen og 35,7% (5/14) i IPC-gruppen, hvilket dog ikke var statistisk signifikant ($p=0,08$). Alle patienter, der fik LE, var i IPC-gruppen, og på denne baggrund blev studiet afsluttet før tid.

I et systematisk review og metaanalyse fra 2017 (4) inkluderede man 4 RCT-studier, der sammenlignede IPC med medicinsk tromboseprofylakse. Heraf indgik de 3 ovenstående omtalte studier samt et mindre kinesisk studie (5). Alle fra det kinesiske studie inkluderede patienter med formodet eller kendt malignitet. Metaanalysen med 268 kvinder viste, at IPC hverken var bedre eller dårligere end den farmakologiske behandling i forhold til reduktion af DVT incidensen med RR 1,19 (95%CI: 0,42 - 3,44). Det samme gjorde sig gældende mht. LE ($n=221$), hvor resultaterne viste RR 7,47 (95%CI: 0,42 - 132,78). I forhold til blødningsrisiko fandt man, at IPC sammenlignet

med UFH nedsatte blødningsrisikoen (RR 0,53; 95% CI: 0,32 - 0,89), mens der ikke var samme forskel ved sammenligningen af IPC vs. LMH (n=120; RR 1,06; 95% CI: 0,69 - 1,63).

Studier indeholdende benign abdominalkirurgi

I et kohortestudie af Borow et al. fra 1981 undersøgte man incidensen af asymptomatisk og symptomatisk VTE detekteret ved ¹²⁵I-fibrinogen scanning ved forskellige tromboseprofylakse-modaliteter (6). Man inkluderede 500 deltagere forud for abdominal kirurgi af over 1 times varighed, heraf 80 kvinder planlagt til abdominal hysterektomi. 96 ud af de 500 patienter udviklede DVT. Kun 6 ud af de 96 kvinder med DVT havde symptomer. Incidensen af VTE fordelt mellem forskellige tromboseprofylakse regimer var: Ingen tromboseprofylakse (36%), lav dosis heparin (26,7%), LMH (19,5%), GCS (15,4%) og IPC (11,3%). Der forekom 4 tilfælde af LE, heraf 2 i forbindelse med abdominal hysterektomi: en i hhv. kontrolgruppen og en i IPC-gruppen. Det er ikke angivet, hvorvidt forskellene mellem grupperne var signifikante.

I 2003 foretog Ginzburg et al. et RCT blandt traume patienter (7), hvor patienterne blev randomiseret til henholdsvis IPC (n=224) og LMH (n=218). De fandt 9 VTE-tilfælde uden signifikant forskel mellem de to interventioner (p=0,12). Der fandtes heller ingen forskel i andelen af blødningskomplikationer blandt grupperne. De konkluderede, at studiet var under-dimensioneret til at kunne vise en tydelig effekt, men at det indikerede, at IPC er en cost-effektiv behandling, der kan bruges, såfremt LMH er kontraindiceret.

I en metaanalyse fra 1988 (8) omhandlende kirurgi inkluderede man blandt andet 4 RCT, hvor IPC (n=190) blev sammenlignet med lavdosis UFH (n=173). Resultaterne viste signifikant lavere forekomst af DVT i IPC-gruppen end i UFH-gruppen (6,9% vs. 13,3%; p<0,04). Man kunne dog ikke sikkert konkludere, at IPC var mere effektivt end UFH af flere årsager blandt andet på grund af lille sample size. I metaanalysens øvrige studier fandt man, at DVT incidensen ved brug af UFH var 8,7%, mens der var utilstrækkelige data til at evaluere effekten af TED strømper.

