

### VENÖZ TROMBOEMBOLİZM PROFİLAKSİSİ

Venöz tromboembolizm, hastanede yatan hastalarda en sık rastlanan ve buna karşılık önlenebilir bir ölüm nedenidir (1-4). Derin ven trombozu insidansı kadın ve erkekte benzer olup tüm yaş grupları içinde sıklığı 160/100000'dir. Hospitalizasyon ve cerrahi işlem DVT oluşumunda temel predispozan faktör olarak rol oynar.

Venöz tromboembolizm, hastane ölümlerinin yaklaşık %10'undan sorumludur (5-8). Ölen hastaların %25'i cerrahi kliniklerinde, %75'i dahili kliniklerde yatmakta olan hastalardır. Tromboprofilaksinin amacı riskli hastalarda henüz DVT oluşmadan, DVT ve PTE tehdidinin önlenmesidir. Buna "primer profilaksi" adı verilmektedir. Primer profilaksi hastalıktan korunmada en etkin yoldur. Buna karşın, hem cerrahi hem de medikal hastalarda çoğu kez ihmal edilir ya da doğru uygulanmaz.

### MEDİKAL HASTALARDA VTE PROFİLAKSİSİ

Medikal hastalarda VTE profilaksisi, bugün için hastalığın önlenmesinde en etkili ve güvenli yöntemdir (9). Bu olgularda koruyucu tedavi yapılmadığı durumlarda, hastanede DVT oluşma riski %10-40'dır (10,11). Hastaların %84'ünde birden fazla risk birlikte bulunmaktadır (12-15). Bu hastalarda profilaksi kararını; yatış nedeni olan hastalıklar, eşlik eden diğer hastalıklar (medikal risk faktörleri) ve kolaylaştırıcı ek risk faktörlerinin (yaş, obezite, immobilizasyon gibi) varlığı belirler.

#### Akut klinik risk faktörleri

Birçok çalışma ve meta-analiz bazı hastalıkların VTE riski oluşturduğunu göstermiştir (Tablo 1). Bu hastalıklar nedeniyle hastanede yatmakta olan ve öncelikle 40 yaş üzerindeki olmak üzere tüm hastalar profilaksi açısından değerlendirilmelidir.

Miyokard infarktüsü, kalp yetersizliği gibi önemli akut kardiyak hastalıklar nedeniyle yatmakta olan hastalarda rutin olarak tromboprofilaksi önerilir (10,29,30).

Aktif kanser hastalarında, VTE sık rastlanan ve ikinci ölüm nedeni olan bir komplikasyondur (31,32). Venöz tromboembolizm riski kanser tipine göre değişir. Akciğer, prostat, over, beyin ve pankreas gibi bazı kanser tiplerinde ve metastatik kanserlerde VTE riski daha yüksektir (33). Kanser ameliyatlarında risk, kanser dışı ameliyatlara göre iki kat fazladır (34). Yatağa bağımlı olan olgularda kemoterapi ve radyoterapi uygulanması riski daha da artırır (35-37). Kemoterapi ve radyoterapi yatağa bağımlı olmayan kanser hastalarında riski artırmakla birlikte, bu hastalarda rutin profilaksinin yararını gösteren bir kanıt yoktur (5). Tekrarlayan ve idiyopatik VTE ile malign hastalıklar arasında güçlü bir bağlantı vardır (31,38-40). Sonuç olarak tüm kanser hastaları, kolaylaştırıcı ek riskler de göz önüne alınarak VTE profilaksisi açısından değerlendirilmelidir.

**Tablo 1.** Medikal hastalarda klinik risk faktörleri ve VTE sıklığı

| Risk faktörü                                     | VTE sıklığı (%) |
|--|-----------------|
| <b>Kalp hastalıkları</b>                         |                 |
| Miyokard infarktüsü <sup>(16-18)</sup>           | 17-34           |
| Kalp yetersizliği <sup>(19,20)</sup>             | 26              |
| <b>Aktif kanser</b> <sup>(21-23)</sup>           | 60              |
| <b>Akut Solunum Hastalıkları</b> <sup>(24)</sup> | 8-25            |
| KOAH <sup>(25,26)</sup>                          | 0-29            |
| Solunum yetersizliği <sup>(27)</sup>             | 25              |
| <b>İnme</b> <sup>(28)</sup>                      | 55              |
| <b>Spinal yaralanmalar</b> <sup>(5,10)</sup>     | 67-100          |

lidir. Kanser hastalarında uzun süreli takılan santral venöz kateter nedeniyle rutin profilaksi gerekmez.

