

## 4.1 Akutbehandling vid verifierad venös tromboembolism

---

### Slutsatser\*

- Behandling med heparin förebygger recidiv av venös tromboembolism bättre än enbart vitamin K-antagonister eller ingen behandling (2).
- Det saknas underlag för att värdera effekten av behandlingen av asymtomatisk venös tromboembolism (4).
- Hos personer med malign sjukdom är dödligheten lägre vid behandling med lågmolekylärt heparin än med heparin men det är ingen skillnad i dödlighet hos de utan malign sjukdom (2).
- Vid DVT har behandling med lågmolekylärt heparin samma effekt som heparin för att förebygga recidiv av venös tromboembolism (1).
- Vid behandling av proximal DVT är såväl dödligheten som risken för ny venös tromboembolism eller allvarlig blödning lägre med lågmolekylärt heparin än heparin (2).
- Vid behandling av submassiv lungemboli är risken för recidiv av venös tromboembolism likartad med heparin och lågmolekylärt heparin (2).
- Vid behandling på sjukhus är risken för allvarlig blödning mindre med lågmolekylärt heparin än med heparin (2).
- Dosering av lågmolekylärt heparin en eller två gånger per dag ger jämförbar effekt och säkerhet vid DVT (1).

---

\* Detta är en värdering av den vetenskapliga dokumentationens kvalitet och bevisvärde. Graderingen görs i fyra nivåer; (1) starkt vetenskapligt stöd, (2) måttligt stöd, (3) svagt stöd eller (4) vetenskapliga underlaget är bristfälligt eller saknas helt. Se vidare Kapitel 1.8.

- Poliklinisk behandling av DVT med lågmolekylärt heparin är likvärdigt med heparinbehandling på sjukhus avseende risk för ny venös tromboembolism, lungemboli, allvarlig blödning och dödlighet (2).
- Det saknas underlag för att jämföra effekt och säkerhet av olika sorters lågmolekylärt heparin vid initiala behandlingen av venös tromboembolism (4).

## Introduktion

Behandlingen av venös tromboembolism (VTE) har traditionellt inletts med ofraktionerat heparin (UFH) under 5–10 dagar följt av minst 3–6 månaders AVK-behandling. Sedan slutet av 1980-talet har man i flera studier jämfört UFH med lågmolekylärt heparin (LMWH). De lågmolekylära heparinerna har längre halveringstid i plasma och mindre interindividuell variation av antikoagulationseffekten. LMWH kan därför ges subkutant i fast, viktanpassad dos, en eller två gånger per dag utan laboratoriekontroller av effekten.

## Metod

### Litteratursökning

En systematisk översikt publicerad i Cochrane Library inkluderade alla randomiserade kontrollerade studier med LMWH vid behandling av venös tromboembolism fram till 1 juli 1999 [34]. Man hade sökt i Medline, Embase och Lilacs samt för hand i alla relevanta tidskrifter. Dessutom sökte man studier genom personlig kommunikation med kollegor och representanter för läkemedelsindustrin.

### Inklusions- och exklusionskriterier

Inklusionskraven var: RCT av patienter med akut djup ventrombos eller lungemboli, bekräftad med objektiva metoder, och som behandlats med fixerad dos LMWH givet subkutant eller anpassad dos av UFH givet intravenöst eller subkutant.

Duplikatpublikationer eller preliminära rapporter som senare presenterades i sin helhet exkluderades. Man uteslöt även undersökningar där man testade högre doser än vad som normalt används, eller då man gav LMWH intravenöst eller anpassade dosen efter att behandlingen påbörjats, eller där UFH gavs suboptimalt (t ex inte dosanpassat).

### **Effektmått**

Incidensen av återinsjuknande i djup ventrombos och lungemboli under den initiala behandlingen och hela uppföljningstiden studerades. Följande diagnosmetoder accepterades som objektiva för djup ventrombos a) ny konstant intraluminal fyllnadsdefekt som inte fanns vid senaste flebografin, b) onormal fibrinogenupptagstest (FUT), eller onormal impedanspletysmografi eller ultraljud där man haft en normal undersökning före det misstänkta återinsjuknandet.

Diagnosen lungemboli accepterades om det förelåg a) ny segmentdefekt vid lungskintigrafi som inte motsvarade förändring vid ventilationskintigrafi eller lungröntgen, b) positiv lungangiografi, c) obduktionsverifierad lungemboli.

Blödningsepisoder betraktades som allvarliga om de var intrakraniella, retroperitoneala, eller ledde till transfusion, avbrytande av behandlingen, operation eller död.