I et systematisk review og metaanalyse af Eppsteiner et al. fra 2010 inkluderede man 16 RCT's fra forskellige kirurgiske specialer med i alt 3.887 patienter (9). Der indgik 7 abdominal/bækkenkirurgiske studier, herunder to gynækologiske (1, 2). Alle studier sammenlignede heparin (UFH og LMH) med mekanisk tromboseprofylakse (IPC, fodpumpe eller TED). En samlet analyse af resultaterne viste ingen forskel i risiko for DVT (RR 1,07; 95% CI: 0,72 - 1,61). Fokuserede man



udelukkende på studier, som sammenlignede LMH med mekanisk profylakse, var risikoen for DVT 80% højere ved mekanisk profylakse (RR 1,80; 95%CI: 1,16 - 2,79). Omvendt var risikoen for større blødningskomplikationer lavere ved mekanisk profylakse sammenlignet med heparin (UFH RR 0,47; 95%CI: 0,31 - 0,70; LMH RR 0,51; 95%CI: 0,40 - 0,64). Der var ingen forskel på UFH og LMH med hensyn til blødningskomplikationer (p=0,93).

Resume af evidens

Evidensgrad

Intermitterende pneumatisk kompression og medicinsk behandling skønnes ligeværdig som effektiv tromboseprofylakse hos patienter, som gennemgår gynækologisk cancerkirurgi.	1b
På baggrund af den foreliggende litteratur med patienter, der gennemgår gynækologisk cancerkirurgi, er det uklart om tromboseprofylakse med lavmolekylært heparin medfører en højere blødningsrisiko end mekanisk tromboseprofylakse.	2b
Mekanisk og farmakologisk tromboseprofylakse skønnes ligeværdige som effektiv tromboseprofylakse hos patienter, som gennemgår forskellige typer af abdominal kirurgi.	1a
Risikoen for blødningskomplikationer er højere ved anvendelse af farmakologisk tromboseprofylakse end ved mekanisk tromboseprofylakse hos abdominalkirurgiske patienter.	1a

Kliniske rekommandationer

Styrke

Mekanisk og farmakologisk tromboseprofylakse reducerer formodentlig hver for sig ligeværdigt risikoen for venøs tromboemboli, og bør overvejes forud for gynækologisk kirurgi.	C
Medicinsk tromboseprofylakse øger sandsynligvis risikoen for blødningskomplikationer sammenlignet med mekanisk tromboseprofylakse, hvorfor mekanisk profylakse kan overvejes som 1. valg (ekstrapoleret ud fra studier omhandlende gynækologisk cancer og benign abdominal kirurgi).	D
Mekanisk tromboseprofylakse med TED-strømper eller intermitterende pneumatisk kompression bør overvejes frem for farmakologisk profylakse hos	B



patienter med høj blødningsrisiko (ekstrapoleret ud fra studier omhandlende gynækologisk cancer og generel kirurgi).	
--	--

Referencer

- 1) Clarke-Pearson DL, Synan IS, Dodge R, Soper JT, Berchuck A, Coleman RE. 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.
- 2) Maxwell GL, Synan I, Dodge R, Carroll B, Clarke-Pearson DL. Pneumatic compression versus low molecular weight heparin in gynecologic oncology surgery: A randomized trial. *Obstetrics and Gynecology.* 2001; 98: 989-95.
- 3) Nagata C, Tanabe H, Takakura S, Narui C, Saito M, Yanaihara N, Okamoto A. Randomized controlled trial of enoxaparin versus intermittent pneumatic compression for venous thromboembolism prevention in Japanese surgical patients with gynecologic malignancy. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015; 41: 1440-8.
- 4) Feng JP, Xiong YT, Fan ZQ, Yan LJ, Wang JY, Gu ZJ. Efficacy of intermittent pneumatic compression for venous thromboembolism prophylaxis in patients undergoing gynecologic surgery: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget,* 2017, Vol. 8, (No. 12), pp: 20371-20379
- 5) Yang BL, Zhang ZY, Guo SL. Clinical significance of preventive treatment of thrombosis for patients undergoing gynecological surgery with high risk factors. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2009;44:570-3
- 6) Borow M, Howard Goldson H. Postoperative venous Thrombosis: Evaluation of Five Methods. *Am J Surg* 1981, 141:245-251.
- 7) Ginzburg E, Cohn SM, Lopez J, Jackowski J, Brown M, Hameed SM. Randomized clinical trial of intermittent pneumatic compression and low molecular weight heparin in trauma. Miami Deep Vein Thrombosis Study Group. *Br J Surg* 2003;90:1338–44
- 8) Clagett GP, Reisch JS (1988) Prevention of venous thrombo- embolism in general surgical patients. Results of meta-analysis. *Ann Surg* 208(2):227–240
- 9) Eppsteiner RW, Shin JJ, Johnson J, van Dam RM. Mechanical compression versus subcutaneous heparin therapy in post- operative and posttrauma patients: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg.* 2010;34(1):10-19.