Akut solunumsal hastalıklar nedeniyle hastanede yatmakta olan hastalarda bildirilen VTE prevalansı %8-25 arasında olup, immobilizasyon ve diğer kolaylaştırıcı risk faktörlerinin varlığında profilaksi düşünülmelidir (24). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) VTE ile en sık birlikte görülen solunumsal hastalıklardan birisidir (41). GOLD (Kronik obstrüktif akciğer hastalığına karşı küresel girişim) kılavuzunda; immobil, polisitemik, dehidrate olan KOAH hastalarına geçirilmiş VTE öyküsü olsun veya olmasın profilaksi önerilmektedir (42).

Yoğun bakım hastalarında DVT insidansı %25 kadardır (27). Sonuç olarak kontrindikasyonlar göz önünde bulundurularak, akut alevlenme nedeniyle hastaneye yatırılan ağır KOAH hastalarına ve yoğun bakım ünitesinde yatmakta olan tüm olgulara profilaksi yapılmalıdır (5).

İnmeli hastalarda DVT prevalansı %55, VTE prevalansı ise %70'lere yaklaşır (28). İnme sonucu hemipleji olan hastaların %1-2'si fatal PTE nedeniyle kaybedilir (43). Antikoagülasyon için kontrindikasyon yoksa VTE profilaksisi yapılmalıdır (10,29,38).

İnflamatuar barsak hastalıkları, romatizmal hastalıklar ve akut infeksiyonlar nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda VTE insidansı artar (30, 44-47). Bu hastalar kolaylaştırıcı risk faktörleri varsa VTE koruyucu tedavisi açısından değerlendirilmelidir.

#### Kolaylaştırıcı ek risk faktörleri

VTE insidansını arttıran önemli ek riskler Tablo 2'de gösterilmiştir. Bilinen riskleri (geçirilmiş VTE, obezite, trombofililer gibi) olanlarda yatağa bağımlılık ya da uzun yolculuk sırasında (>4 saat) profilaksi uygulanmalıdır. Risk taşıyanlara, yolculuğa çıkmadan dizaltı basıncı çoraplar önerilebilir ya da tek doz DMAH yapılmalıdır. Sekiz saatten uzun yolculuk yapacak olan herkes için genel öneriler; bol su içilmesi, alt ekstremiteler ve ayak bileklerini sıkmayacak çorap ve giysilerin tercih edilmesi, bacak kaslarının çalıştırılmasıdır.

Oral kontraseptif, statin, antipsikotik ilaç kullanımı, erkek cinsiyet ve sigara alışkanlığının VTE riskini artırdığını gösteren çalışmalar olmakla birlikte (58), bu risklerin tek başlarına varlığında profilaksi gerektiğine ilişkin yeterli kanıt yoktur.