### **Statistiska metoder**

I Cochranerapporten gjordes analyser var för sig för varje enskilt LMWH-preparat och för djup ventrombos och lungemboli tillsammans samt för proximal djup ventrombos och lungemboli var för sig. Analys gjordes också för alla studier tillsammans oavsett vilken typ av LMWH-preparat som använts. För att analysera tidstrender jämfördes studier publicerade före och efter 1996.

## Resultat

### Akut behandling av VTE med heparin

I en tidig randomiserad studie av personer med kliniskt bedömd akut lungemboli som inte fick antikoagulantibehandling återinsjuknade 10 av 19 med ny lungemboli varav fem med dödlig utgång jämfört med ingen av 16 som fick behandling med UFH under 14 dagar [3].

Man inkluderade sedan ytterligare 38 till öppen behandling med UFH och av dessa återinsjuknade en med icke-dödlig lungemboli. Om alla behandlade läggs samman inträffade 1,9 procent recidiv med UFH att jämföras med 52,6 procent hos obehandlade (OR 0,02; KI 0,002 till 0,15). Den absoluta riskreduktionen blir 50,7 procent och ”numbers needed to treat” (NNT) för att förebygga ett återfall blir två.

I en annan randomiserad studie av 120 personer med proximal DVT jämfördes AVK-behandling med eller utan initialt UFH-tillägg [6]. I gruppen med UFH växte trombosen i storlek hos 8,2 procent jämfört med 39,6 procent i gruppen utan UFH (OR 0,14; 0,04 till 0,43). Ny symtomatisk venös trombos drabbade 6,7 procent av UFH-behandlade mot 20 procent utan UFH (OR 0,29; 0,09 till 0,94 och NNT 8). Effekten av olika varaktighet av initial behandling med hepariner vid VTE har jämförts i fyra studier (se Kapitel 4.2, Tabell 2) utan någon skillnad i risken för ny symtomatisk venös tromboemboli. I en meta-analys av sex randomiserade studier där behandling med UFH hade givits som kontinuerlig intravenös infusion eller subkutant fann man en lägre risk för ny VTE eller trombostillväxt med subkutant UFH (OR 0,62; 0,39 till 0,98) utan fler allvarliga blödningar [15].

Vid behandling med UFH, antingen det ges som kontinuerlig intravenös infusion eller subkutant, behöver man monitorera behandlingseffekten. Detta sker vanligen med APTT (aktiverad partiell trombintid) (se Kapitel 1.5). Vid dosering av UFH behöver man ta hänsyn till bl a kroppsvikten och användandet av nomogram underlättar att snabbare nå adekvat blodförtunning [5,30]. I två prospektiva studier har man visat att risken för ny VTE är lägre om APTT är minst 1,5 gånger kontrollvärdet under den initiala UFH-behandlingen än om det är mindre än 1,5 gånger [4,16].

## Akut behandling av VTE med lågmolekylärt heparin

I en Cochranerapport sammanfattades 14 RCT publicerade mellan 1988 och 1998 med sammanlagt 4 754 patienter [1,2,10,12,13,18,20,22,23,24,25,29,32,33]. Patienter med DVT utan samtidig symtomatisk lungemboli hade inkluderats i åtta av dessa. Diagnosen var bekräftad med objektiv metod. De LMWH-preparat som undersökts var nadroparin, tinzaparin, enoxaparin, dalteparin, CY 222 (minolterapi), reviparin givna subkutant i fast dos en eller två gånger per dag. UFH gavs subkutant eller intravenöst i anpassad dos.

## Återinsjuknande i VTE

Ingen enskild studie visade på lägre risk för återinsjuknande i venös tromboembolism med LMWH jämfört med UFH. Om man lägger samman resultaten från olika studier får man en icke-signifikant minskad risk för återinsjuknande i VTE, 1,8 procent med LMWH mot 2,6 procent med UFH under akutbehandlingen (OR 0,70; 0,46 till 1,06), vid tre månaders uppföljning (OR 0,75; 0,55 till 1,01), vid sex månader (OR 0,76; 0,44 till 1,30) och vid uppföljningsperiodens slut (OR 0,76; 0,57 till 1,01).

I de flesta studier behandlades patienterna i tre månader med peroral AVK och efter denna tid hade ny VTE uppstått hos 3,8 procent i LMWH-gruppen jämfört med 5,1 procent i UFH-gruppen. Vid lungemboli var risken för ny VTE jämförbar i båda behandlingsgrupperna (OR 0,91; 0,42 till 1,97).

