

Prof. Dr. Sas Géza

A Fraxiparine szerepe a háziorvosi gyakorlatban

A fejlett nyugati országokban a vénás betegségek morbiditási és mortalitási mutatói az utóbbi évtizedekben fokozatos javulást mutatnak; ezzel szemben Magyarországon ennek a tendenciának pont az ellenkezőjét találták¹. Hazánkban mintegy 2-300.000-re tehető azoknak a száma, akiknek a korábban lezajlott trombózis miatt lábszárfekélyük alakult ki és ezek jelentős része munkaképtelenné vált. Ezáltal nemcsak önmaguknak, hanem a társadalomnak is jelentős teherterhel a betegségük². A súlyos hazai helyzetért számos tényező okolható. A pénzühiány miatt a korszerű diagnosztikus eszközök (például az ultrasonográfia újabb változatai) csak egyes centrumokban elérhetők. Emiatt az esetek többségében a trombózis diagnózisát ma is csak a családok klinikai tünetekre alapozzák. A következmények jól ismertek: a fel nem ismert trombózis első jele lehet a fatális tüdőembólia vagy csak az évek múlva kialakuló lábszárfekély. A lakosság életmódjában is vannak kedvezőtlen változások, amelyek elősegítik a trombózis kialakulását: a túltápláltság, a fizikai igénybevétel csökkenése mind olyan tényezők, amelyek elősegítik a visszerekben a vérrög kialakulását. Mégis, a legdöntőbb tényezőnek azt kell tartanunk, hogy nem élünk kellő gyakorisággal a már bizonyítottan hatékony, korszerű, a trombózist megelőző illetve gyógyító szerekkel. Elsősorban a kis-molekulatömegű (LMW) heparinok széleskörű alkalmazása változtathatna a jelenlegi súlyos helyzeten, melyek csak látszólag kerülnek sokba a társadalombiztosításnak. A post-thromboticus syndrome kezelésének illúzióját keltő szerekre vesztegetett milliók helyett a valóban hatásos gyógyszeres megelőzésre fordított pénz milliárdokat kamatozna a lakosság egészségü-

gi helyzetének és munkaképességének (járadék-élvezők helyett adófizetők!) javítása révén.

A Pharma-Felax 1998-ra vonatkozó adatai szerint a hazánkban alkalmazott heparin-készítmények gyógyszerpiaci részesedésének több, mint felét a Fraxiparine teszi ki. Ezért elsősorban ennek az LMW-heparin készítménynek az alkalmazásához kíván a jelen tanulmány segítséget nyújtani a trombózis elleni küzdelem stratégiai legfontosabb tényezői, a háziorvosok számára. Az alapismereteket illetően a korábban megjelent közleményre utalok¹.

A Fraxiparine a thromboembóliák megelőzésében

A háziorvosi gyakorlatban a Fraxiparine számos indikációs területen hatásosan alkalmazható a trombózis profilaxisára a kedvező tulajdonságai miatt. A napi egyszeri alkalmazással történő alkalmazás, a laboratóriumi ellenőrzés szükségtelessége olyan előnyt jelentenek, amelyek éppen a háziorvosi gyakorlat számára képeznek könnyebbséget. Az injekció beadása után gyakorlatilag azonnal kialakul az egyenletes alvadégszállítás, a kumarin-vegyületek (például Syncumar) csak napok múlva kifejlődő hatásával szemben.

A Fraxiparine alkalmazási előírásában az áll, hogy trombózis-profilaxisra 0,3 ml (2.850 IU anti-Xa) Fraxiparine-t adjunk napi egy alkalommal subcutan, legalább hét napig. (A továbbiakban eltekintek a korábban is konfúziót okozó anti-Xa aktivitás megadásától, mert a gyakorlatban nincsen szükség az egyébként elméletileg is megkérdőjelezhető, tudományoskodó kifejezésre.) Az előírás szerinti, a has bőrére alá történő adás biztosítja a készítmény lassú, egyenletes bejutását a keringésbe. Egyes szituációkban (például terhesség) nem lehetséges az abdominális alkalmazás, ilyenkor olyan helyet kell keres-

sünk az injekció beadásához, ahol szintén csak lassan, egyenletesen szívódik fel az LMW-heparin készítmény. A comb illetve a glutéusok felett elhelyezkedő bőrfelületek pótolhatják az abdominális alkalmazás lehetőségét.