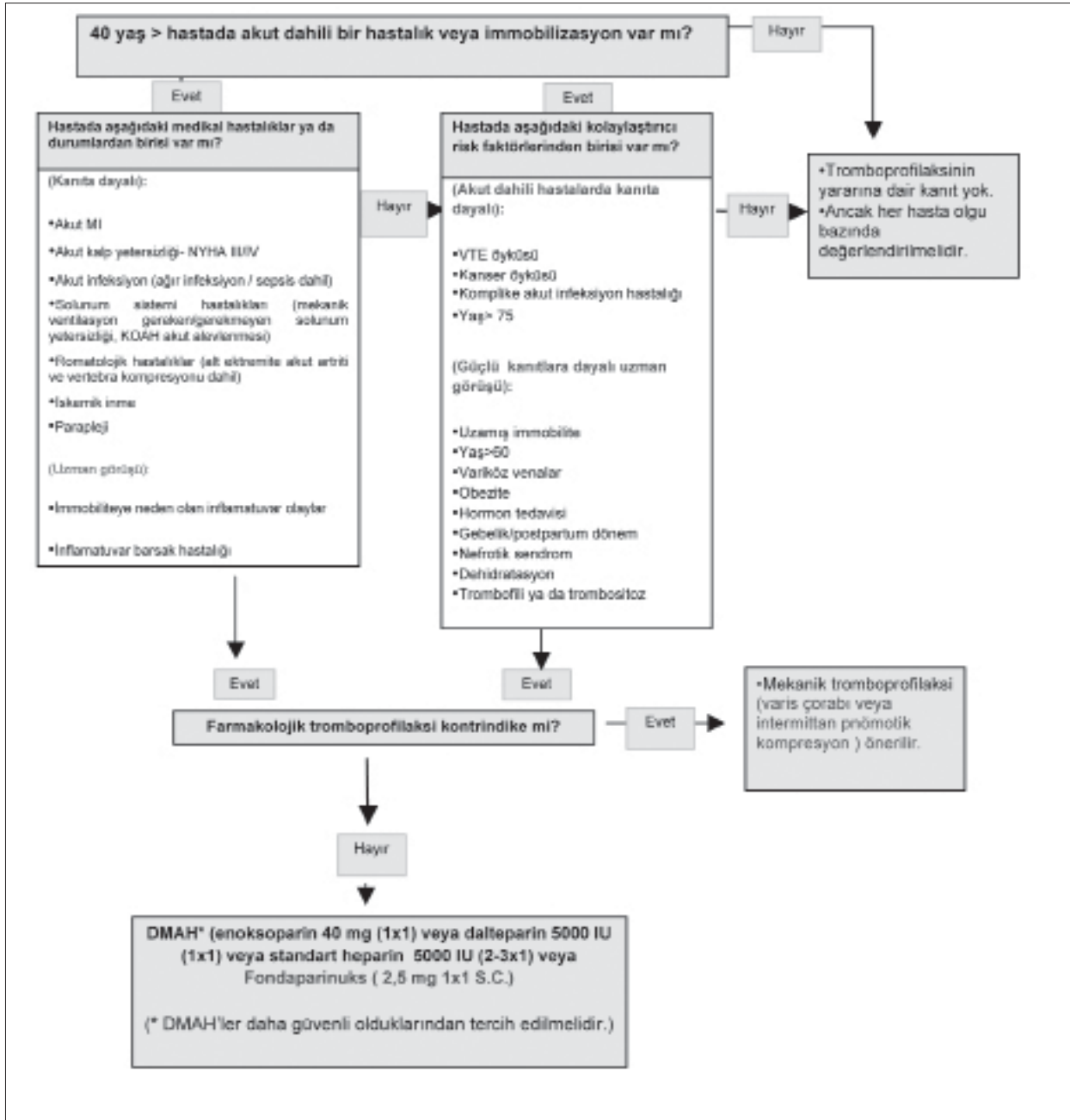
#### Medikal hastalarda profilaktik tedavi

Hastanede yatmakta olan 40 yaş üzerinde olanlar başta olmak üzere tüm medikal hastalar tromboprofilaksi açısından değerlendirilmeli ve gerekli olanlara koruyucu

**Tablo 2.** Medikal hastalarda VTE gelişimini kolaylaştırıcı risk faktörleri (48-57)

#### Risk faktörü

- İleri yaş (>60 yaş)<sup>(48-50)</sup>
- Geçirilmiş VTE öyküsü<sup>(49,51-53)</sup>
- Malign hastalık öyküsü<sup>(48,51,53)</sup>
- Obezite<sup>(35,48,54-57)</sup>
- Uzamış yatak istirahati
- Trombofililer (Doğumsal ve edinsel)
- Variköz venler, venöz yetersizlik
- Hormon replasman tedavisi



Şekil 1. Medikal hastalarda profilaksi akım şeması (73)

Cohen AT, et al. Thromb Haemost 2005; 94: 750-9'den uyarlanmıştır\*

cu tedavi verilmelidir. Medikal hastalarda profilaksi yaklaşımı için önerilen akış şeması Şekil 1'de gösterilmiştir.

Koruyucu tedavide ülkemizde kullanılacak farmakolojik yöntemler; fraksiyone olmamış heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin, fondaparinux ve warfarindir (Tablo 3). Farmakolojik profilaksi VTE'yi %48-62 oranında önlemektedir (59-67).

#### Profilaktik tedavi için genel öneriler:

- Düşük molekül ağırlıklı heparin ve düşük doz UFH eşit etkiye sahiptir (68,69). DMAH'ler, yan etki profili ve kullanım kolaylığı açısından daha avantajlıdır (70, 60,61).
- VTE profilaksisinde aspirinin yeri yoktur.
- Profilaksi dozları belirlenirken böbrek fonksiyonları dikkate alınmalıdır. Özellikle yaşlı hastalarda ve kanama riski yüksek hastalarda bu konuda özen gösterilmelidir.

• Profilaksi uygulanan hastalarda spinal ya da epidural anestezi yapılacaksa dikkatli olmak gerekir.

• Tedavi süresi konusunda yeterli veri yoktur. Ancak bu süre en az ondört gün olmalıdır (60,61).

Tedavi süresi riskin devamlılığına göre daha da uzun olabilir (71).

