



Preprečevanje venskih trombembolizmov pri nevrokirurških operacijah – Stališča Kliničnega oddelka za nevrokirurgijo in Kliničnega oddelka za žilne bolezni Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana

Venous thromboembolism prophylaxis in neurosurgical patients – Statements of Department of Neurosurgery and the Department of Vascular Diseases at the University Medical Centre Ljubljana

Andrej Porčnik,¹ Petra Šinigoj,² Roman Bošnjak,¹ Borut Prestor,¹ Alenka Mavri³

Izveček

Venski trombembolizmi (VTE) so pogost in resen zaplet po nevrokirurških operacijah. Najbolj učinkovita so pri preprečevanju VTE protitrombotična zdravila, ki pa lahko povečajo tveganje za krvavitev. Posledice morebitne intrakranialne ali intraspinalne krvavitve so pogosto hujše kot korist ob preprečitvi VTE. Ker se nevrokirurške operacije razlikujejo glede tveganja za VTE ali za krvavitev, je treba ob vsaki operaciji uporabiti za konkretni poseg optimalno metodo za preprečevanje VTE. V prispevku so po prikazu obstoječe literature prikazana stališča, ki jih je oblikovala delovna skupina s Kliničnega oddelka za nevrokirurgijo in Kliničnega oddelka za žilne bolezni Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana.

Abstract

Venous thromboembolism (VTE) is a common and severe complication of neurosurgical operations. The most effective method of VTE prophylaxis is antithrombotic drugs. However, they can increase the risk of bleeding. Moreover, in the case of intracranial or intraspinal haemorrhage, the consequences are often more severe than the benefit of preventing a potential VTE. Neurosurgical operations differ in the risks of VTE and bleeding. Therefore, the most optimal method of VTE prophylaxis should be used for a specific operation. In the article we present an overview of the existing literature and the position statement that has been developed by a working group from the Department of Neurosurgery and the Department of Vascular Diseases at the University Medical Centre Ljubljana.

¹ Klinični oddelek za nevrokirurgijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

² Klinični oddelek za hipertenzijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

³ Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

Korespondenca / Correspondence: Andrej Porčnik, e: andrej.porcnik@kclj.si

Gljučne besede: venski trombembolizmi; nevrokirurgija; antitrombotična profilaksa

Key words: venous thromboembolism; neurosurgery; antithrombotics prophylaxis

Prispelo / Received: 19. 11. 2019 | **Sprejeto / Accepted:** 21. 7. 2021

Citirajte kot/Cite as: Porčnik A, Šinigoj P, Bošnjak R, Prestor B, Mavri A. Preprečevanje venskih trombembolizmov pri nevrokirurških operacijah – Stališča Kliničnega oddelka za nevrokirurgijo in Kliničnega oddelka za žilne bolezni Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana. Zdrav Vestn. 2022;91(3–4):108–16. DOI: <https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.3007>



Avtorske pravice (c) 2022 Zdravniški Vestnik. To delo je licencirano pod Creative Commons Priznanje avtorstva-Nekomercialno 4.0 mednarodno licenco.

1 Uvod

Venska tromboza (VT) in pljučna embolija (PE), s skupnim imenom ju poimenujemo venski trombembolizmi (VTE), sta pogost in resen zaplet nevrokirurških operacij. V zgodnjem obdobju VTE spremlja visoka umrljivost in prav PE sodi med najpogostejše vzroke umrljivosti bolnikov, zdravljenih v bolnišnicah. V poznem obdobju pa VTE puščajo trajne posledice, predvsem pljučno hipertenzijo in potrombotični sindrom s kroničnimi venskimi razjedami na udih, ki pomembno zmanjšajo kakovost bolnikovega življenja in sprožijo visoke stroške zdravljenja.

Z ustreznimi ukrepi lahko pogostost VTE pri kirurških bolnikih zmanjšamo v povprečju za dve tretjini. Najbolj učinkovita pri preprečevanju VTE so protitrombotična zdravila, ki sicer lahko povečajo tveganje za krvavitev, vendar je njihova dobrobit pri večini operacij dokazana. Nevrokirurške operacije so v tem pogledu posebne, saj so posledice morebitne krvavitve pogosto hujše kot korist ob preprečitvi VTE. Raziskav, ki nam nudijo kakovostne podatke glede smiselnosti in načina preprečevanja VTE pri nevrokirurških bolnikih, je zelo malo, zato je tudi raven dokazov v doslej objavljenih smernicah nizka (1,2). Pomembno pa je, da vsak nevrokirurški oddelek oblikuje lastne smernice za preprečevanje VTE (3). V tem prispevku predstavljamo smernice, ki jih je za Univerzitetni klinični center Ljubljana pripravila delovna skupina strokovnjakov s Kliničnega oddelka za nevrokirurgijo in Kliničnega oddelka za žilne bolezni.

2 Nevrokirurške operacije in z njimi povezano tveganje za krvavitve

Nevrokirurške operacije razdelimo na kranialne in spinalne nevrokirurške operacije. Najpogostejše kranialne nevrokirurške operacije so operacije možganskih tumorjev, predvsem gliomov, meningeomov, švanomov, adenomov hipofize in njihovih metastaz. Pri operacijah tumorjev je potrebna trepanacija, makroskopska odstranitev tumorja in zelo natančna hemostaza v njegovem ležišču. Pri takšnih operacijah pogosto izpostavimo veliko možganskega tkiva, velikokrat pa tudi pristopamo skozi možganovino. Podobno velja za operacije intracerebralnih hematomov. Pri nekaterih operacijah delamo večinoma v subarahnoidnem prostoru; takšne so operacije anevrizem možganskih arterij (tako nerupturiranih kot rupturiranih). Značilno za vse opisane operacije je, da trajajo dolgo. Operacije

epiduralnih in akutnih subduralnih hematomov, pri katerih je prav tako potrebna trepanacija, pa so krajše in možganovina v večini primerov ostane pokrita s svojimi ovojnici. Nekatero operacije lahko izvedemo samo z luknjičasto trepanacijo. Takšne so operacije kroničnih subduralnih hematomov, igelne stereotaktične biopsije možganskih sprememb, endoskopski posegi za vzpostavitev komunikacij znotraj prekatov, vstavitve drenov v ventrikle in druge operacije, npr. zaradi hidrocefalusa. Trajanje teh operacij je krajše, prav tako pa je manjša iatrogeno povzročena poškodba možganov. Tudi vstavitve trajnih elektrod v globoka možganska jedra (npr. za zdravljenje Parkinsonove bolezni) izvedemo preko luknjičaste trepanacije; ta operacija poteka v budnem stanju z ohranjenim mišičnim tonusom.