## Blödningskomplikationer

Alla studier utvärderade risken för allvarlig blödning under den akuta behandlingstiden, vilket inträffade hos 30 (1,3 procent) av 2 353 patienter som fick LMWH jämfört med 51 (2,1 procent) av 2 401 som fick UFH (NNT 125). Metaanalysen visade en säkerställd minskning av allvarliga blödningar i LMWH-gruppen (OR 0,60; 0,39 till 0,93). Bara en enskild studie visade sänkt risk för allvarlig blödning med LMWH (OR 0,19; 0,06 till 0,59) [18], medan två visade en icke-signifikant ökning hos

LMWH-behandlade (1,70; 0,42 till 6,87, respektive 1,26; 0,49 till 3,19) [2,22].

## **Dödlighet**

Dödligheten i elva av studierna var 6,4 procent i LMWH-gruppen mot 8,0 procent i UFH-gruppen (OR 0,78; 0,62 till 0,99, NNT 63). Sex studier utvärderade dödligheten hos patienter med malign sjukdom. I en av dessa var dödligheten lägre hos de som fått LMWH (OR 0,16; 0,03 till 0,72) [29]. Vid sammanslagning av de sex studierna var dödligheten lägre vid behandling med LMWH, 14 procent jämfört med 24 procent i UFH-gruppen (OR 0,53; 0,33 till 0,85, NNT 10). Hos patienter utan malign sjukdom fanns ingen skillnad i dödlighet (OR 0,97; 0,61 till 1,56).

## **Effekter av randomiseringsförfarandet**

När analysen av resultaten begränsades till sju studier med adekvat dold allokering vid randomisering finner man en icke-signifikant minskning av ny VTE efter akut behandling (OR 0,80; 0,51 till 1,26) och vid uppföljningstidens slut (OR 0,82, 0,60 till 1,12). Minskningen av allvarlig blödning i LMWH-gruppen är då inte längre statistiskt signifikant (OR 0,71; 0,43 till 1,15). Inte heller är dödlighetsreduktionen längre statistiskt signifikant (OR 0,82; 0,64 till 1,05).

## **Jämförelse mellan lågmolekylärt heparin och heparin vid proximal DVT**

I fem studier omfattande 1 636 patienter med proximal DVT jämfördes tre olika sorters LMWH (nadroparin, tinzaparin, och enoxaparin) med UFH-behandling [18,20,22,29,32]. Vid uppföljningstidens slut hade 4,8 procent av dem som fått LMWH drabbats av en ny symtomatisk VTE mot 7,8 procent av dem som fått UFH (OR 0,60; 0,40 till 0,89). När man studerar de båda effektmåtten DVT och lungemboli var för sig blir riskreduktionen ungefär densamma, men då konfidensintervallen blir vidare blir minskningen inte statistiskt säkerställd (OR 0,63; 0,39 till 1,03 respektive OR 0,60; 0,30 till 1,21).

Risken för allvarlig blödning var lägre med LMWH, 1,0 procent mot 2,3 procent i UFH-gruppen (OR 0,44; 0,21 till 0,95). I LMWH-gruppen dog 5,4 procent mot 8,3 procent i UFH-gruppen (OR 0,64; 0,43 till 0,93). Detta ger en absolut riskreduktion på 2,9 procent (NNT 39).

### **Lågmolekylärt heparin doserat en eller två gånger**

I en metaanalys jämfördes behandling med LMWH doserat en (fem studier) eller två (åtta studier) gånger per dag mot UFH utan att man fann någon skillnad mellan antalet doseringar och risken för DVT, lungemboli, död eller allvarlig blödning [11].

I en annan metaanalys jämfördes LMWH under 5–10 dagar doserat en eller två gånger per dygn [9]. I fem RCT omfattande 1 522 personer med VTE fanns det ingen skillnad i dödlighet, risk för ny VTE eller allvarlig blödning mellan de olika dosregimerna. I en studie publicerad efter metaanalyserna jämfördes LMWH doserat två gånger per dag i 5–7 dagar med samma dos givet en gång per dag i 28 dagar och med UFH i 5–7 dagar hos 1 137 personer med DVT [7]. Ny symtomatisk VTE drabbade 6,4 procent av gruppen med UFH jämfört med 1,8 procent med en dos LMWH (OR 0,28; 0,21 till 0,66) och 3,5 procent med LMWH två gånger per dag (OR 0,51; 0,25 till 1,01). Risken för ny VTE var likvärdig för grupperna med LMWH doserat en och två gånger per dag (OR 0,55; 0,25 till 1,39). Dödligheten och risken för allvarlig blödning var likvärdig i alla tre grupperna.