• Profilaksi, kanama riskini artırmaksızın VTE riskini %48-63 oranında azaltır.

• Mekanik koruyucu tedavi yöntemleri kanama riski yüksek hastalara önerilir veya antikoagülan tedavinin yanı sıra verilebilir.

#### Düşük doz fraksiyone olmamış heparin (UFH)

Venöz tromboembolizm koruyucu tedavisinde ilk kullanılan ilaç UFH'dir. Fraksiyone olmamış heparinler plaseboya göre DVT ve PTE oluşma riskini sırasıyla %56 ve

%58 oranında azaltılmaktadır (68). DMAH'lerle kıyaslandığında VTE insidansı ve mortalitesi üzerine etkileri eşittir. Günde 2-3 kez 5000 IU subkutan olarak uygulanır (72). Yüksek riskli hastalarda günde üç kez 5000 IU olarak kullanılmalıdır. Uygulama biçimi ve medikal hastalarda profilaktik etkileri konusunda kanıtların daha az olması dezavantajlarıdır. Bu nedenle medikal hastaların profilaksisinde daha az sıklıkta kullanılmakta ve kılavuzlar tarafından daha az önerilmektedir (59).

#### Düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH)

Medikal hastaların VTE profilaksisi için rutin olarak önerilen ilaçlar DMAH'lerdir. Heparinlerin koruyucu tedavi dozları Tablo 3'de verilmiştir (27,60-61).

**Tablo 3.** Medikal hastalarda VTE profilaksisinde kullanılan ilaçlar ve dozları

| İlaçlar                          | Doz                       |
|----------------------------------|---------------------------|
| Fraksiyone olmamış heparin (UFH) | 5000 IU 2-3* doz/gün S.C. |
| Enoksoparine                     | 40 mg/gün S.C.            |
| Dalteparin                       | 5000 IU/gün S.C.          |
| Nadroparin                       | 3400 IU/gün S.C.          |
| Fondaparinux                     | 2.5 mg/gün S.C.           |

\*Riski yüksek hastalarda günde üç doz (ağır medikal hastalık ve trombofilik öyküsü, alt ekstremitte paralizisi gibi)

#### Fondaparinux

Medikal hastaların VTE profilaksisinde, faktör Xa inhibitörü olan fondaparinux yeni bir tedavi seçeneğidir. Akut kalp ve solunum hastalıkları, infeksiyon ve inflamatuvar barsak hastalıkları nedeniyle yatmakta olan hastalarda fondaparinux günde 2,5 mg S.C. olarak uygulanmalıdır (62).

#### Mekanik yöntemler

Mekanik yöntemler olarak intermittan pnömatik kompresyon (İPK) ve elastik çoraplar kullanılabilir. Ancak medikal hastalarda mekanik yöntemlerin tek başlarına etkili oldukları konusunda yeterli kanıt yoktur. Bu nedenle medikal hastalarda rutin kullanımları önerilmemektedir (5,27,59).

Mekanik koruyucu tedavi yöntemleri; antikoagülan tedavinin kontraindike olduğu hallerde ve kanama riski yüksek hastalara kullanılmalıdır. Koruyucu etkiyi artırmak amacıyla antikoagülan tedaviye ek olarak da uygulanabilir. Pnömatik kompresyonun hastayı hareketsiz kılması paradoks olarak VTE riskini artırabilir. Elastik çorapların ise hastanın konforunu bozması ve sürekli kullanılmaları gerektiğinden hastanın tedaviye uyumunu olumsuz etkiler. Bu nedenle hastaların eğitilmesi ve uyumun izlenmesi gerekir.

#### Tedavi süresi

Mevcut kanıtlar en az 14 gün koruyucu tedavi önermektedir (60,61). Ancak iki haftalık profilaksinin yeterli olup olmadığı tartışma konusudur. Risk devam ettiği sürece tedavi uzatılabilir.

#### CERRAHİ HASTALARINDA VTE PROFİLAKSİSİ

Cerrahi hastalarda yaş, obezite, malignite, geçirilmiş VTE öyküsü, variköz venler, trombofilik bozukluklar VTE

riskini artırmakta olup yapılan operasyon tipi ve süresi, anestezi yöntemi, immobilizasyon, dehidratasyon ve sepsis de DVT gelişiminde etkili risk faktörleridir (74). Derin ven trombozu sonrası obstrüksiyon ve venöz reflüye bağlı olarak post-trombotik sendrom tablosu sıklıkla (%25-65) gelişebilmektedir. Günümüzde cerrahi uygulanan olgularda; erken mobilizasyon, gelişmiş perioperatif bakım, tromboprolifaksinin uygulanması ile DVT komplikasyonlarının gelişim riski azaltılabilmektedir. Hastanede yatan ve profilaksi uygulanmayan olgularda DVT görülme sıklığı Tablo 4'te belirtilmiştir (74).