Najpogostejše spinalne nevrokirurške operacije hrbtenice so operacije vretenčnih hernij in stenoz spinalnega kanala, operacije spinalnih tumorjev, abscesov in hematomov, stabilizacija hrbtenice, vstavitve baklofenske črpalke in elektrod za stimuliranje hrbtenjače.

Različne nevrokirurške operacije so povezane z različnim tveganjem za krvavitve, kar je odvisno od invazivnosti posega, vrste patologije (tveganje za krvavitve je večje pri operacijah obsežnih intraparenhimskih malignih tumorjev), vrste pristopa (pri pristopu skozi možganovino je težje zagotoviti dobro hemostazo) in morebitnega bolnikovega povečanega tveganja za krvavitve. Ker sta intrakranialni in intraspinalni prostor omejena, imajo že manjše krvavitve lahko zelo hude posledice.

3 Tveganje za venske trombembolizme

Klinične dejavnike tveganja za VTE razdelimo na prirojene in pridobljene. Pridobljeni so pogostejši in so lahko prehodni ali stalno prisotni. Med najpomembnejše klinične dejavnike tveganja za VTE sodijo: kirurški posegi, poškodbe, imobilizacija, pareza, rak in njegovo zdravljenje, že prestani VTE, starost, nosečnost in poporodno obdobje, jemanje oralnih kontraceptivov in hormonsko nadomestno zdravljenje, akutna bolezen, odpoved delovanja srca ali dihal, kronična vnetna črevesna bolezen, nefrotski sindrom, mieloproliferativne bolezni, paroksizmalna nočna hemogloburija, debelost, kajenje, varikozne povrhnje vene, prisotnost centralnih katetrov, dehidracija ter spremembe v hemostatskem sistemu (npr. prirojena ali pridobljena

trombofilija). Sočasna prisotnost več dejavnikov tveganja zveča možnost za nastanek VTE. Prepoznavanje dejavnikov tveganja je pomembno, saj zelo vplivajo na odločitev glede načina preprečevanja VTE, v primeru pojava VTE pa tudi na izbiro in trajanje zdravljenja.

Na nastanek VTE ključno vplivajo tri patološka stanja, ki jih opisuje kot t.i. Virchow triada: zastoj krvi v venah, spremembe v koncentraciji in delovanju faktorjev strjevanja krvi z okvaro endotela. Ta stanja se običajno med seboj prepletajo in s tem večajo možnost za nastanek VTE. Posamezni element Virchow triade ali še pogosteje več elementov hkrati je prisotnih pri vseh kliničnih dejavnikih tveganja za VTE. Pri nevrokirurških bolnikih pride do zastajanja krvi v venah med dolgotrajnimi operacijami, pa tudi zaradi nastanka pareze udov in slabše pomicnosti bolnika. Poleg tega se med operacijo iz možganskega tkiva sproščajo prokoagulacijski dejavniki (npr. tkivni faktor), pri bolnikih z malignomom pa sproščajo prokoagulacijske dejavnike tudi same rakave celice (1). Vraščenje tumorskega tkiva v žilje in poškodba tkiva med operacijo privedeta do okvare endotela. Tveganje za VTE se med bolniki zelo razlikuje in je odvisno od kliničnih značilnosti bolnika in vrste operacije. Na pojav VTE ob nevrokirurški operaciji najbolj vplivajo prisotnost maligne bolezni, starost bolnika, trajanje operacije in prisotnost pareze udov (4,5).

4 Metode preprečevanja venskih tromboembolizmov pri nevrokirurških operacijah

Za preprečevanje VTE imamo na voljo protitrombotična zdravila in mehanične metode. Ne glede na izbrano metodo preprečevanja VTE sta ključni zgodnja mobilizacija bolnika v sklopu zgodnje medicinske rehabilitacije in zagotavljanje primerne hidriranosti.

4.1 Protitrombotična zdravila

4.1.1 Nefrakcionirani heparin

Preventivno odmerjanje nefrakcioniranega heparina v višini 5.000 E/8 ur podkožno ali 5.000 E/12 ur podkožno zmanjša pogostost nastanka usodne in neusodne pljučne embolije za več kot 40 % (2). Vendar pa je so nefrakcionirani heparin danes povsem nadomestili nizkomolekularni heparini (NMH). Glavna razloga sta dva: NMH se odmerjajo le enkrat dnevno, ob tem pa je tveganje za nastanek trombocitopenije manjše kot pri heparinu (6).

4.1.2 Nizkomolekularni heparini

NMH v majhnih preventivnih odmerkih so enako učinkoviti kot nefrakcionirani heparin, v velikih odmerkih pa je njihova učinkovitost večja od heparina. Tveganje za klinično PE in VTE zmanjšajo za 70 %, vendar se ob tem poveča število zapletov. Predvsem gre za krvavitve (2).

NMH svoj antikoagulacijski učinek izrazijo preko zavrtja koagulacijskega faktorja Xa in faktorja IIa (trombina). Zaviranje faktorja Xa (anti Xa) in faktorja IIa (anti IIa), s tem pa tudi učinek NMH, je odvisno od strukture in dolžine verig heparina. Razmerje med anti Xa/ in anti IIa je za vsak NMH različno in se giblje od 2:1 do 4:1 (npr. za dalteparin: 2,7:1, za enoxaparin: 3,8:1, za nadroparin: 3,5:1). Zato posamezni NMH uporabimo za določeno indikacijo le, če je bil klinično preizkušen in je bila dokazana njegova učinkovitost in varnost. Natančno moramo spoštovati preizkušeni in priporočeni odmerki. Različni NMH med seboj niso izmenljivi (7).