Kombinationstromboseprofylakse sammenlignet med singletonprofylakse

Problemstilling

Reducerer anvendelsen af kombineret mekanisk og medicinsk tromboseprofylakse forekomsten af VTE sammenlignet med singleton tromboseprofylakse (mekanisk eller medicinsk)?

PICO 4

Population: Patienter der får foretaget benigne gynækologiske indgreb.

Intervention: Kombineret mekanisk og medicinsk tromboseprofylakse.

Comparison: Singleton tromboseprofylakse (mekanisk eller medicinsk).

Outcomes: Primært: VTE \leq 30 dage postoperativt; Sekundære: peroperative blødningskomplikationer, postoperative blødningskomplikationer \leq 30 dage postoperativt, subkutant hæmatom \leq 30 dage postoperativt, død \leq 30 dage postoperativt.

Kort introduktion

I den systematiske litteratursøgning er der kun identificeret et enkelt studie, som udelukkende inkluderer gynækologiske patienter, og som undersøger kombinationsprofylakse versus single modaliteter. Således har gruppen valgt at inddrage øvrig litteratur, der også omfatter andre typer af kirurgi. Endvidere har det ikke været muligt udelukkende at inkludere studier med indgreb på benign indikation. Studierne er generelt dårlige med høj forekomst af VTE både i gruppen med mekanisk og medicinsk profylakse, ligesom det i flere af de inkluderede studier omhandlede mekanisk tromboseprofylakse med kompressionsstrømper ikke er specificeret, om der er anvendt lange eller korte strømper. Samtidig sammenligner flere af studierne farmakologisk tromboseprofylakse med IPC, hvilket er en modalitet, der for nuværende ikke almindeligvis bruges på de gynækologiske afdelinger i Danmark.

Evidensen

Et Cochrane review fra 2016 (1) undersøgte effekten af IPC kombineret med farmakologisk profylakse vs. single modaliteter på forekomsten af postoperativ VTE hos højrisiko patienter. Kun to af de inkluderede studier omhandlede gynækologiske operationer udover anden kirurgi (2,3). De samlede resultater antydede, at kombinationsbehandling med IPC + farmakologisk profylakse vs. IPC alene reducerede risikoen for udvikling af DVT. Samtidig fandt de, at kombinationsbehandling



vs. farmakologisk profylakse alene reducerede risikoen for LE (2,3). Begge konklusioner var på baggrund af moderat kvalitet af evidens. Risikoen for blødningskomplikationer var dog også øget ved brug af farmakologisk tromboseprofylakse uafhængigt af, om dette var kombineret med mekanisk profylakse eller ej. Nedenfor gennemgås de to studier fra det review, som indeholdt gynækologisk kirurgi (2,3).

Turpie et al. (2) sammenlignede i et større dobbelt-blindet RCT effekten af medicinsk profylakse kombineret med IPC mod IPC alene til abdominalkirurgiske indgreb. De undersøgte forekomsten af DVT indenfor 10 dage postoperativt, samt alvorlige blødningskomplikationer. I alt blev 842 mænd og kvinder inkluderet, hvoraf 119 undergik gynækologiske indgreb. Alle modtog IPC perioperativt, mens en gruppe (n=424) blev randomiseret til 2,5 mg fondaparinux s.c. postoperativt i 5-9 dage, og den anden gruppe (n=418) fik placebo. Efter 5-10 dage fik alle foretaget bilateral venografi. Studiet fandt, at DVT raten var signifikant lavere i fondaparinux gruppen sammenlignet med placebogruppen (1,7% (7/424) vs. 5,3% (22/418); OR reduktion på 69,8%; p=0,0004). De fandt ligeledes, at raten for alle former for VTE og død i fondaparinux gruppen var reduceret med 62,8% (p=0,012), men fandt ingen forskel i symptomatisk DVT eller død mellem grupperne. Endvidere rapporteredes signifikant flere større blødningstilfælde i fondaparinux gruppen sammenlignet med placebogruppen (1,6% vs. 0,2%; p=0,0006). Der var ingen tilfælde af kritisk blødning. Ved followup senest 32 dage postoperativt var der fortsat ingen forskel i mortalitet mellem grupperne.