### **Behandling på sjukhus eller polikliniskt**

I den tidigare beskrivna metaanalysen jämfördes i 10 av de 13 studierna behandling på sjukhus med LMWH mot UFH [11]. I tre av de tretton studierna jämfördes poliklinisk LMWH-behandling med UFH-behandling på sjukhus. Det var dock bara 27–49 procent av patienterna som behandlades helt polikliniskt. Risken för allvarlig blödning var mindre vid behandling på sjukhus med LMWH än med UFH (OR 4,40; 0,21 till 0,95) men inte vid poliklinisk behandling med LMWH (OR 1,18; 0,56 till 2,49). Övriga indirekta jämförelser (avseende en eller två dos, tidigt och sent återinsjuknande i VTE, olika LMWH-preparat) mellan

LMWH-behandling på inneliggande eller polikliniska patienter skilde sig inte signifikant.

## **Jämförelse mellan olika sorter lågmolekylärt heparin och heparin**

I ovan nämnda metaanalys jämfördes också indirekt fem olika LMWH-preparats effekt och säkerhet i relation till UFH utan att det fanns några säkra skillnader [11]. Dock gjordes ingen statistisk analys då materialet bedömdes vara för litet för att ge ett användbart resultat. Ingen heterogenitet påvisades. Direkta jämförelser saknas varför underlag saknas för att jämföra de olika LMWH.

## **Lungemboli**

I Cochranerapporten redovisas en studie som jämfört behandling med UFH mot LMWH (tinzaparin) vid symtomatisk submassiv akut lungemboli [33] samt en studie (reviparin) som undersökte en subgrupp med lungemboli [2]. När resultaten för båda dessa studier läggs samman är det ingen skillnad i recidivfrekvens vid uppföljningstidens slut mellan behandling med LMWH (2,9 procent) och UFH (3,2 procent) (OR 0,91; 0,42 till 1,97).

Ytterligare två studier av VTE med subgruppsanalys av asymtomatisk lungemboli som behandlats med UFH eller LMWH har nyligen redovisats [19,26], liksom en pilotstudie vid symtomatisk lungemboli [27]. I en av studierna var det signifikant färre ( $p=0,009$ ) som fick ny VTE i gruppen med LMWH-behandling (0 procent) jämfört med UFH (6,8 procent) [19]. I de båda andra studierna var behandlingen likvärdig. Risken för ny VTE vid behandling av lungemboli var 0–5,8 procent med LMWH och 0–6,8 procent med UFH. I en RCT omfattande 79 personer med symtomatisk lungemboli fann man en likvärdig minskning av skintigrafiska perfusionsdefekter med UFH och LMWH [21].

I två studier omfattande sammanlagt 812 personer med lungemboli där LMWH gavs en gång per dag var risken för återinsjuknande i VTE jämförbar med UFH-behandling [19,33]. Risken för ny VTE var även



jämförbar med UFH-gruppen i de två studierna omfattande 331 personer med lungemboli där LMWH gavs två gånger per dag [2,27]. I en studie av 287 personer med lungemboli fann man att risken för ny VTE var ungefär 5 procent oavsett om LMWH administrerades en eller två gånger per dag eller om behandlingen bestod av UFH [26].

### **Begränsningar av generaliserbarhet**

I flertalet studier exkluderades patienter av följande orsaker; kontraindikation mot antikoagulantia såsom ökad blödningsrisk, indikation för trombolys, graviditet eller amning, svår njur- eller leversvikt.

### **Sammanfattning**

Initial behandling med UFH av akut VTE minskar risken för återinsjuknande jämfört med ingen behandling eller behandling med enbart AVK. Det finns inget underlag för att ta ställning till effekten av behandling vid asymtomatisk VTE. Behandling med LMWH har minst lika god effekt som UFH vid DVT och är inte sämre än UFH vid submassiv lungemboli. Vid proximal DVT är risken för ny VTE mindre med LMWH. Hos patienter med malign sjukdom som drabbas av VTE är dödligheten lägre med LMWH jämfört med UFH, men det är ingen skillnad i dödligheten för patienter utan malign sjukdom.

Risken för allvarlig blödning är mindre med LMWH än med UFH vid behandling av VTE på sjukhus. Vid poliklinisk behandling av VTE med LMWH är risken för allvarlig blödning inte större än med UFH-behandling på sjukhus. Dödlighet, risk för ny VTE eller allvarlig blödning är av samma storleksordning vid behandling av VTE med LMWH administrerat en eller två gånger per dygn. Det finns inget underlag för att jämföra effekten och säkerheten av olika sorters LMWH vid initiala behandlingen av VTE.