A napi egyszeri 0,3 ml s.c. adagolási séma az esetek túlnyomó többségében érvényes a profilaktikus alkalmazás során, de bizonyos körülmények közt ettől eltérhetünk. A Fraxiparine trombózis megelőzésére szánt adagjának a megválasztásakor valójában két szempontot kell figyelembe venni, melyek azonban nem teljesen függetlenek egymástól. Az egyik módosító tényező lehet a trombózis-rizikó mértéke, a másik pedig a beteg testsúlya. Előfordulnak olyan szituációk és betegek, ahol átlagon felüli a veszélyeztetettség. Saját gyakorlatunkban is találkoztunk olyan ismételt trombózison átesett, thrombophiliás (homozigóta Leiden-mutáns) beteggel, akinél a szokásos 0,3 ml Fraxiparine adag nem bizonyult elegendőnek a terhessége során a méhlepényben kialakuló alvadékképződés megelőzésére¹.

A fokozott trombózis-rizikó azonban a túlsúlyos betegnél is fennáll; a kövérek fokozott veszélyeztetettsége az alvadékképződésre közzismert tény. Ezért látszik számunkra értelmetlennek a hazai szakirodalomban folytatott vita, hogy a Fraxiparinak előnye vagy hátránya-e az, hogy lehetőség van akár a profilaxisban, akár a terápiában a szükséges adag megválasztására a többféle dózist tartalmazó kiszerelés révén. Véleményünk szerint ez egyértelműen előny (nem is említve az előre töltött fecskendők nyújtotta könnyű és biztonságos adagolást). A kezelő orvosnak ezáltal lehetősége van az individuális adag megválasztására. Az orvosi munkát épp a beteg egészségének (ha tetszik: holisztikus) megítélése különbözteti meg - többek között - az egyenruhás testületek szolgálati szabályzatban rögzített tevékenységétől.

Prof. Dr. Sas Géza

Országos Hematológiai és Immunológiai Intézet
1113 Budapest, Daróczi utca 24.

Ha tehát a trombózis-veszélyeztetettséget az átlagosnál nagyobb-nak ítéljük, 0,4 ml, sőt akár 0,6 ml Fraxiparine adására is szükség lehet a trombózis meggátlására. Ugyanakkor 50 kg-nál könnyebb egyén átlagos trombózis-rizikója esetén elegendő lehet a napi 0,2 ml adag. Az átlagosnál kisebb lehet a napi dózis vérszűrésveszély esetében is (például idős beteg mérsékelt hipertóniája, régebbi ulcusos anamnézis, diababeteses beteg enyhe retinopathiája stb.).

1. A balesetet szenvedett egyének számára komoly trombózis-rizikót jelent a gipszkötéssel rögzített alsóvégtag. Ilyenkor nem működik a „vénás szív” mechanizmus, vagyis elmarad a lábszárizmokban elhelyezkedő sinusok kompressziója a járás során. A vénás keringés épségére éppen a sérült végtagban volna a legnagyobb szükség, hiszen a trauma következtében szabaddá váló szöveti thromboplastin lokálisan minden esetben kisebb-nagyobb mértékben megindítja a vérrelvárási rendszer aktivációját. Így nem meglepő, hogy a Virchow-triász (a vér fokozott alvadákonysága, az érfal-sérülés, a keringés romlása) együttes hatására a sérült, gipszkötéssel rögzített végtagban könnyen kialakul a trombózis. Ennek megelőzésére a trauma orvosi ellátása után 8 órával, illetve a gipszkötés felhelyezése után a betegnél el kell kezdeni a Fraxiparine adását. A traumával összefüggő vérszűrésveszély indokolja a nem azonnal elkezdett profilaxist. A Fraxiparine adását legalább 10 napig, illetve a gipszkötés eltávolításáig folytatni kell.