I et case-control studie fra Borow et al. (3) indeholdende to sub-analyser blev forskellige modaliteters effekt på forebyggelsen af DVT blandt mænd og kvinder >40 år, og med operativt indgreb med varighed >1 time undersøgt i to studier. DVT diagnosen blev i begge studier stillet ved venografi. I den ene analyse undersøgte man effekten af seks forskellige modaliteter over for hinanden: UFH (5000 IE under operationen), aspirin (300 mg), LMH dextran, GCS, IPC og en kontrol gruppe uden behandling. I alt blev 657 patienter inkluderet fra fem forskellige specialer (hvoraf 82 fik foretaget abdominal hysterektomi). Den højeste incidens af DVT forekom i kontrolgruppen (35,6%) og den laveste i IPC-gruppen (11,5%; p<0,01). Alle øvrige modaliteter havde signifikant nedsat DVT incidens i forhold til kontrolgruppen, bortset fra UFH-gruppen (25,5%, p=0,25). I den anden analyse blev effekten af kombinerede modaliteter til forebyggelse af DVT undersøgt. Her undersøgte man otte forskellige grupper af farmakologisk profylakse kombineret med mekanisk profylakse: UFH, aspirin, LMH dextran eller warfarin kombineret med enten GCS eller IPC. 328 patienter med enten abdominal-, karkirurgiske- eller gynækologiske

operationer blev inkluderet. DVT incidensen i kontrolgruppen var her 26,6% mod en samlet incidens i behandlingsgruppe på 1,5% (4/272, $p < 0,01$). Ingen fik dog diagnosticeret DVT efter gynækologiske indgreb.

Det eneste studie, som udelukkende inkluderede gynækologiske operationer, var et kinesisk multicenter RCT studie fra 2018 (4). I alt blev 625 kvinder inkluderet (forskellige gynækologiske indgreb på både benigne såvel som maligne indikationer) mhp. at vurdere effekten af forskellige kombinationer af VTE-profylakse. Kvinderne blev VTE risikostratificeret; patienter med lav VTE-risiko blev ekskluderet, og de øvrige patienter blev inddelt i tre grupper: middel risiko, høj risiko og meget høj risiko. Interventionen i de fire grupper var henholdsvis GCS ($n=159$), GCS + LMH ($n=157$), GCS + IPC ($n=153$) og GCS + LMH + IPC ($n=156$). Større blødning, defineret som betydende eller livstruende blødning, var sekundært outcome. Screening for VTE blev foretaget præoperativt og 3-5 dage postoperativt ved doppler-UL og blodprøver. Ved fund eller mistanke om VTE fik kvinderne foretaget venografi samt CT-pulmonal angiografi. Studiet fandt, at den samlede DVT incidens var 5,1% ($n=32$) med højest incidens i gruppen, der kun fik GCS som profylakse (8,8%; $n=14$). Laveste incidens fandtes i gruppen med kombinationen GCS + IPC + LMH på 2,6% ($n=4$) med signifikant forskel på de to grupper. Desuden fandtes en signifikant lavere incidens af DVT blandt LMH-grupperne sammenlignet med patienter, der ikke fik LMH ($p < 0,05$). Blandt de forskellige risikogrupper fandt studiet den laveste DVT incidens i gruppen med middel risiko (2,2%; $n=9$), efterfulgt af 5,3% i gruppen med høj risiko ($n=7$) og 19,8% ($n=16$) i gruppen med meget høj risiko. 71,9% af alle DVT'er blev påvist i grupperne med høj eller meget høj risiko. Studiet fandt ingen tilfælde af større blødninger, men fandt signifikant flere tilfælde med mindre blødning i LMH-grupperne ($p < 0,01$).