**För samtliga tabeller gäller följande förkortningar:**

DB = dubbelblind

F = flebografi

FUT = fibrinogenupptagstest

**I** = interventionsgrupp

**K** = kontrollgrupp

P = pletysmografi

PA = pulmonalisangiografi

Sc = skintigrafi

US = ultraljud

**Tabell 1** Heparin jämfört med AVK eller ingen farmakologisk behandling av lungemboli eller proximal DVT.

Författare År	Design	Pat.population	Intervention
Barritt 1960 [3]	RCT 1957–1958	Misstänkt lungemboli på basen av klinik, EKG, lungröntgen  Exkluderade: Nylig operation Nyligt magsår	<b>I</b> UFH 10 000 IE iv x 4, sex doser och nicoumalone (PT 2–3 x normalvärdet) i 14 d men 5 som var sängliggande i 28 d (16)  <b>K</b> Ingen behandling (19)  Ytterligare 38 fick antikoagulantia efter avslutad randomisering  Sängläge 10 d för alla Öppen för alla Allokering med brev
Brandjes 1992 [6]	RCT	Symtomatisk proximal DVT (F) Ålder 57 år Kvinnor drygt 50%  Exkluderade (99): Lungemboli Bilateral DVT Flegmasia Tidigare DVT Gravida AVK-behandling Koagulationsdefekt	<b>I</b> UFH bolus 5 000 IE följt av 1 250 E/t iv kontinuerligt, 7 d (APTT 60–90) + acenocoumarol (INR 2,0–3,0) 12 v (60)  <b>K</b> Placebo 7 d + acenocoumarol (INR 2,0–3,0) 12 v (60)  Blind för patient, läkare, utvärderare Allokering med brev

Effektmått/ diagnosmetod	Resultat (95% KI)	Kommentarer
a) dödlighet b) dödlig lungemboli c) icke-dödlig LE	a) <b>I</b> 2/54 (3,7%) <b>K</b> 5/19 (26%)  b) <b>I</b> 0 <b>K</b> 5 (26%)  c) <b>I</b> 0/16, 1/54 <b>K</b> 5 (26%)	Liten studie med dramatiskt resultat
a) symtomatisk DVT (F) eller LE (Sc, PA) under 24 veckor b) allvarlig blödning c) trombosutbredning efter en vecka (F och Sc) <b>I</b> (49), <b>K</b> (53)	a) <b>I</b> 4 (6,7%) varav 1 första veckan <b>K</b> 12 (20%) varav 3 första veckan OR 0,29 (0,09; 0,94)  b) <b>I</b> 2 (3%) <b>K</b> 3 (5%) OR 0,68 (0,11; 4,1) Alla mellan vecka 6 och 12  c) <b>I</b> 4 (8,2%) <b>K</b> 21 (39,6%) OR 0,14 (0,04; 0,43)	Powerkalkyl beräknade 250/grupp. Studien avbröts i förväg då hög frekvens trombosutbredning i <b>K</b>  Avslutade i förtid: <b>I</b> 5, <b>K</b> 2

**Tabell 2** Jämförelse mellan olika behandlingstider med heparin vid DVT.

Författare År	Design	Pat.population	Intervention
Hull 1990 [17]	RCT	Proximal DVT (F)  Exkluderade: Blödningsbenägenhet	UFH iv bolus följt av kontinuerligt UFH 40 000 IE/d för låg blödnings- risk 30 000 IE/d för hög blödnings- risk  APTT efter 4 t målvärde 1,8–2,8 x-normalvärdet (som var 30)  I 10 d UFH, warfarin från d 5 (100) K 5 d UFH, warfarin från d 1 (99)  INR-mål 2,0–3,0 3 mån Blind för alla

Effektmått/ diagnosmetod	Resultat (95% KI)	Kommentarer
a) dödlighet b) lungemboli (Sc, PA) c) symtomatisk DVT (P, FUT, F) d) allvarlig blödning	a) <b>I</b> 2 (2%) <b>K</b> 8 (8,1%)  b) <b>I</b> 1 (1%) <b>K</b> 0 Summa 7 VTE vardera grupp p<0,05 för skillnad större än 7,5% mellan grupper  c) <b>I</b> 6 (6%) <b>K</b> 7 (7,1%)  d) <b>I</b> 6 (6%; 2,2; 12,6) <b>K</b> 7 (7,1%; 2,9; 14) P<0,05 för skillnad större än 8,0% mellan grupper	Inte angivet ekvivalens som syfte, inte heller i förväg gjort powerberäkning. Posthoc ekvivalensberäkning