NMH se izločajo preko ledvic. Zato ob slabšem delovanju ledvic lahko pride do kopičenja NMH. Posebej moramo biti pozorni pri starejših bolnikih, bolnikih s sladkorno boleznijo in pri tistih z velikim tveganjem za krvavitve (3). V teh primerih izberemo antikoagulacijsko zdravilo, ki se v ne izloča večji meri preko ledvic, ali pa zmanjšamo odmerek NMH.

4.1.3 Druge farmakološke metode

Fondaparina in neposrednih peroralnih antikoagulantov se za preprečevanje VTE pri nevrokirurških operacijah ne poslužujemo, ker v ta namen niso bili preizkušeni. Prav tako ne uporabljamo Aspirina, saj je slabše učinkoviti pri preprečevanju VTE v primerjavi z drugimi farmakološkimi metodami, tveganje za krvavitve pa je podobno.

4.2 Mehanične metode za preprečevanje venskih tromboembolizmov

Mehanične metode za preprečevanje VTE pospešijo venski odtok in tako zmanjšajo stazo krvi v venah spodnjih udov. Najpogosteje se uporabljajo elastične nogavice (EN) in intermitentna pnevmatična kompresija (IPK). Ocenjujejo, da uporaba EN ali IPK pri kirurških bolnikih zmanjša tveganje za nastanek VT za 50–70 %, njuna učinkovitost pri preprečevanju PE pa ni bila nedvomno dokazana (8–10). Vsekakor so mehanične metode preprečevanja VTE manj učinkovite kakor farmakološke, vendar pa ne povečajo tveganja za krvavitve. Zato jih uporabljamo predvsem neposredno po operaciji, ko

je bolnik zelo ogrožen za krvavitev. Pri bolnikih s pomembno periferno arterijsko boleznijo spodnjih udov se uporaba mehaničnih metod odsvetuje zaradi možnosti poslabšanja arterijske prekrvitve.

Pravilna uporaba mehaničnih metod pa je za njihovo učinkovitost izjemno pomembna. EN morajo biti izbrane individualno, primerno konstituciji bolnika, tako da zagotavljajo največji pritisk v predelu gležnja, ki postopno upada po goleni navzgor. Ne smejo se vihati ali polzeti, saj lahko s tem ustvarijo zažem na posameznih predelih noge in tako povečajo tveganje za nastanek VT. EN se lahko začasno odstranijo le za čas izvajanja osebne higijene. Pomembna slabost uporabe EN je nevarnost nastanka kožnih sprememb, kot so razpoke, razjede in nekroze (8,9).

Tudi uporaba IPK mora biti stalna, vsaj 22 ur na dan, če želimo zagotoviti učinkovitost (2). Uporabo lahko prekinemo za osebno higieno ter ob postavitvi na noge pri fizioterapiji in hoji. Nekateri bolniki IPK zelo slabo prenašajo zaradi draženja in potenja kože ter motenega spanja ob nenehnem brnjenju zračne črpalke.

5 Izhodišča smernic

5.1 Kranialne nevrokirurške operacije

V velikih raziskavah so se VTE s simptomi pojavili pri 2–4 % bolnikov po kranialni nevrokirurški operaciji (11–13). Delež utrpelih VTE je bil pomembno večji med bolniki s primarnimi možganskimi tumorji (7,5 %) in metastazami (19 %) (11). Tudi manjše raziskave so potrdile veliko pojavnost VTE pri bolnikih z gliomi (3–26 %) (14,15). Pojavnost VTE brez simptomov je bila še večja, ocenjena na 10 % ob uporabi različnih metod preprečevanja VTE in na več kot 20 % brez preprečevanja (11,16,17). Poleg maligne bolezni na pojav VTE ob kranialni nevrokirurški operaciji najbolj vplivajo še starost bolnika, trajanje operacije in prisotnost pareze (4,5,18). Večina VTE se pojavi v prvem tednu po operaciji, njihova pojavnost pa se večja sorazmerno s trajanjem posega (4,19).

Metaanalize maloštevilnih, večinoma starejših in nerandomiziranih raziskav so pokazale, da uporaba preventivnih odmerkov nefrakcioniranega heparina, NMH ali IPK pomembno zmanjša pojavnost VTE ob kranialnih nevrokirurških operacijah. Hkrati se je kombinacija farmakoloških in mehaničnih metod preprečevanja VTE izkazala kot bolj učinkovita v primerjavi z uporabo izključno mehaničnih metod (20–22). V manjši retrospektivni raziskavi je bila pojavnost VT ob uporabi NMH po nevrokirurškem posegu 9,9 %, ob dodatni uporabi

IPK pa 3,5 % (23). Tudi velika francoska retrospektivna raziskava je potrdila manjšo pojavnost VT in PE, ko so kombiniranim metodam preprečevanja VTE (EN in preventivni odmerek NMH) dodali še uporabo IPK v obdobju ob operaciji (24).

Tveganje za intrakranialno krvavitev so pri bolnikih po kranialni nevrokirurški operaciji brez uporabe farmakoloških metod preprečevanja VTE ocenili na 1,0–1,5 % (12,20,25). Uporaba preventivnih odmerkov heparina lahko poveča tveganje za intrakranialno krvavitev in tudi druge velike krvavitve. Ugotovljeno je bilo največ dvakratno povečanje tveganja za intrakranialno krvavitev, ki pa ni bilo statistično značilno (20–22). V starejši metaanalizi so opazili tudi trend k večji umrljivosti bolnikov, ki so po nevrokirurški operaciji prejeli NMH, vendar umrljivost ni bila posledica krvavitve in trend ni bil statistično pomemben (22). Na pojav intrakranialne krvavitve vpliva čas odmerjanja preventivnih odmerkov heparina. Vnos zdravila že pred operacijo ali prezgodaj po operaciji poveča tveganje za krvavitev (26). Ker se večina intrakranialnih krvavitve pojavi v 12–24 urah po operaciji, je tveganje za intrakranialno krvavitev manjše, če uvedbo preventivnih odmerkov heparina odložimo na čas po vzpostavitvi zadovoljive hemostaze po operaciji. Zavedati se moramo dejstva, da se invalidnost bolnikov bistveno poveča zaradi posledic intrakranialne krvavitve kot zaradi posledic VTE (2).