To retrospektive studier (5, 6) undersøgte incidensen af VTE efter gynækologisk kirurgi, samt risikofaktorer for VTE efter hysterektomi, og fandt en samlet risiko for postoperativ VTE på henholdsvis 0,5%, og 0,2% ved benign kirurgi og 1,1% ved indgreb pga. cancer. Begge studier fandt høj VTE incidens blandt kvinder, der modtog medicinsk eller kombinationsprofylakse enten præ- eller postoperativt. Dette vurderes at være et udtryk for, at de kvinder, der efter gængse retningslinjer blev vurderet som værende i moderat eller høj risiko for VTE, var de patienter som også rent faktisk modtog medicinsk eller kombinations VTE-profylakse. I begge studier fandt man samtidig, at postoperativ VTE var associeret med højt BMI, laparotomi, lang operationstid og cancer.



Resume af evidens

Evidensgrad

Kombinationen af farmakologisk og mekanisk tromboseprofylakse nedsætter risikoen for dyb venøs trombose postoperativt i forhold til mekanisk tromboseprofylakse alene.	1b
Kombinationen af farmakologisk og mekanisk tromboseprofylakse nedsætter risikoen for lungeemboli i forhold til medicinsk tromboseprofylakse alene.	2b
Kombinationen af farmakologisk og mekanisk tromboseprofylakse øger risikoen for blødningskomplikationer i forhold til mekanisk tromboseprofylakse alene.	1b

Kliniske rekommandationer

Styrke

Kvinder med moderat eller høj risiko for venøs tromboemboli anbefales en kombination af farmakologisk og mekanisk tromboseprofylakse postoperativt.	B
Kombination af mekanisk og farmakologisk tromboseprofylakse nedsætter risikoen for venøs tromboemboli sammenholdt med mekanisk tromboseprofylakse alene, men behovet for profylakse skal altid opvejes overfor den individuelle venøse tromboemboli-risiko pga. risiko for komplikationer (se Appendiks 2).	A
Individuel risikostratificering, hvor risikofaktorer inklusiv kirurgitype og operationstid tages i betragtning, bør afgøre behovet for evt. kombinations-tromboseprofylaktiske tiltag (se Appendiks 2).	A

Referencer

- 1) Kakkos SK, Caprini JA, Geroulakos G, Nicolaides AN, Stansby G, Reddy DJ, Ntouvas I. Combined intermittent pneumatic leg compression and pharmacological prophylaxis for prevention of venous thromboembolism. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 9. Art. No.: CD005258.).
- 2) Turpie AG, Bauer KA, Caprini JA et al. Fondaparinux combined with intermittent pneumatic compression vs. intermittent pneumatic compression alone for prevention of venous thromboembolism after abdominal surgery: a randomized, double-blind comparison. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2007 Sep;5(9):1854-61.
- 3) Borow M, Goldson HJ. Prevention of postoperative deep venous thrombosis and pulmonary emboli with combined modalities. *The American surgeon*. 1983 Nov;49(11):599-605.



4) Sang CQ, Zhao N, Zhang J, Wang SZ, Guo SL, Li SH, Jiang Y, Li B, Wang JL, Song L, Zhai JJ. Different combination strategies for prophylaxis of venous thromboembolism in patients: A prospective multicenter randomized controlled study. *Scientific reports*. 2018 May 29;8(1):1-0.

5) Jorgensen EM, Li A, Modest AM, Leung K, Simas TA, Hur HC. Incidence of Venous Thromboembolism After Different Modes of Gynecologic Surgery. *Obstetrics & Gynecology*. 2018 Nov 1;132(5):1275-84.