**Tabell 3** Heparin subkutant jämfört med kontinuerligt intravenöst som initial behandling av VTE.

Författare År	Design	Pat.population	Intervention
Hommes 1992 [15]	Metaanalys av 6 RCT Medline 1966–1991 Current Contents 1991 Science Citation Index 1989–1991 Referenser Abstrakt från möten	VTE; flertalet proximal DVT (F, P, PA, Sc) där sc jämfördes direkt mot iv kontinuerligt	<b>I</b> UFH sc 29 000–37 000 IE/d (48–138, totalt 394)  <b>K</b> UFH iv kontinuerligt 24 000–37 000E/d (46–133, totalt 389)  Båda grupper labtest för dosanpassning Behandlingstid 5–14 d  6 studier bra kvalitet, bara dessa ingår i analysen. Exkluderade en studie utan randomisering och en med ofullständig uppföljning



<b>Effektmaß/ diagnosmetod</b>	<b>Resultat (95% KI)</b>	<b>Kommentarer</b>
a) VTE: symtomatisk DVT (P, F), symtomatisk lungemboli (Sc, PA), asymtomatisk utvidgning av DVT (F) eller LE (Sc)	a) <b>I</b> 25 (7,4%) <b>K</b> 40 (10,3%) ARR 2,9 NNT 35 OR 0,62 (0,39; 0,98)	Resultaten väsentligen samma om de två exkluderade studierna medtogs i analysen
b) allvarlig blödning	b) <b>I</b> 16 (4,1%) <b>K</b> 20 (5,2%) OR 0,79 (0,42, 1,48)	

**Tabell 4** Initialbehandling av DVT eller lungemboli med heparin jämfört med lågmolekylärt heparin.

Författare År	Design	Pat.population	Intervention
van den Belt 2002 [34]	Systematisk översikt med metaanalys 14 RCT (4 754 personer)	DVT (13 RCT) Lungemboli (1 RCT samt subgruppsanalys 1 RCT)	<p><b>I</b> LMWH; dalteparin (3 RCT) enoxaparin (3 RCT) nadroparin (4 RCT) tinzaparin (1 RCT) reviparin (1 RCT) logiparin (1 RCT) CY 222 minolteparin (1 RCT)</p> <p><b>K</b> UFH (iv 12 RCT, sc 2 RCT)</p> <p>Behandlingstid 5–12 d</p>

**Tabell 5** Behandling av proximal DVT med heparin eller lågmolekylärt heparin.

Författare År	Design	Pat.population	Intervention
van den Belt 2002 [34]	Systematisk översikt med metaanalys 5 RCT (1 636 personer)	Proximal DVT	<p><b>I</b> LMWH (814); nadroparin (2 RCT) tinzaparin (1 RCT) enoxaparin (2 RCT)</p> <p><b>K</b> UFH (822)</p>

Effektmått/ diagnosmetod	Resultat (95% KI)	Kommentarer
a) dödlighet	a) <b>I</b> 135/2 108 (6,4%)	I 7 RCT med tydligt dold allokering vid randomi- seringen var det icke signifikant lägre risk för LMWH-gruppen avseende: a) OR 0,82 (0,64; 1,05) d) OR 0,82 (0,60; 1,12) e) OR 0,71 (0,43; 1,15)
b) dödlighet (malign sjukdom)	<b>K</b> 172/2 137 (8,0%) OR 0,78 (0,61; 0,99)	
c) dödlighet (inte malign sjukdom)	b) <b>I</b> 33/221 (14,0%)	
d) symtomatisk VTE	<b>K</b> 54/225 (24%)	
e) allvarlig blödning	OR 0,53 (0,33; 0,85)	
Vid uppföljningstidens slut	c) <b>I</b> 35/1 066 (3,3%) <b>K</b> 36/1 073 (3,4%) OR 0,97 (0,61; 1,56)	Två RCT redovisade risken för ny VTE vid behandling av lungemboli: <b>I</b> 13/442 (2,9%) <b>K</b> 14/441 (3,2%) OR 0,91 (0,42; 1,97)
	d) <b>I</b> 86/1 998 (4,3%) <b>K</b> 113/2 021 (5,6%) OR 0,76 (0,57; 1,01)	
	e) <b>I</b> 30/2 353 (1,3%) <b>K</b> 51/2 401 (2,1%) OR 0,60 (0,39; 0,93)	

Effektmått/ diagnosmetod	Resultat (95% KI)	Kommentarer
a) dödlighet	a) <b>I</b> 44 (5,4%)	
b) symtomatisk VTE	<b>K</b> 68 (8,3%)	
c) allvarlig blödning	OR 0,64 (0,43; 0,93)	
	b) <b>I</b> 39 (4,8%) <b>K</b> 64 (7,8%) OR 0,60 (0,40; 0,89)	
	c) <b>I</b> 8 (1,0%) <b>K</b> 19 (2,3%) OR 0,44 (0,21; 0,95)	

**Tabell 6** Initialbehandling av DVT med intravenöst heparin jämfört med lågmolekylärt heparin, olika dosregimer (studie publicerad efter Cochrane-rapporten).