Raziskav, ki nam nudijo kakovostne podatke o smiselnosti in načinu preprečevanja VTE pri nevrokirurških operacijah, je zelo malo, zato tudi obstoječa tuja priporočila niso povsem enotna (1,2,27,28). Pri bolnikih, ki potrebujejo nevrokirurško operacijo zaradi maligne bolezni, svetujejo uporabo IPK, ob vzpostavitvi primerne hemostaze pa še uvedbo farmakološke preventive VTE. Pri krajši kranialni nevrokirurški operaciji zaradi nemaligne bolezni večinoma svetujejo le uporabo IPK. Uporaba protitrombotičnih zdravil se odsvetuje, da se izognemo krvavitvam (2). V priporočilih za obravnavo kritično bolnih npr. predlagajo uvedbo preventivnih odmerkov NMH tudi pri bolnikih s stabilnimi neoperiranimi intracerebralnimi hematomi in sicer 48 ur po nastopu krvavitve, ko predvidevajo, da se je ustrezna hemostaza v ležišču hematoma že vzpostavila (29). Ta priporočila svetujejo tudi uvedbo preventivnih odmerkov NMH vsaj 24 ur po oskrbi razpoka anevrizme, ki je povzročila subarahnoidno krvavitev.

5.2 Spinalne nevrokirurške operacije

V primerjavi s pojavnostjo VTE ob kranialnih nevrokirurških operacijah je le-ta ob večini spinalnih

nevrokirurških operacij manjša. Po podatkih večje ameriške baze podatkov in metaanalize 14 raziskav je pojavnost VTE v 30 dneh po operaciji hrbtenice in brez uporabe kakršne koli metode za preprečevanje VTE približno 1,1–1,2 % (od tega VT 0,7 % in PE 0,4 %) (30,31). Kot pomembni dejavniki tveganja, ki po spinalni nevrokirurški operaciji povečajo verjetnost VTE, so prepoznali aktivno maligno bolezen, dolge in zapletene operacije hrbtenice (npr. kombiniran anterior in posterior pristop, operacije na več segmentih hkrati), predhodni VTE, starost ter slaba pomicnost pred in po operaciji (31–35). Pri bolnikih, ki so operacijo hrbtenice potrebovali zaradi malignoma, je bila pojavnost VTE 2,0 %, pri bolnikih, pri katerih je bila operacija hrbtenice potrebna zaradi nemaligne bolezni, pa 0,5 % (32).

Uporaba mehaničnih in farmakoloških metod se je izkazala kot učinkovita pri preprečevanju VTE (21,31,36). Retrospektivna raziskava je simptome venske tromboze ugotovila le pri 0,05 % bolnikov po operaciji hrbtenice, ki so prejeli NMH (34). Metaanaliza raziskav, ki so vključevale tako bolnike po spinalni kot tudi kranialni nevrokirurški operaciji, je pokazala, da je uporaba IPK podobno učinkovita kot uporaba preventivnih odmerkov NMH pri preprečevanju VTE (21).

Pojavnost intraspinalne krvavitve ob uporabi NMH je slabo raziskana. Podatki, ki jih imamo na voljo, govorijo v prid nizki pojavnosti (0,2–0,7 %) (34,36,37). Kadar pa se krvavitev pojavi, je lahko potrebna ponovna operacija ali celo lahko pričakujemo tudi trajne hude nevrološke okvare (t.i. nevrološke izpade).

Pri bolnikih, ki potrebujejo spinalno nevrokirurško operacijo zaradi nemaligne bolezni, obstoječa tuja priporočila tveganje za VTE ocenjuje kot nizka (2). Zaradi nevarnosti krvavitve v spinalni kanal ob uporabi NMH zato mehanske metode preprečevanja VTE bolniku prinašajo največjo korist. Treba je pri tem upoštevati, da IPK, kot mehanska metoda preprečevanja VTE, omejuje bolnike pri prosti vertikalizaciji. Pri bolnikih, ki potrebujejo spinalno nevrokirurško operacijo zaradi maligne bolezni ali operacijo s kombiniranim anteriornim in posteriornim kirurškim pristopom, tveganje za VTE ocenjujejo kot zmerno in priporočajo uporabo IPK v obdobju ob operaciji. Ko pa izzveni tveganje za krvavitev v spinalni kanal, se doda še preventivni odmerek NMH (2). Po vsaki operaciji je izjemno pomembna zgodnja mobilizacija bolnika.

6 Stališča delovne skupine Kliničnega oddelka za nevrokirurgijo in Kliničnega oddelka za žilne bolezni Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana za preprečevanje venske tromboembolizme pri nevrokirurških bolnikih

Tveganje za VTE smo opredelili glede na vrsto nevrokirurške operacije (nevrokirurška operacija z majhnim, zmernim ali velikim tveganjem za VTE) in glede na prisotnost bolnikovih značilnosti, ki same po sebi povečujejo tveganje za VTE (aktivna rakava bolezen, vključno z malignomom v centralnem živčnem sistemu, predhodni VTE, slaba pomicnost pred ali po operaciji, huda pareza ali plegija udov). Ukrepi za preprečevanje VTE so predstavljeni v odvisnosti od stopnje ogroženosti za VTE, ki jo prinaša nevrokirurška operacija, in ob upoštevanju nevarnosti krvavitve v centralni živčni sistem, ki ne glede na pogostost ogrozi bolnika s hudo telesno prizadetostjo ali celo s smrtjo (Tabela 1).