Cerrahi olgular arasında DVT gelişim insidansı risk sınıflamasına göre dört grup tanımlanmıştır. Her bir gruptaki olgular için DVT önleme stratejileri geliştirilmiştir. Bu gruplar ve her gruba uygun profilaksi önerileri Tablo 5'te özetlenmiştir (74-76). Düşük doz, fraksiyone olmamış heparin ve DMAH ile cerrahi olgularda yapılan profilaksi, DVT gelişimini %68-76 oranında azaltılmaktadır (77).

#### Profilaksi yöntemleri

Düşük doz standart heparin (UFH) (2-3 x 5000 IU) ve düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH) (enoksoparin 40 mg/gün, dalteparin 5000 IU/gün, nadroparin 3400 IU/gün), DVT insidansını azaltmada eşit derecede etkin tedaviler olup, %68-76 risk azalması sağlarlar (77). Düşük molekül ağırlıklı heparin ile daha az yara hematomu ve majör kanama komplikasyonu bildirilmektedir. Ortopedik olgularda yeni antikoagülanlardan fondaparinux (2.5 mg/gün S.C.) profilakside DMAH kadar etkindir. Aspirin kullanımının cerrahi olgularda da profilakside yeri yoktur (74).

Mekanik yöntemlerden, intermittan pnömatik kompresyon (İPK) cihazları her dakikada 10 saniye süreli 35-40 mmHg eksternal ritmik kompresyon sağlayarak etki gösterir (78). Elastik kompresyon bandajı veya İPK; antikoagülanların kontraindike oldukları orta riskli hastalarda tek başına kullanıldıklarında da etkilidirler. Ayrıca yüksek riskli hastaları korumada antikoagülanlarla birlikte kullanıldıklarında daha etkili olmaktadır.

Diz uzunluğunda bandajlar baldır uzunluğundaki bandajlara göre eşit ölçüde etkili, daha ucuz, hasta uyumu açısından daha iyidir. Elastik kompresyon bandajı ya da çorabı asemptomatik DVT gelişimini %50-60, İPK ise %69 oranında azaltır. Ancak bu yöntemlerin tek başına PTE profilaksisinde etkinlikleri daha azdır (77). İntermittan pnömatik kompresyon veya elastik kompresyon çoraplarının kullanılmadığı veya antikoagülanların kontraindike olduğu, çok yüksek riskli olgularda "vena kava inferior filtreleri" kullanılabilir. Yüksek riskli cerrahi olgularda tek ajanla profilaksi yerine, günümüzde optimum profilaksi-

**Tablo 4.** Profilaksi uygulanmayan cerrahi olgularda DVT gelişim sıklığı

| Olgu grubu                  | DVT sıklığı % |
|-----------------------------|---------------|
| • Genel cerrahi             | 15-40         |
| • Majör jinekolojik cerrahi | 15-40         |
| • Majör ürolojik cerrahi    | 15-40         |
| • Nöroşirürjik cerrahi      | 15-40         |
| • Major ortopedik cerrahi   | 40-60         |
| • Major travma              | 40-80         |
| • Spinal kord yaralanması   | 60-80         |
| • Yoğun bakım hastaları     | 10-80         |

**Tablo 5.** Cerrahi olgularda DVT riski ve profilaksi önerileri

| Risk Düzeyi   | Profilaksi uygulanmadığında DVT riski (%) | Profilaksi önerileri   |
|---|---|--|
| <b>Düşük risk</b><br>• Ek risk faktörü* olmayan <40 yaş olguda minör cerrahi  | <10                                       | • Tromboprofilaksiye gerek yok.<br>• Erken ve etkin mobilizasyon önerilir.   |
| <b>Orta risk</b><br>• Ek risk faktörü olan olguda minör cerrahi<br>• Ek risk faktörü olmayan 40-60 yaş olguda cerrahi<br>• Orta riskli olguda kanama riski yüksek ise   | 10-20                                     | • DMAH (1x1), UFH (2-3x1) veya fondaparinuks<br>• Mekanik tromboprofilaksi**   |
| <b>Yüksek risk</b><br>• >60 yaş olguda cerrahi<br>• Ek risk faktörü olan 40-60 yaş olguda cerrahi<br>• Yüksek riskli olguda kanama riski yüksek ise   | 20-40                                     | • DMAH (1x1), UFH (2-3x1) veya fondaparinuks<br>• Mekanik tromboprofilaksi**   |
| <b>Çok yüksek risk</b><br>• Multiple risk faktörü varlığında cerrahi, diz veya kalça artroplastisi, kalça kırığı cerrahisi, major travma, spinal kord yaralanması<br>• Çok yüksek riskli olguda kanama riski yüksek ise | 40-80                                     | • DMAH (1x1), fondaparinuks, oral vitamin K antagonistleri (INR 2-3) veya<br>• Mekanik tromboprofilaksi + DMAH/UFH<br>• Mekanik tromboprofilaksi** |