Författare År	Design	Pat.population	Intervention
Breiddin 2001 [7]	RCT Multicenter (104 centra i 10 länder)	DVT (F) symtom högst 14 d  Exkluderade: Vadvenstromboser Lungemboli Okontrollerad hypertoni Stroke Aktivt magsår Allvarlig lever- eller njursjukdom Lumbalpunktion eller operation senaste 5 d Trombocytopeni Graviditet	<b>I1</b> Reviparin sc x 2, 5–7 d (388, utvärderade 328)  <b>I2</b> Reviparin) sc x 1, 28 d (374, utvärderade 312)  <b>K</b> UFH iv 5 000 IE följt av 1 250 IE/timme APTT-mål 1,5–2,5 5–7 d, (375, utvärderade 321)  Dygnsdos reviparin: 7 000 IE 35–45 kg 8 400 IE 46–60 kg 12 600 IE >60 kg  AVK till alla i 90 d <b>K</b> och <b>I1</b> från första dagen <b>I2</b> från 21 dagen  Endast utvärderare blindad

---

**Effekt­mått/  
diagnos­metod****Resultat  
(95% KI)**

---

a) dödlighet	a) <b>I1</b> 9 (2,3%) <b>I2</b> 15 (4,0%)
b) symtomatisk lungemboli (Sc)	<b>K</b> 11 (2,9%)
c) symtomatisk DVT (F)	b) <b>I1</b> 3 (0,8%) <b>I2</b> 7 (1,9%)
d) symtomatisk VTE	<b>K</b> 13 (3,5%)
e) allvarlig blödning inom 21 d	c) <b>I1</b> 4 (1,0%) <b>I2</b> 6 (1,6%)
Jämförelse med <b>K</b>	<b>K</b> 11 (2,9%)
	d) <b>I1</b> 7 (1,8%), ARR 4,6% OR 0,28 (0,12; 0,66) <b>I2</b> 13 (3,5%) ARR 2,9% OR 0,51 (0,25; 1,01) <b>K</b> 24 (6,4%)
	e) <b>I1</b> 3 (0,8%) <b>I2</b> 2 (0,6%) <b>K</b> 2 (0,5%)

---

**Tabell 7** Akut behandling av lungemboli med heparin eller lågmolekylärt heparin (studier som inte är med i Cochranerapporten).

Författare År	Design	Pat.population	Intervention
Hull 2000 [19]	RCT 15 center multicenter USA Canada	Proximal DVT (F), 50% hade asymtomatisk LE (Sc). Bara de med LE ingick i denna studie >18 år, drygt 60% över 60 år kvinnor 56%  Exkluderade: 2 episoder med VTE Blödningsbenägenhet Svår hypertoni Svår njur- eller leversvikt	<b>I</b> Tinzaparin 175 IE/kg sc dagligen 6 d (97)  <b>K</b> UFH 5 000 IE iv bolus följt av 6 d infusion av: 40 000 IE/d om låg blödnings- risk 30 000 IE/d om risk för blödning APTT-mål: 1,5–2,5 x 30 s (103)  Alla fick warafarin i 3 mån INR-mål 2,0–3,0  ASA var inte tillåtet ge  Läkare, patient och utvärderare blindad
Merli 2001 [26]	RCT Multicenter (74) 16 länder	Symtomatisk DVT (F eller US), eller LE (Sc, PA)  Alla gjorde Sc eller PA vid studiestart. De med LE utgjorde subgruppen LE >18 år kvinnor 45%  Exkluderade: Nylig operation av ögon CNS Blödningsbenägenhet Tarmsår Svår njur- eller leversvikt	<b>I1</b> Enoxaparin 1,5 mg/kg sc x 1 dagligen 5 d (298, varav 94 med LE)  <b>I2</b> Enoxaparin 1 mg/kg sc x 2 dagligen 5 d (312, varav 105 med LE)  <b>K</b> UFH iv bolus följt infusion enligt nomogram 5 d APTT-mål: 55–80 s (290, varav 88 med LE)  Alla fick warafarin eller phenprocoumarin i 3 mån INR-mål 2,0–3,0  UFH gavs oblandat Utvärderare blindad