Az alsóvégtag traumái után a trombózis kialakulásának a gyakoriságát a különböző statisztikák nem egyformán adják meg. A különbözőség természetes a diagnosztikus módszerek és a beteganyag heterogenitása miatt. Átlagban véve az esetek 50 százalékában számíthatunk trombózis kialakulására és bizonyított tény, hogy a Fraxiparine adásával ez az érték jelentősen csökkenthető^{5,6,9}. Itt is célszerű lehet a profilaktikus adagolási séma egyéni „igazítása”. Az első dózis még 0,2 vagy 0,3 ml, de azután a fokozott trombózis-rizikó miatt indo-

kolt lehet a napi 0,4 ml adása, különösen akkor, ha a kövér, visszeres, gipszkötéssel sántikáló beteg arról számol be, hogy előzőleg már volt trombózisa, vagy jelentős a családi hajlam.

2. A háziorvosi gyakorlatban gyakran fordul elő, hogy idősebb (50 év feletti) egyén valamely más betegség miatt hosszabb (10 napnál tovább tartó) ágynyugalomra szorul. Az ok lehet bronchopneumonia, a szív, az agy vagy a perifériás artériák elzáródása stb. Ilyen esetekben szintén jelentősen megnő a trombózis-veszélyeztetettség, különösen a kövér, visszeres betegekben, illetve ha már előzőleg is lezajlott trombózis vagy tüdőembólia. Hajlamosító tényezőnek számít még a korábban lezajlott myocardialis infarctus, vagy cerebralis ischaemiás történet, a postmenopausalis hormonpótló kezelés, hiperviszkozitásos szindróma. Kedvező tapasztalatokról számoltak be a Fraxiparine profilaktikus adásáról ezen indikációkban is^{7,10}.

3. Az utóbbi években vált ismertté, hogy az emberek jelentős része enyhe örökletes trombózis-hajlammal bír. A thrombophilia ezen enyhe eseteiben (például az V. faktor úgynevezett Leiden-mutációja stb.) a trombózis csak akkor lép fel, ha ahhoz valamilyen „külső”, trombózt okozó tényező is társul. Ezekben az esetekben már fiatal korban is terhesség, szülés vagy hosszabb ágynyugalommal járó megbetegedések is trombózt válthatnak ki. Az ilyen tünetmentes egyénekben az örökletes trombózis-hajlam többnyire szűrővizsgálatok kapcsán derül ki, amikor is egy „idiopathiás” trombózisos beteg egész családját az illető defektus fennállásának megállapítása céljából kivizsgálják. A még tünetmentes családtagnál általában nem indokolt a tartós alvadásgátló (Syncumar) kezelés bevezetése, azonban ha bizonyított a genetikai hajlam, az említett szituációkban (szülés, hosszan tartó ágynyugalom stb.) átmenetileg indokolt a Fraxiparine profilaktikus adása. Ezért a háziorvosnak tudnia kell erről a trombózis-hajlamról, nemcsak az esetleges thromboembóliás esemény profilaxisa miatt, hanem

például azért is, mert adott esetben a postmenopausalis hormonpótló kezelés indikációjánál is e körülményt szükséges mérlegelni.