6) Swenson CW, Berger MB, Kamdar NS, Campbell Jr DA, Morgan DM. Risk factors for venous thromboembolism after hysterectomy. *Obstetrics and gynecology*. 2015 May;125(5):1139.

Kodning

Dyb flebitis i underekstremitet DI801-DI803xx

Lungeemboli DI26-DI26xx

Postoperativ dyb venetrombose DT817C

Postoperativ lungeemboli DT817D

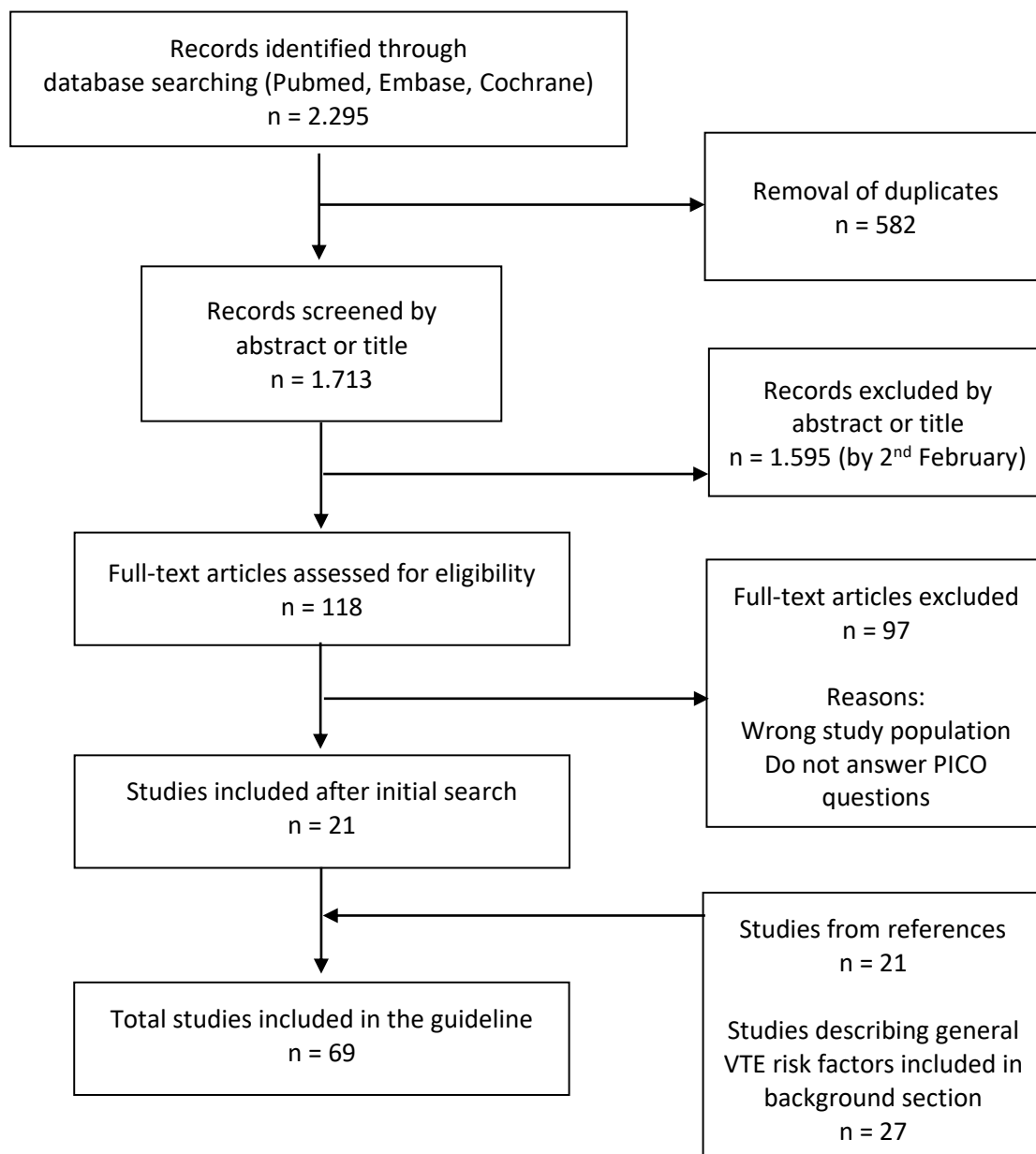
Peroperativ blødning DVRK01 + tal (bidiagnose + tillægskode for tal)