6.1 Nevrokirurške operacije z majhnim tveganjem za venske tromboembolizme

Med nevrokirurške operacije z majhnim tveganjem za VTE smo uvrstili neobsežne netumorske spinalne nevrokirurške operacije (Tabela 1): lumbalno ali vratno diskektomija, lumbalno ali vratno laminektomijo brez stabilizacije, vstavitve baklofenske črpalke (kljub prisotni spastični para- ali tetraplegiji) in vstavitve elektrod za stimulacijo hrbtenjače. Te operacije so namreč kratke, trajajo večinoma od ene do dveh ur in le redkokdaj več kot tri ure. Poleg tega elektrode za stimulacijo hrbtenjače vstavljamo v budnem stanju z ohranjenim mišičnim tonusom. Večina bolnikov, ki potrebuje tovrstne operacije, je ob sprejemu dobro pomicna oz. samostojno hodi, po operaciji pa je izvedljiva zgodnja mobilizacija. Če ni zapletov, pa so ti bolniki polno pomicni že prvi dan po operaciji. Mišična črpalka nog se torej hitro aktivira, čas venske staze pa je kratek.

Pri nevrokirurških operacijah z majhnim tveganjem za VTE in ob odsotnosti bolnikovih značilnosti, ki pomembno povečajo tveganje za VTE, farmakološko preprečevanje VTE odsvetujemo, saj bi morebitna krvavitev lahko imela hude posledice (Tabela 1). Za bolnika sta ključni zgodnja mobilizacija in fizioterapija.

Tabela 1: Ukrepi za preprečevanje venske trombembolije (VTE) pri nevrokirurških operacijah.

Nevrokirurške operacije	Mehanična preventiva VTE	Farmakološka preventiva VTE*	Mobilizacija
Operacije z majhnim tveganjem za VTE: <ul style="list-style-type: none"> • lumbalna diskektomija, • lumbalna laminektomija, • diskektomija, laminektomija ali druga nezapletena operacija vratne hrbtenice, • vstavev baklofenske črpalke, • vstavev elektrod za stimulacijo hrbtenjače. 	<ul style="list-style-type: none"> • EN po operaciji 	Ni potrebna, razen pri bolnikih z velikim tveganjem za VTE**.	zgodnja
Operacije z zmernim tveganjem z VTE: <ul style="list-style-type: none"> • vstavev VP drena ali druga operacija hidrocefalusa, • vstavev elektrod za globoko možgansko stimulacijo, • operacija kroničnega subduralnega hematoma, • operacija akutnega subduralnega ali epiduralnega hematoma, • operacija torakalne hernije vretenc s transtorakalnim pristopom, • stabilizacija vratne ali lumbalne hrbtenice, • operacija nevralgije živca trigeminus, • operacija abscesa ali hematoma hrbtenice, • kranioplastika. 	<ul style="list-style-type: none"> • IPK: med operacijo in po njej do mobilizacije s hojo • EN: kadar bolnik ne prenaša IPK 	Ni potrebna, razen pri bolnikih z velikim tveganjem za VTE**.	zgodnja
Operacije z velikim tveganjem za VTE: <ul style="list-style-type: none"> • operacija intrakranialnega tumorja ali abscesa, • operacija intracerebralnega hematoma, • operacija anevrizme možganskih arterij, • operacija tumorja hrbtenice, • obsežna operacija vratne ali ledvene hrbtenice (npr. s kombiniranim sprednjim in zadnjim pristopom). 	<ul style="list-style-type: none"> • IPK: med operacijo in po njej do mobilizacije s hojo • EN: kadar bolnik ne prenaša IPK 	NMH v majhnem preventivnem odmerku ≥ 24 h po operaciji*** do odpusta.	zgodnja

Legenda: EN – elastične nogavice; IPK – intermitentna pnevmatska kompresija; NMH – nizkomolekularni heparin; VP – ventrikuloperitonealna; s.c. – podkožno.

* NMH v majhnem preventivnem odmerku: dalteparin (Fragmin) 2.500 E/24 ur s.c., enoksaparin (Clexane) 20 mg/24 ur s.c., nadroparin (Fraxiparine) 0,3 ml/24 ur s.c., ne prej kot 24 h po operaciji.

** Veliko tveganje za VTE: aktivna maligna bolezen, predhodna VTE, huda pareza ali plegija udov, zelo slaba pomičnost.

*** NMH v majhnem preventivnem odmerku ≥ 24 h po operaciji, če ni kliničnih ali s slikovnimi preiskavami potrjenih znakov za krvavitev. Vzpostavitev ustrezne hemostaze lahko pričakujemo vsaj 24 ur po operaciji, zaželena je kontrolna preiskava CT/MRI, ki ne sme pokazati pomembne krvavitve.

Ker ju uporaba IPK ovira, te metode preprečevanja VTE ne priporočamo. Priporočamo pa uporabo EN, ki jih namestimo po operaciji. Če imajo bolniki pridružene druge pomembne dejavnike tveganje za VTE, potrebujejo farmakološko preprečevanje VTE; pri teh bolnikih postopamo enako kot pri nevrokirurških operacijah z velikim tveganjem za VTE.

6.2 Nevrokirurške operacije z zmernim tveganjem za venske trombembolizme

Mednje uvrščamo krajše, netumorske in manj invazivne kranialne nevrokirurške operacije ter nekatere spinalne nevrokirurške operacije (Tabela 1). Kranialne nevrokirurške operacije, ki smo jih uvrstili v to skupino,

so: vstavitve ventrikularnih drenov in druge operacije hidrocefalusa, operacije nevralgije živca trigeminus, vstavitve elektrod za globoko možgansko stimulacijo, operacije kroničnih in akutnih subduralnih hematomov ter operacije epiduralnih hematomov. Pri tovrstnih operacijah je ekspozicija možganskega tkiva minimalna, sproščanje prokoagulacijskih dejavnikov pa zato majhno. Večina operacij traja običajno manj kot tri ure. Daljši čas traja le vstavitve elektrod za globoko možgansko stimulacijo, ki pa poteka večino časa v budnem stanju z ohranjenim mišičnim tonusom. Mobilizacija po operaciji je razmeroma hitra. Izmed spinalnih nevrokirurških operacij v to skupino uvrščamo operacije, pri katerih je potrebno stabilizirati lumbalno ali vratno hrbtenico, operacije torakalne hernije vretenc s pristopomskozi prsni koš ter operacije hematoma ali abscesa hrbtenice. Te operacije so daljše kot večina spinalnih operacij, mobilizacija po operaciji hematoma ali abscesa hrbtenice pa je počasnejša kot pri drugih operacijah hrbtenice.