4. Komoly gondot jelent a trombozison átesett terhesek profilaxisa. Miután a terhesség és a korábban lezajlott trombózis önmagukban is külön-külön rizikó tényezőként szerepelnek, így az együttes fennállásuk még akkor is szükségessé teszi a tartós trombozisos-profilaxist, ha a háttérben gendefektust (thrombophiliát) nem tudtak igazolni. Döntésünket alátámasztja, ha a terhésnél jelentős a visszeresség és/vagy kövér; ezek ugyanis tovább fokozzák a trombozisos-recidíva valószínűségét. Mivel terhesnek Syncumar nem adható, ezért a kis-molekulatömegű heparin (Fraxiparine) a választandó szer¹¹. Elvben ugyan adható a hagyományos, nem frakcionált heparin is (calcium-heparin formájában), mivel az sem hatol át a placentán, és így nem okoz a magzatban vérzékenységet. A calcium-heparint azonban napjában kétszer kell adni, és a hosszas heparin-adás az osteoporosis veszélyét hordozza magában, amire a terhes különben is hajlamos. A Fraxiparine esetében nem kell a csontritkulás veszélyétől tartanunk és a napi egyszeri adás is jelentős könnyebbésség.

Fraxiparine a trombózis kezelésében

Jelen tanulmány kereteit meghatározza az LMW-heparinok klinikai hatásosságának teljes terjedelemben való értékelése az akut mélyvénás trombozisos kezelésében.

Az alkalmazási előírat szerint a Fraxiparine terápiás alkalmazásánál szigorúan figyelembe kell venni a beteg testsúlyát, a kellő adag megválasztásához. Könnyű megjegyezni a dozírozást, ha az átlag testsúlyú (70-79 kg) betegnél a napi két alkalommal adott 0,7 ml-t vesszük kiindulásnak. Ha ennél kisebb a beteg súlya, például 60-69 kg közötti, akkor kétszer 0,6 ml-t adunk, ha pedig több, például 80-89 kg közötti a súlya, akkor kétszer 0,8 ml a szükséges adag. 50 kg-nál könnyebbeknek 0,4 ml-t, a 90 kg felettieknek 0,9 ml-t adunk napjá-

ban kétszer. Mivel a Fraxiparine terápiás adagolásánál már komolyabb a vérzésveszély, ezért szoros megfigyelést igényel a beteg. A vizelet vagy a széklet esetlegesen véressé válása, a testfelszínen hematomák, nyálkahártyavérzések fellépése jelezheti az alvadésgátlás túlzott mértékét. (A laboratóriumi kontroll lehetősége ezekben az esetekben olykor komolyan hiányzik.) A thrombocyta-szám azonban ilyenkor mindenképpen meghatározandó, különösen akkor, ha 1 hétnél tovább tart a terápia, mert bár ritka, de előfordulhat a vérlemezkeszám immun-mechanizmusú csökkenése, amikor is fel kell függesztük a Fraxiparine adását. A Fraxiparine terápiás adásánál különös gonddal kell figyelembe venni az esetleges kontraindikációkat (aktív vérző ulcus, agyvérzés, akut infektív endocarditis) és azt, hogy a beteg ne kapjon olyan gyógyszert, ami szintén vérzékenységet okoz (nem-szteroid gyulladásgátlók, aspirin stb.).

Újabb arról számoltak be, hogy a Fraxiparine napi egyszeri adásával is ugyanolyan jó klinikai eredményeket lehet elérni anélkül, hogy a vérzéses mellékhatások fokozódna¹². Ilyenkor egyetlen adagban visszük be a teljes napi dózist. (Tehát a 70 kg-os egyén egyszerre kapja meg az 1,4 ml Fraxiparine-t.)

A szinte áttekinthetetlenül sok közlemény arra utal, hogy kórházi körülmények között a különböző LMW-heparinok hatásossága legalább azonos a hagyományos heparinnal és a mellékhatások (vérzéses szövődmények) tekintetében sincs jelentős eltérés. Sőt, a szerzők többsége az LMW-heparinokkal kevesebb vérzéses szövődeményről számolt be. Az biztonsággal állítható, hogy az LMW-heparinok jócskán egyszerűsítik a trombózis-terápiát (napi 1-2 injekció, a labor kontroll nem kívántatik), ami sem az ápoló személyzetnek, sem a betegnek nem közömbös. Késztelenül hátrányos az, hogy magasabb az áruk.