Postoperativ heparin behandling BOHA03C (procedurekode)



Appendiks 1

Flowchart over litteratursøgningerne



Appendiks 2

Forslag til tromboseprofylakse ved benign gynækologisk kirurgi

Risiko ud fra kirurgiform	Patientrisiko	
	Lav	Høj
	Ingen risikofaktorer	≥ én af nedenstående risikofaktorer <ul style="list-style-type: none"> • BMI > 35 kg/m² • Tidligere VTE • > 60 år • Alvorlig trombofili*
Lav Ambulant kirurgi eller Minimal invasiv kirurgi < 1time uden indlæggelse	Ingen tromboseprofylakse	Overvej TED-strømper og overvej LMH <i>Varighed</i> - TED-strømper fra OP start - LMH 2-8 timer postoperativ - Samlet indtil mobilisering
Moderat Minimal invasiv kirurgi < 1time med indlæggelse eller Minimal invasiv kirurgi > 1time uden indlæggelse	TED-strømper/IPC + lav profylaksedosis <i>Varighed</i> - TED-strømper/IPC fra OP start - LMH 2-8 timer postoperativ - Samlet indtil mobilisering	TED-strømper/IPC + høj profylaksedosis IPC hvis LMH er kontraindiceret, eller høj blødningsrisiko <i>Varighed</i> - TED-strømper/IPC fra OP start - LMH 2-8 timer postoperativ - Samlet indtil mobilisering eller 3 dage postoperativt (afhængig af antal risikofaktorer)
Høj Åben kirurgi eller Minimal invasiv kirurgi > 1time med indlæggelse	TED-strømper/IPC + høj profylaksedosis IPC hvis LMH er kontraindiceret, eller høj blødningsrisiko <i>Varighed</i> - TED-strømper/IPC fra OP start - LMH 2-8 timer postoperativ - Samlet indtil mobilisering eller 3 dage postoperativt (afhængig af andre risikofaktorer, se nedenfor)	TED-strømper/IPC + høj profylaksedosis IPC hvis LMH er kontraindiceret, eller høj blødningsrisiko <i>Varighed</i> - TED-strømper/IPC fra OP start - LMH 2-8 timer postoperativ - I alt 5 dage postoperativt (uafhængig af mobilisering)

*Antitrombin-, protein S- eller C-mangel, homozygot for faktor V Leiden eller protrombinvariant, lupus antikoagulans

IPC: Intermittent pneumatic compression; LMH: Lavmolekylært heparin; t: time (knivtid);
 TED: Trombo-embolic-deterrent; VTE: Venøs tromboemboli

Lav profylaksedosis:

Fragmin[®] 2.500 IE x 1 dgl
 Innohep[®] 3.500 IE x 1 dgl
 Klexane[®] 20 mg x 1 dgl

Høj profylaksedosis:

Fragmin[®] 5.000 IE x 1 dgl
 Innohep[®] 4.500 IE x 1 dgl
 Klexane[®] 40 mg x 1 dgl

Andre risikofaktorer kan påvirke den samlede tromboserisiko, og dermed give indikation for opstart eller intensivering af tromboseprofylakse, f.eks. familiær disponering til VTE, østrogen behandling, co-mobiditet, aktuel infektion (herunder COVID-19), rygning, varicer på underekstremiteter og immobiliseringsgrad.