Pri nevrokirurških operacijah z zmernim tveganjem za VTE in ob odsotnosti bolnikovih značilnosti, ki pomembno povečajo tveganje za VTE, priporočamo uporabo IPK brez farmakološke profilakse (Tabela 1). IPK namestimo pred pričetkom operacije in jo uporabljamo do začetka mobilizacije s hojo. Če IPK bolnik slabo prenaša ali odklanja, po operaciji odredimo EN. Če bolnik EN ne prenaša ali če mu draži kožo, uporabo EN opustimo. Pri vstavitvi elektrod za globoko možgansko stimulacijo IPK namestimo šele po koncu operacije, saj bi med operacijo naprava motila testiranje funkcionalnega statusa bolnika in monitoriranje signalov bazalnih ganglijev.

Če imajo bolniki druge pomembne dejavnike tveganja za VTE, pa potrebujejo farmakološko preprečevanje VTE. Pri teh bolnikih postopamo enako kot pri nevrokirurških operacijah z velikim tveganjem za VTE.

6.3 Nevrokirurške operacije z velikim tveganjem za venske tromboembolizme

Med kranialne nevrokirurške operacije z velikim tveganjem za VTE uvrščamo operacije intrakranialnih tumorjev in abscesov, intracerebralnih hematomov in anevrizem možganskih arterij. Med spinalne nevrokirurške operacije z velikim tveganjem za VTE pa uvrščamo operacije spinalnih tumorjev ter obsežne operacije vratne in ledvene hrbtenice (npr. s kombiniranim sprednjim in zadnjim pristopom). Za te operacije je značilno, da dolgo trajajo, ekspozicija možganskega tkiva med

operacijo je velika, hiperkoagulabilno stanje pa dodatno povzročajo prokoagulacijski dejavniki, ki jih sproščajo rakave celice, če gre za maligno bolezen. Tudi mobilizacija po operaciji poteka v teh primerih počasneje.

Pri nevrokirurških operacijah z velikim tveganjem za VTE priporočamo uporabo IPK in NMH v manjšem preventivnem odmerku (enoksaparin (Clexane) 20 mg/24 ur podkožno ali dalteparin (Fragmin) 2.500 E/24 ur podkožno ali nadroparin (Fraxiparine) 2.850 E (0,3 ml)/24 ur podkožno). IPK namestimo že pred pričetkom operacije. NMH uvedemo po posegu takrat, ko se pričakuje vzpostavitev primerne hemostaze in se tveganje za krvavitev že zmanjša, to je vsaj 24 ur po operaciji. Pri bolnikih po kranialni nevrokirurški operaciji svetujemo, da dan po operaciji opravijo še kontrolni CT ali MRI glave. Če preiskava ne pokaže znakov pomembne krvavitve, lahko uvedemo NMH v majhnem preventivnem odmerku, s katerim nadaljujemo do odpusta v domačo oskrbo. Po uvedbi NMH lahko z IPK prenehamo ob začetku mobiliziranja bolnika s hojo. Če NMH med hospitalizacijo nismo uvedli (npr. zaradi pomembne krvavitve, dokazane s CT ali MRI), pa z IPK nadaljujemo do popolne mobilizacije ali odpusta v domačo oskrbo.

6.4 Bolniki, ki že prejemajo antikoagulacijsko zdravljenje

Bolniki, ki antikoagulacijsko zdravljenje prejemajo že pred predvideno nevrokirurško operacijo, morajo obiskati pristojno antikoagulacijsko ambulanto najmanj teden dni pred posegom. S seboj naj imajo datum operacije in opis vrste posega, da bodo lahko prejeli navodila za varno prekinitev antikoagulacijskega zdravljenja in njegovo ponovno uvajanje.

7 Zaključek

Stališča za preprečevanje VTE po nevrokirurških operacijah smo pripravili zato, da bi zagotovili čim bolj varno in učinkovito obravnavo naših bolnikov. Novembra 2019 je Stališča sprejel Nevrokirurški kolegij (UKC Ljubljana) in jih uvedel v klinično prakso. V naslednjih letih načrtujemo natančno ocenjevanje učinkovitosti, varnosti in doslednosti njihove uporabe. Takšna analiza nam bo omogočila nadaljnje izboljšave in še bolj kakovostno obravnavo bolnikov po nevrokirurški operaciji.

Izjava o navzkrižju interesov

Avtorji nimamo navzkrižja interesov.