Ezek alapján merült fel, hogy az LMW-heparinokat a trombózis otthoni kezelésében is felhasználják. Más szóval, az LMW-heparin ké-

szítmények elkerülhetővé tehetik a betegek kórházba történő szállítását és ottani kezelését. Két nagy multicentrikus tanulmány is alátámasztotta e lehetőség realitását^{13, 14}. Ezek alapján a háziorvosnak nem is kellene kórházba küldeni a mélyvéna trombózisos betegét, hanem annak otthonában is lefolytatható lenne a terápia. Az akut mélyvéna trombózis otthoni kezelésével kapcsolatban azonban számos aggály merült fel. A két idézett tanulmányban az otthon kezelt kiválasztása speciális szempontok alapján történt, következésképp az általánosításnak nincsen meg a jogosultsága. Továbbá, a magyarországi betegellátási struktúra nem felel meg az említett tanulmányokban résztvevő országokénak, ezért az ott nyert következtetések sem vihetők át a hazai viszonyokra minden további nélkül.

A különbségek már a kezdeti lépéseknél jelentkeznek. Magyarországon a mélyvéna trombózis objektív diagnózisa csaknem mindenhol kórházban, esetleg szakrendelésen lehetséges. A Fraxiparine a mélyvéna trombózis otthoni kezeléséről beszámoló közlemény is hangsúlyozza, hogy mindenek előtt a diagnózis objektív felállítása szükséges és csak akkor kerülhet sor az otthoni LMW-heparin terápiára, ha ez megtörtént¹⁵.

Véleményünk szerint azonban ha az objektív műszeres vizsgálatok alá is támasztják a feltételezett trombózis diagnózist, akkor is célszerűbb a beteget - legalább is kezdetben - kórházban elhelyezni a következő indokok alapján:

1. Az akut trombózis a beteg életét közvetlenül fenyegeti a tüdőembólia lehetősége miatt. Ha a vizsgálat helyéről újra az otthonába szállítják a kezelés megkezdése előtt, a szállítás körülményei is előidézhetik a pulmonális embóliát. A diagnózis helyén (kórházban, rendelőintézetben) azonnal elkezdhető a terápia (heparin, LMW-heparin), ami azért nem közömbös, mert az embóliaveszély éppen a friss, kezletlen mélyvéna trombózisok esetében a legnagyobb. Ne felejtjük el azt sem, hogy még az optimális terápia mellett is előfordulhat fatális

tüdőembólia. Ilyen esetben, a kórház helyett a beteget az otthonában kezelő háziorvost könnyen érheti elmarasztalás a család részéről („Bezzeg, ha kórházba küldte volna...”).

2. A tüdőembólia veszélyétől eltekintve az sem közömbös, hogy mi váltotta ki a beteg trombózisát. Ennek tisztázása is sokkal könnyebben történhet a kórházi körülmények között, ahol a beteg mobilizációja után lehetőség nyílik az alapvető, elsősorban az esetleges tumort kiderítő vizsgálatok elvégzésére (hasi ultrahang stb.). A malignus háttér időben való felfedése a haladéktalanul elvégzett műtét révén életmentő lehet!

3. Arról se feledkezzünk meg, hogy az akut mélyvéna trombózis kezelésének csupán az első fázisát képezi a heparin/LMW-heparin terápia bevezetése. Ezek után mindenképpen kumarin-kezelésnek kell következnie, amelynek a beállításához ugyancsak szükséges a kórházi háttér. A magyar viszonyok között csak kivételesen adottak a háziorvos számára az objektív (műszeres) trombózis diagnosztika lehetősége, a tartós kumarin-kezelés bevezetése és a részletes kivizsgálás (tumor? thrombophilia?) körülményei.