\*Ek risk faktörleri: Geçirilmiş VTE, malignite varlığı, moleküler hiperkoagülabilité

\*\*Mekanik tromboprofilaksi yöntemleri: İntermittan pnömatik kompresyon, elastik kompresyon bandajı veya çorabıdır. Yüksek kanama riski azaldığında anti-koagülan profilaksiye geçiş düşünülmelidir

nin elastik kompresyon bandajı/İPK ve DMAH gibi kombinasyonlar ile elde edilmesi önerilir (76-78).

### Profilaksi süresi

Cerrahi olgularda profilaktik tedavi, en az hastanede yatış süresi kadar olmalıdır (7-10 gün). Ancak çok yüksek risk grubundaki olgularda taburculuktan sonra 35 güne kadar; genel ve jinekolojik cerrahi uygulananlarda önceden VTE öyküsü, malignite varlığı gibi risk faktörlerinin eşlik ettiği olgularda ise taburculuktan sonra 28 güne kadar profilaksinin uzatılması önerilir (2,5,74,77).

### KAYNAKLAR

- Lindbald B, Stemby NH, Berquist D. Incidence of VTE verified by necropsy over 30 years. *BMJ* 1991; 302: 709-11.
- Sandler DA, Martin JF. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients. *J R Soc Med* 1989; 82: 203-5.
- Cohen AT, Edmondson RA, Phillips MJ, et al. The changing patterns of VTE disease. *Haemostasis* 1996; 26: 65-71.
- Cohen A, et al ENDORSE Study. *Lancet* 2008; 371:387-94.
- Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of VTE. *Chest* 2004; 126: 338S-408S.
- Goldhaber SZ, et al. Framingham Study. *Am J Med* 1983; 74: 1923-8.
- Lindblad B, Eriksson A. Autopsy verified PE in surgical department: analysis if period from 1951 to 1968. *Br J Surg* 1991; 78: 849-52.
- Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute PE among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995; 108: 978-81.
- Sperry KL, Key CR, Anderson RE. Toward the population-based assessment of death due to pulmonary embolism in New Mexico. *Hum Pathol* 1990; 21: 159-65.
- Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, et al. Prevention of VTE. *Chest* 2001; 119: 132S-175S.
- Anderson FA. Worcester Study. *Arch Intern Med* 1991; 151:933-8
- Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). The PIOPED Investigators. *JAMA* 1990; 263:2753-9.
- Anderson FA, Wheeler HB. The prevalence of risk factors for VTE among hospitalized patients. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1660-4.
- Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, et al. relative impact of risk factors for DVT and PE: a population based study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1245-8.
- Anderson FA, Spencer FA. Risk factors for VTE *Circulation* 2003; 107 (23 suppl 1): I6-9.
- Emerson PA, Marks P, et al. Preventing VTE after MI: effect of low-dose heparin or smoking. *BMJ* 1977; 1: 18-20.
- Handley AJ. Low dose heparin after MI. *Lancet* 1972; 2: 623-4.
- Warlow C, Beattie AG, Kenmure AC, et al. A double-blind trial of low doses of subcutaneous heparin in the prevention of deep-vein thrombosis after MI. *Lancet* 1973; 2: 934-6.
- Belch JJ, Lowe GD, Ward AG, et al. Prevention of DVT in medical patients by low dose heparin. *Scott Med J* 1981; 26: 115-7.
- Kierkegaard A, Norgren L, Olsson CG, et al. Incidence of DVT in bedridden non-surgical patients. *Acta Med Scand* 1987; 222: 409-14.
- Marras LC, Geerts WH, Perry JR. The risk of VTE is increased throughout the course of malignant glioma: evidence based review. *Cancer* 2000; 89: 640-6.
- Southerland DE, Weits IC, Liebman HA. Thromboembolic complications of cancer. *Am J Hematol* 2003; 72: 43-52.
- Otten HM, Prins MH, Smorenburg SM, Hutten BA. Risk assessment and prophylaxis of VTE in non-surgical patients: cancer as a risk factor. *Haemostasis* 2000; 30 (suppl 2): 72-6.