Appendiks 3

Forslag til tromboseprofylakse ved benign gynækologisk kirurgi

Risiko ud fra kirurgiform	Patientrisiko	
	Lav	Høj
Ingen risikofaktorer	Ingen risikofaktorer	≥ én af nedenstående risikofaktorer <ul style="list-style-type: none"> BMI > 35 kg/m² Tidligere VTE > 60 år Alvorlig trombofil[*]
Lav Ambulant kirurgi eller Minimal invasiv kirurgi < 1 time uden indlæggelse	Ingen tromboseprofylakse	Overvej TED-strømper og overvej LMH <i>Varighed</i> - TED-strømper fra OP start - LMH 2-8 timer postoperativ - Samlet indtil mobilisering
Moderat Minimal invasiv kirurgi < 1 time med indlæggelse eller Minimal invasiv kirurgi > 1 time uden indlæggelse	TED-strømper/IPC + lav profylaksedosis <i>Varighed</i> - TED-strømper/IPC fra OP start - LMH 2-8 timer postoperativ - Samlet indtil mobilisering	TED-strømper/IPC + høj profylaksedosis IPC hvis LMH er kontraindiceret, eller høj blødningsrisiko <i>Varighed</i> - TED-strømper/IPC fra OP start - LMH 2-8 timer postoperativ - Samlet indtil mobilisering eller 3 dage postoperativt (afhængig af antal risikofaktorer)
Høj Åben kirurgi eller Minimal invasiv kirurgi > 1 time med indlæggelse	TED-strømper/IPC + høj profylaksedosis IPC hvis LMH er kontraindiceret, eller høj blødningsrisiko <i>Varighed</i> - TED-strømper/IPC fra OP start - LMH 2-8 timer postoperativ - Samlet indtil mobilisering eller 3 dage postoperativt (afhængig af andre risikofaktorer, se nedenfor)	TED-strømper/IPC + høj profylaksedosis IPC hvis LMH er kontraindiceret, eller høj blødningsrisiko <i>Varighed</i> - TED-strømper/IPC fra OP start - LMH 2-8 timer postoperativ - I alt 5 dage postoperativt (uafhængig af mobilisering)

^{*} Antitrombin, protein S- eller C-mangel, ~~højt blodtryk~~ for faktor V Leiden eller ~~proteintab~~, lupus ~~antiphospholipid~~.
 IPC: Intermitterent pneumatis kompression; LMH: Lavmolekylært heparin; t: time (knivtid);
 TED: ~~Tromboemboliske dækkere~~; VTE: Venøs tromboemboli.

Lav profylaksedosis:
 Fragmin® 2.500 IE x 1 dg,
 Innohep® 3.500 IE x 1 dg,
 Klesane® 20 mg x 1 dg

Høj profylaksedosis:
 Fragmin® 5.000 IE x 1 dg,
 Innohep® 4.500 IE x 1 dg,
 Klesane® 40 mg x 1 dg

Andre risikofaktorer kan påvirke den samlede tromboserisiko, og dermed give indikation for opstart eller intensivering af tromboseprofylakse, f.eks. familiær disponering til VTE, østrogen behandling, ~~co-morbiditet~~, akuel infektion (herunder COVID-19), rygning, ~~varicer~~ på underekstremiteter og immobiliseringsgrad.

Patientrelaterede risikofaktorer for venøs tromboemboli

TEMPORÆRE RISIKOFAKTORER	PERMANENTE RISIKOFAKTORER
Let øget risiko	
Østrogenholdige præparater Immobilisering Centralt venekateter Varicer på underekstremiteter Parese af underekstremitet(er) Graviditet Rygning	Faktor V Leiden, heterozygot Protrombin variant, heterozygot Alder > 45 år Familiær venøs trombose hos førstegradsslægtninge
Moderat øget risiko	
Systemisk inflammation Cancer Overvægt (BMI > 35 kg/m ²)	Protrombin variant, homozygot Tilstedeværelse af antifosfolipidantistoffer Alder > 60 år
Høj risiko	
Større traume Større kirurgi Nefrotisk syndrom	Faktor V Leiden, homozygot Antitrombinmangel Protein C- eller S-mangel Antifosfolipidsyndrom Tidligere venøs tromboemboli Paroksyttisk nocturn hæmoglobinuri