4. Azt szokták felhozni a mélyvéna trombózis otthoni terápiája mellett, hogy ezáltal jóval olcsóbbá válik a beteg kezelése. Kérdés azonban az, hogy kinek válik könnyebbé és olcsóbbá a terápia. A kórházi kezelés fáradalmi és költségei valóban megtakaríthatók a betegek otthoni kezelésével - a háziorvos munkavégzésének és a beteg pénztárcájának a rovására. Mivel a jelenlegi szabályozás mellett az LMW-heparinok 50 százalékos térítéssel írhatók fel a háziorvos részéről, így a terápia napi költsége meghaladja az 1000 Ft-ot. A jelenleg érvényben levő rendelkezések szerint a szakorvosi (hematológus, belgyógyász) javaslattal járó 90 százalékos támogatás csak a profilaxisra vonatkozik, a terápiás LMW adáskor már mindenképpen a betegnek kell fizetnie a teljes ár 50 százalékát. Külföldi példák is igazolják, hogy a betegek egy része (a hasonló finanszí-

rozási rendszer miatt) éppen ezen finansziális okokból ragaszkodik a kórházban történő kezeléshez a számára kényelmesebb otthoni helyett¹⁶. Egyébként az otthoni kezelés gazdaságosságát bizonyító szerzők is hangsúlyozzák, hogy a számítások csakis az ő saját körülményeik mellett érvényesek. Így például alapfeltétel, hogy mind a kórházban, mind az otthonában egyformán a biztosító (vagy a beteg) térítse az LMW-heparin készítmény árát¹⁷. Mint említettük, ez a körülmény nem érvényes nálunk, hiszen a beteg a kórházban „ingyen” kapja, otthon meg fizetni kell érte. Úgy gondolom, hogy a kórházakat és a járóbeteg-ellátást egyaránt finanszírozó egészségbiztosítási pénztárnak érdemes lenne a saját érdekében a kérdést újragondolni. A költséghatékonysági vizsgálatok elemzésénél pedig azt is vegyük figyelembe, hogy a kórházi orvosok és nővérek fizetése nálunk 10 százalékat teszi ki a nyugati kollégáikénak...

Mindezen aggályok és megfontolások ellenére vannak esetek, amelyekben a Fraxiparine terápiás alkalmazásának már jelenleg is megvan a létjogosultsága a háziorvosi gyakorlatban. Ha már ismert a trombózis hátterében a radikális műtéttel el nem távolítható tumor, szinte pótolhatatlan az LMW-heparin készítmény. Klinikailag ugyanis jól ismert tény az, hogy a malignus folyamatok kapcsán fellépő trombózis (az ún. Trousseau-szindróma) olyan értelemben kumarin-rezisztens, hogy bár a beteg vérében a laboratóriumi módszerekkel kimutatható a megfelelő mértékű alvadéghétkelés (az INR 2,0-3,0 közötti), mégis felléphet a trombózis-recidíva. Az LMW-heparinoknak a hatásos alvadéghétkelő hatásuk mellett valószínűleg a tumor növekedését közvetlenül gátló effektusuk is van¹⁸. Ilyenkor a Fraxiparine adására akár hónapokon át is szükség lehet és ez valóban a legcélszerűbben a beteg otthonában történhet. Ez valóban jelentősen csökkentheti a kórházi ápolás időtartamát és a beteg számára sem közömbös, hogy az életének e kritikus szakaszát a családjával töltheti. A Fraxiparine

otthoni terápiás alkalmazásánál különösen nagy jelentősége van a megfelelő infrastruktúrának, vagyis annak, hogy a háziorvos és a megfelelő képzettségű nővér szoros megfigyelés alatt tartsa a beteget egy esetleges vérzéses szövődemény időben történő észlelése miatt. A diagnosztikus és egyéb feltételek (finanszírozás) javulásától várható, hogy Magyarországon is szélesedni fog az LMW-heparinokkal otthon kezelhető betegek köre.