24. Fraisse F, Holzapfel L, Couland JM, et al. Nadroparine in the prevention of deep vein thrombosis in acute decompensated COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1109-14.
25. Curkendall SM, DeLuise C, Jones JK et al. Cardiovascular disease in patients with COPD, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Ann Epidemiol* 2006; 16: 63-70.
26. Mispelaere D, Glerant JC, Audebert M, et al. Pulmonary embolism and sibilant types of COPD decompensations. *Rev Mal Respir* 2002; 19: 415-23.
27. Nicolaides AN, et al. International Consensus Statement Guidelines compiled in accordance with the scientific evidence. *Int Angiol* 2006; 25: 101-61.
28. McCarty ST, Turner JJ, Robertson D, et al. Low dose heparin as a prophylaxis against deep-vein thrombosis after acute stroke. *Lancet* 1977; 2: 800-1.
29. Nicolaides AN, Breddin HK, Fareed J, et al. International Consensus Statement Guidelines compiled in accordance with the scientific evidence. *Int Angiol* 2001; 20: 1-37.
30. Yavin Y, Cohen AT. VTE prophylaxis for the medical patients: Where do we stand? *Semin Respir Crit Care Med* 2008; 29: 75-82.
31. Donati MB. Cancer and thrombosis. *Haemostasis* 1994; 24: 128-31.
32. Falanga A, Donati MB. Pathogenesis of thrombosis in patients with malignancy. *Int J Hematol* 2001; 73: 137-44.
33. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005; 293: 715-22.
34. Prandoni P. Antithrombotic strategies in patients with cancer. *Thromb Haemost* 1997; 78: 141-4.
35. Samama MM. An epidemiologic study of risk factors for DVT in medical outpatients: the Sirius study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 3415-20.
36. Goldhaber SZ, Tapson VF. DVT FREE Steering Committee. A prospective registry of 5451 patients with ultrasound-confirmed deep vein thrombosis. *Am J Cardiol* 2004; 93: 259-62.
37. Falanga A, Zacharski L. DVT in cancer: the scale of the problem and approaches to management. *Ann of Oncology* 2005; 16: 696-701.
38. Baron JA, Gridley G, Weiderpass E, et al. VTE and cancer. *Lancet* 1998; 351: 1077-80.
39. Nordström M, Lindblad B, Anderson H, et al. DVT and occult malignancy. *BMJ* 1994; 308: 891-4.
40. Sorenson HT, Møllerkjær L, Steffensen FH, et al. The risk of a diagnosis of cancer after primary DVT or pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998; 338: 1169-73.
41. Goldhaber SZ, Tapson V: DVT FREE Steering Committee. A prospective registry of 5,451 patients with ultrasound-confirmed deep vein thrombosis. *Am J Cardiol* 2004; 93: 259-62.
42. National Institutes of Health, National Heart Lung and Blood Inst. Global Initiative for COPD: Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. Bethesda, MD: NIH; April 2001 NHLBI/WHO Workshop Report 2701.
43. Kelly J, Rudd A, Lewis R, Hunt BJ. VTE after acute stroke. *Stroke* 2001; 32: 262-7.
44. Miehsler W, Reinisch W, Valic E, et al. Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? *Gut* 2004; 53: 542-8.
45. Alikhan R, Cohen AT, Combe S, et al. Risk factors for VTE in hospitalized patients with acute medical illness: analysis of MEDENOX Study. *Arch Intern Med* 2004; 164: 963-8.
46. Smeeth L, Cook C, Thomas S, et al. Risk factors for DVT and PE after acute infection in a community setting. *Lancet* 2006; 367: 1075-9.
47. Haas SK. Venous thromboembolic risk and its prevention in hospitalized medical patients. *Semin Thromb Hemost* 2002; 28: 577-84.
48. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, et al. Cardiovascular risk factors and VTE incidence. The longitudinal investigation of VTE etiology. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1182-9.
49. Oger E, Leroyer C, Le Moigne E, et al. The value of risk factor analysis in clinical suspected deep venous thrombosis. *Respiration* 1997; 64: 326-30.
50. Sellier E, Labarere J, Bosson JL, et al. Effectiveness of guideline for venous thromboembolism prophylaxis in elderly post-acute care patients. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2065-71.
51. Quere I, Perneger TV, Zittoun J, et al. Red blood cell methyflolate and plasma homocysteine as risk factors for VTE. *Lancet* 2002; 359: 747-52.
52. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Risk factors for DVT and PE. *Arch Intern Med* 2000; 160: 809-15.
53. Kucher N, Koo S, et al. Electronic alerts to prevent VTE among hospitalized patients. *N Engl J Med* 2005; 352: 969-77.
54. White RH, Gettner S, et al. Predictors of rehospitalization for symptomatic VTE after total hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2000; 343: 1758-64.
55. Grady D, Wenger NK, Herrington D, et al. Postmenopausal hormone therapy increased risk for venous thromboembolic disease. *Ann Intern Med* 2000; 132: 689-96.
56. Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ, et al. A prospective study of risk factors for PE in women. *JAMA* 1997; 277: 642-5.
57. Abdollahi M, Cushman M, Rosendaal FR. Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use. *Thromb Hemost* 2003; 89: 493-8.
58. Samama MM, Dahl OE, Quinlan DJ, et al. Quantification of risk factors for VTE: a preliminary study for the development of risk assessment. *Haematologica* 2003; 88: 1410-21.
59. Turpie AGG, Leizorovicz A. Prevention of VTE in medically ill patients. *Postgrad Med J* 2006; 82: 806-9.
60. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of VTE in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 1999; 341: 739-800.
61. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, et al. Randomized placebo controlled trial of dalteparin for the prevention of VTE in acutely ill patients. *Circulation* 2004; 110: 874-9.
62. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of VTE in older acute medical patients. *BMJ* 2006; 332: 325-9.
63. Mahé I, Bergmann JF, d'Azémar P, et al. Lack of effect of a low-molecular weight heparin (nadroparine) on mortality in bedridden medical in patients. *Eur J Pharmacol* 2005; 61: 347-51.
64. Lederle FA, Sacks JM, Fiore L, et al. The prophylaxis of medical patients for thromboembolism pilot study. *Am J Med* 2006; 119: 54-9.
65. Dahan R, Houlbert D, Caulin C, et al. Prevention of DVT in elderly medical in-patients by a low molecular weight heparin. *Haemostasis* 1986; 16: 159-64.
66. Sjölander A, Jansson JH, Bergqvist D, et al. Efficacy and safety of anticoagulant prophylaxis to prevent VTE in acutely ill patients. A meta-analysis. *J Intern Med* 2008; 263: 52-60.
67. Dentali F, Douketis JD, Gianni M, et al. Meta-analysis: anti-coagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous

- thromboembolism in hospitalized medical patients. *Ann Intern Med* 2007; 146: 278-88.
68. Mismetti P, Laporte-Simitsidis S, Tardy B, et al. Prevention of VTE in internal medicine with unfractionated heparin or LMWH: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Thrombosis Haemost* 2000; 83: 14-9.
  69. Kleber F-X, Witt C, Vogel G, et al. Randomized comparison of enoxaparin with UFH for prevention of VTE in medical patients with heart failure and severe respiratory disease. *Ann Heart J* 2003; 145: 614-21.
  70. Samama MM, Kleber F-X. An update on prevention of VTE in hospitalized acutely ill medical patients. *Thromb J* 2006; 4: 8.
  71. Hull RD, Schellong SM, tapson VF, et al. Extended-duration thromboprophylaxis in acutely ill medical patients with recent reduced mobility: methodology for the EXCLAIM study. *J Thromb Thrombolysis*. 2006; 22: 31-8.
  72. Piazza G, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolism Part II: Treatment and prophylaxis. *Circulation* 2006; 114: e42-e47.
  73. Cohen AT, Alikhan R, Arcelus JI, et al. Assessment of thromboembolism risk and the benefits of thromboprophylaxis in medical patients. *Thromb Haemost* 2005; 94: 750-9.
  74. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of Venous Thromboembolism: (8th Edition). Evidence-Based Clinical Practice Guidelines American College of Chest Physicians. *Chest* 2008; 133: 381-453.
  75. Nicolaides AN, Breddin HK, Carpentier P, et al. Thrombophilia and venous thromboembolism. International Consensus Statement. *Int Angiol* 2005; 24: 1-26.
  76. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of venous thromboembolism. The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126: 338S-400S.
  77. Nicolaides AN, Fareed J, Kakkar AK, et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International consensus statement. Guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol* 2006; 25: 101-61.
  78. Turpie AGG, Chin BSP, Lip GYH. Venous thromboembolism: pathophysiology, clinical features and prevention. *BMJ* 2002; 325: 887-90.