Literatura

- Faraoni D, Comes R, Geerts W, Wiles M. ESA VTE Guidelines Task Force. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis. *Eur J Anaesthesiol*. 2018;35(2):90-5. DOI: [10.1097/EJA.0000000000000710](https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000710) PMID: [29112542](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29112542/)
- Gould MK, Garcia DA, Wren SM, Karanicolas PJ, Arcelus JI, Heit JA, et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2):e227S-77S. DOI: [10.1378/chest.11-2297](https://doi.org/10.1378/chest.11-2297) PMID: [22315263](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22315263/)
- Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133:381S-458S. DOI: [10.1378/chest.08-0656](https://doi.org/10.1378/chest.08-0656) PMID: [18574271](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18574271/)
- Khalidi A, Helo N, Schneck MJ, Origitano TC. Venous thromboembolism: deep venous thrombosis and pulmonary embolism in a neurosurgical population. *J Neurosurg*. 2011;114(1):40-6. DOI: [10.3171/2010.8.JNS10332](https://doi.org/10.3171/2010.8.JNS10332) PMID: [20815694](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20815694/)
- Simanek R, Vormittag R, Hassler M, Roessler K, Schwarz M, Zielinski C, et al. Venous thromboembolism and survival in patients with high-grade glioma. *Neuro-oncol*. 2007;9(2):89-95. DOI: [10.1215/15228517-2006-035](https://doi.org/10.1215/15228517-2006-035) PMID: [17327573](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17327573/)
- Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Roberts RS, Gent M, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med*. 1995;332(20):1330-5. DOI: [10.1056/NEJM199505183322003](https://doi.org/10.1056/NEJM199505183322003) PMID: [7715641](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7715641/)
- Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126(3):188S-203S. DOI: [10.1378/chest.126.3_suppl.188S](https://doi.org/10.1378/chest.126.3_suppl.188S) PMID: [15383472](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15383472/)
- Dennis M, Sandercock PA, Reid J, Graham C, Murray G, Venables G, et al.; CLOTS Trials Collaboration. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373(9679):1958-65. DOI: [10.1016/S0140-6736\(09\)60941-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60941-7) PMID: [19477503](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19477503/)
- Roderick P, Ferris G, Wilson K, Halls H, Jackson D, Collins R, et al. Towards evidence-based guidelines for the prevention of venous thromboembolism: systematic reviews of mechanical methods, oral anticoagulation, dextran and regional anaesthesia as thromboprophylaxis. *Health Technol Assess*. 2005;9(49):iii-iv,ix-x,1-78. DOI: [10.3310/hta9490](https://doi.org/10.3310/hta9490) PMID: [16336844](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16336844/)
- Urbankova J, Quiroz R, Kucher N, Goldhaber SZ. Intermittent pneumatic compression and deep vein thrombosis prevention. A meta-analysis in postoperative patients. *Thromb Haemost*. 2005;94(6):1181-5. DOI: [10.1160/TH05-04-0222](https://doi.org/10.1160/TH05-04-0222) PMID: [16411391](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16411391/)
- Chan AT, Atiemo A, Diran LK, Licholai GP, McLaren Black P, Creager MA, et al. Venous thromboembolism occurs frequently in patients undergoing brain tumor surgery despite prophylaxis. *J Thromb Thrombolysis*. 1999;8(2):139-42. DOI: [10.1023/A:1008915202859](https://doi.org/10.1023/A:1008915202859) PMID: [10436144](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10436144/)
- Danish SF, Burnett MG, Ong JG, Sonnad SS, Maloney-Wilensky E, Stein SC. Prophylaxis for deep venous thrombosis in craniotomy patients: a decision analysis. *Neurosurgery*. 2005;56(6):1286-92. DOI: [10.1227/01.NEU.0000159882.11635.EA](https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000159882.11635.EA) PMID: [15918945](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15918945/)
- Algattas H, Kimmell KT, Vates GE, Jahromi BS. Analysis of Venous Thromboembolism Risk in Patients Undergoing Craniotomy. *World Neurosurg*. 2015;84(5):1372-9. DOI: [10.1016/j.wneu.2015.06.033](https://doi.org/10.1016/j.wneu.2015.06.033) PMID: [26117085](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26117085/)
- Wong JM, Panchmatia JR, Ziewacz JE, Bader AM, Dunn IF, Laws ER, et al. Patterns in neurosurgical adverse events: intracranial neoplasm surgery. *Neurosurg Focus*. 2012;33(5):E16. DOI: [10.3171/2012.7.FOCUS12183](https://doi.org/10.3171/2012.7.FOCUS12183) PMID: [23116096](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23116096/)
- Marras LC, Geerts WH, Perry JR. The risk of venous thromboembolism is increased throughout the course of malignant glioma: an evidence-based review. *Cancer*. 2000;89(3):640-6. DOI: [10.1002/1097-0142\(20000801\)89:3<640::AID-CNCR20>3.0.CO;2-E](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20000801)89:3<640::AID-CNCR20>3.0.CO;2-E) PMID: [10931464](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10931464/)
- Valladares JB, Hankinson J. Incidence of lower extremity deep vein thrombosis in neurosurgical patients. *Neurosurgery*. 1980;6(2):138-41. DOI: [10.1227/00006123-198002000-00004](https://doi.org/10.1227/00006123-198002000-00004) PMID: [7366805](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7366805/)
- Henwood PC, Kennedy TM, Thomson L, Galanis T, Tzannis GL, Merli GJ, et al. The incidence of deep vein thrombosis detected by routine surveillance ultrasound in neurosurgery patients receiving dual modality prophylaxis. *J Thromb Thrombolysis*. 2011;32(2):209-14. DOI: [10.1007/s11239-011-0583-8](https://doi.org/10.1007/s11239-011-0583-8) PMID: [21505787](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21505787/)
- Ruff RL, Posner JB. Incidence and treatment of peripheral venous thrombosis in patients with glioma. *Ann Neurol*. 1983;13(3):334-6. DOI: [10.1002/ana.410130320](https://doi.org/10.1002/ana.410130320) PMID: [6303201](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6303201/)
- Ganau M, Prisco L, Cebula H, Todeschi J, Abid H, Ligarotti G, et al. Risk of Deep vein thrombosis in neurosurgery: state of the art on prophylaxis protocols and best clinical practices. *J Clin Neurosci*. 2017;45:60-6. DOI: [10.1016/j.jocn.2017.08.008](https://doi.org/10.1016/j.jocn.2017.08.008) PMID: [28890040](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28890040/)
- Hamilton MG, Yee WH, Hull RD, Ghali WA. Venous thromboembolism prophylaxis in patients undergoing cranial neurosurgery: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurgery*. 2011;68(3):571-81. DOI: [10.1227/NEU.0b013e3182093145](https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e3182093145) PMID: [21311292](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21311292/)
- Collen JF, Jackson JL, Shorr AF, Moores LK. Prevention of venous thromboembolism in neurosurgery: a metaanalysis. *Chest*. 2008;134(2):237-49. DOI: [10.1378/chest.08-0023](https://doi.org/10.1378/chest.08-0023) PMID: [18641095](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18641095/)
- Iorio A, Agnelli G. Low-molecular-weight and unfractionated heparin for prevention of venous thromboembolism in neurosurgery: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2000;160(15):2327-32. DOI: [10.1001/archinte.160.15.2327](https://doi.org/10.1001/archinte.160.15.2327) PMID: [10927730](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10927730/)
- Frisius J, Ebeling M, Karst M, Fahlbusch R, Schedel I, Gerganov V, et al. Prevention of venous thromboembolic complications with and without intermittent pneumatic compression in neurosurgical cranial procedures using intraoperative magnetic resonance imaging: A retrospective analysis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2015;133:46-54. DOI: [10.1016/j.clineuro.2015.03.005](https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2015.03.005) PMID: [25837574](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25837574/)
- Chibbaro S, Cebula H, Todeschi J, Fricia M, Vigouroux D, Abid H, et al. Evolution of Prophylaxis Protocols for Venous Thromboembolism in Neurosurgery: Results from a Prospective Comparative Study on Low-Molecular-Weight Heparin, Elastic Stockings, and Intermittent Pneumatic Compression Devices. *World Neurosurg*. 2018;109:e510-6. DOI: [10.1016/j.wneu.2017.10.012](https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.10.012) PMID: [29033376](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29033376/)
- Hacker RI, Ritter G, Nelson C, Knobel D, Gupta R, Hopkins K, et al. Subcutaneous heparin does not increase postoperative complications in neurosurgical patients: an institutional experience. *J Crit Care*. 2012;27(3):250-4. DOI: [10.1016/j.jcrc.2011.09.005](https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2011.09.005) PMID: [22226424](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22226424/)
- Dickinson LD, Miller LD, Patel CP, Gupta SK. Enoxaparin increases the incidence of postoperative intracranial hemorrhage when initiated preoperatively for deep venous thrombosis prophylaxis in patients with brain tumors. *Neurosurgery*. 1998;43(5):1074-81. DOI: [10.1097/00006123-199811000-00039](https://doi.org/10.1097/00006123-199811000-00039) PMID: [9802851](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9802851/)
- Shaikhouni A, Baum J, Lonser RR. Deep Vein Thrombosis Prophylaxis in the Neurosurgical Patient. *Neurosurg Clin N Am*. 2018;29(4):567-74. DOI: [10.1016/j.nec.2018.06.010](https://doi.org/10.1016/j.nec.2018.06.010) PMID: [30223969](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30223969/)
- Hansrani V, Khanbhai M, McCollum C. The Prevention of Venous Thromboembolism in Surgical Patient. In: Islam M, ed. *Thrombosis and Embolism: from Research to Clinical Practice*. Berlin: Springer; 2016.