Összefoglalóan megállapíthatjuk tehát, hogy a Fraxiparine széles körben és eredményesen alkalmazható a háziorvosi gyakorlatban a thromboembóliás megbetegedések megelőzésére, de bizonyos esetekben (ha ismert a daganatos háttér), az otthoni kezelést is lehetséges teszt. A vénás betegségek magyarországi gyakoriságát lényegesen csökkenthetné az LMW-heparinok széleskörű alkalmazása, amelyhez azonban politikai akarat (kellő támogatás a döntéshozók részéről), az infrastruktúra biztosítása, az orvosok részéről pedig megfelelő fogadókészség szükséges.

A közleményből kitűnik, hogy a Fraxiparine szakavatott alkalmazása során sem nélkülözhető a széles látókörű, képzett, a beteget jól ismerő háziorvos; a számítógépek csak segíthetik, de nem helyettesíthetik őket a következő évezred kezdetén sem.

Irodalomjegyzék

1. Molnár L et al: A vénás betegségek mortalitásának feltűnő növekedése Magyarországon. *Orv Hetil* 1997; 138. 2727-2732.
2. Pető I et al: A mélyvénás trombózis népegészségügyi vonatkozásai. *Népegészségügy*, 1980; 61. 159-160.
3. Sas G: A kismolekulatömegű (LMW) heparinok klinikai alkalmazásáról. *Gyógyszereink*, 1995; 45. 33-38.
4. Pajor A, Sas G: Oral anticoagulants and fetal loss. *Lancet*, 1996; 348. 1734-1735.
5. Kujath P et al: Incidence and prophylaxis of deep venous thrombosis in outpatients with injury of the lower limb. *Haemostasis* 1993; 23. (Suppl 1). 20.
6. Geerts WH et al: A comparison of low-dose heparin with low-molecular-weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma. *New Engl J Med* 1996; 335. 701-707.

7. Harenberg J et al: Subcutaneous low-molecular weight heparin versus standard heparin for prevention of thromboembolism in medical inpatients. *Haemostasis* 1996; 26. 127.
8. Green D et al: Prevention of thromboembolism after spinal cord injury using low-molecular-weight heparin. *Ann Intern Med*, 1990; 113. 571-574.
9. Spannagel U, Kujath P: Low-molecular-weight heparin for the prevention of thromboembolism in outpatients immobilized by plaster cast. *Semin Thromb Haemost*, 1993; 19. (Suppl 1). 131-141.
10. Gallus A S et al: Thromboprophylaxis in non-surgical patients: Who, when and how? *Haemostasis*, 1998; 28. (Suppl 3). 71-82.
11. Boda Z et al: Kis molekulású heparin a thrombophiliás terhesek thromboembóliájának megelőzésében. *Orv Hetil*, 1996; 137. 183-185.
12. Charbonnier B A et al: Comparison of a once daily with a twice daily subcutaneous low molecular weight heparin regimen in the treatment of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1998; 79. 879-901.
13. Levine M et al: A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep-vein thrombosis. *New Engl J Med*, 1996; 334. 677-681.
14. Koopman M M W et al: Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. *New Engl J Med*, 1996; 334. 682-687.
15. Grau E et al: Home treatment of deep vein thrombosis: a two-years experience of a single institution. *Haematologica*, 1998; 83. 438-441.
16. Wells P S et al: Expanding eligibility for outpatient treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism with low-molecular-weight heparin: a comparison of patient self-injection with home-care injection. *Arch Intern Med*, 1998; 158. 1809-1812.
17. Van den Belt A G M et al: Replacing inpatient care by outpatient care in the treatment of deep venous thrombosis - An economic evaluation. *Thromb Haemost* 1998; 79. 259-263.
18. Kakkar A K, Williamson R C N: Antithrombotic therapy in cancer. Low-molecular-weight heparins may have a direct effect on tumours. *Brit Med J*, 1999; 318. 1571-1572.