29. Nyquist P, Jichici D, Bautista C, Burns J, Chhangani S, DeFilippis M, et al. Prophylaxis of Venous Thrombosis in Neurocritical Care Patients: An Executive Summary of Evidence-Based Guidelines: A Statement for Healthcare Professionals From the Neurocritical Care Society and Society of Critical Care Medicine. *Crit Care Med.* 2017;45(3):476-9. DOI: [10.1097/CCM.0000000000002247](https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002247) PMID: 28085682
30. Schoenfeld AJ, Herzog JP, Dunn JC, Bader JO, Belmont PJ. Patient-based and surgical characteristics associated with the acute development of deep venous thrombosis and pulmonary embolism after spine surgery. *Spine.* 2013;38(21):1892-8. DOI: [10.1097/BRS.0b013e31829fc3a0](https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e31829fc3a0) PMID: 23778367
31. Sansone JM, del Rio AM, Anderson PA. The prevalence of and specific risk factors for venous thromboembolic disease following elective spine surgery. *J Bone Joint Surg Am.* 2010;92(2):304-13. DOI: [10.2106/JBJS.H.01815](https://doi.org/10.2106/JBJS.H.01815) PMID: 20124056
32. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost.* 2003;90(3):446-55. PMID: 12958614
33. Gephart MG, Zygorakis CC, Arrigo RT, Kalanithi PS, Lad SP, Boakye M. Venous thromboembolism after thoracic/thoracolumbar spinal fusion. *World Neurosurg.* 2012;78(5):545-52. DOI: [10.1016/j.wneu.2011.12.089](https://doi.org/10.1016/j.wneu.2011.12.089) PMID: 22381270
34. Gerlach R, Raabe A, Beck J, Woszczyk A, Seifert V. Postoperative nadroparin administration for prophylaxis of thromboembolic events is not associated with an increased risk of hemorrhage after spinal surgery. *Eur Spine J.* 2004;13(1):9-13. DOI: [10.1007/s00586-003-0642-8](https://doi.org/10.1007/s00586-003-0642-8) PMID: 14615928
35. Senders ZJ, Zussman BM, Maltenfort MG, Sharan AD, Ratliff JK, Harrop JS. The incidence of pulmonary embolism (PE) after spinal fusions. *Clin Neurol Neurosurg.* 2012;114(7):897-901. DOI: [10.1016/j.clineuro.2012.01.044](https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2012.01.044) PMID: 22386262
36. Cox JB, Weaver KJ, Neal DW, Jacob RP, Hoh DJ. Decreased incidence of venous thromboembolism after spine surgery with early multimodal prophylaxis: clinical article. *J Neurosurg Spine.* 2014;21(4):677-84. DOI: [10.3171/2014.6.SPINE13447](https://doi.org/10.3171/2014.6.SPINE13447) PMID: 25105337
37. Strom RG, Frempong-Boadu AK. Low-molecular-weight heparin prophylaxis 24 to 36 hours after degenerative spine surgery: risk of hemorrhage and venous thromboembolism. *Spine.* 2013;38(23):E1498-502. DOI: [10.1097/BRS.0b013e3182a4408d](https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3182a4408d) PMID: 23873245