Effektmått/ diagnosmetod	Resultat (95% KI)	Kommentarer
a) dödlighet 3 månader	a) <b>I</b> 6 (6,2%)	Subgruppsanalys. Tyst lungemboli. Fler äldre i LMWH- gruppen varför man justerade för ålder. Det fanns ingen relation mellan ålder och effekt. Alla följdes upp
b) symtomatisk LE (Sc: high probability eller PA)	<b>K</b> 9 (8,7%)	
c) symtomatisk VTE DVT (F, P) eller LE	b) <b>I</b> 0 <b>K</b> 4 (3,9%)	
d) allvarlig blödning	c) <b>I</b> 0 <b>K</b> 7 (6,8%) p 0,009	
	d) <b>I</b> 1 (1%) <b>K</b> 2 (1,9%)	
a) dödlighet	a) <b>I1</b> 11 (3,7%) <b>I2</b> 7 (2,2%)	Subgruppsanalys av LE är posthoc
b) symtomatisk VTE DVT (F eller US) eller LE (Sc: high probability eller PA)	<b>K</b> 9 (3,1%)	
c) som ovan för subgruppen med LE vid studiestart	b) <b>I1</b> 13 (4,4%) <b>I2</b> 9 (2,9%) <b>K</b> 12 (4,1%)	Utvärderare blindad
d) som ovan för subgruppen med symtomatisk LE vid studiestart	Konfidensintervall för absolut skillnad mot <b>K</b> <b>I1</b> -3,0 till 3,5 <b>I2</b> -4,2 till 1,7	
e) allvarlig blödning	c) <b>I1</b> 5 (5,3%) <b>I2</b> 5 (4,8%) <b>K</b> 4 (4,5%)	
Uppföljning 3 mån		
Ekvivalens var definierat i förväg som högst 10% skillnad	d) <b>I1</b> 4 (10,0%) <b>I2</b> 3 (6,5%) <b>K</b> 4 (9,1%)	
	e) <b>I1</b> 5 (1,7%) <b>I2</b> 4 (1,3%) <b>K</b> 6 (2,1%)	

Tabellen fortsätter på nästa sida.

**Tabell 7** fortsättning

<b>Författare År</b>	<b>Design</b>	<b>Pat.population</b>	<b>Intervention</b>
Meyer 1995 [27]	RCT Pilotstudie multicenter (antal saknas) Frankrike	Icke massiv symtomatisk LE (PA) senaste 5 d >18 år, medel: 60 år Kvinnor (57%)  Exkluderade: Gravida eller ammande Opererad senaste 5 d Hjärnblödning 3 mån Ischemisk stroke 30 d Magsår Betydelsefull hjärt-lungsjukdom Blödningsbenägenhet Svår njur- eller leversvikt	Dalteparin 120 IE/kg sc x 2 dagligen 10 d (29)  UFH 5 000 IE iv bolus följt av 10 d infusion av: 500 IE/kg och dygn APTT-mål: 2–3 x normalvärdet (31)  Alla fick acencoumarol från dag 7 i 3 mån INR-mål 2,0–3,0  Bara utvärderare blindad



<b>Effektmått/ diagnosmetod</b>	<b>Resultat (95% KI)</b>	<b>Kommentarer</b>
a) asymtomatisk LE (Sc, PA för bekräftelse) inom 10 d b) skintigrafisk obstruktionsscore c) allvarlig blödning  3 månader	Ingen LE eller allvarlig blödning	Pilotstudie 2 dag tidigt, 5 följdes inte upp och 5 till gjorde inget skint vid 3 månader. Således endast 48 utvärderade

**Tabell 8** Jämförelse mellan lågmolekylärt heparin givet en eller två gånger per dygn vid DVT.

Författare År	Design	Pat.population	Intervention
Couturaud 2001 [9]	Metaanalys (5 RCT omfattande 1 522 personer)	Symtomatisk DVT	LMWH 5–10 d; logiparin, dalteparin (2 RCT), enoxaparin, nadroparin En studie endosgruppen 75% av tvådosgruppens dygnsdos, 3 samma dygnsdos, en 14% högre i endosgruppen <b>I</b> Endos (742) <b>K</b> Tvådos (766)
Siegbahn 1989 [31]			
Holmström 1992 [14]			
Partsch 1996 [28]			
Merli 2001 [26]			Utvärderare blindad i alla och två DB
Charbonnier 1998 [8]			

<b>Effektmått/ diagnosmetod</b>	<b>Resultat (95% KI)</b>
a) dödlighet 10 d	a) <b>I</b> 7 (0,9%)
b) dödlighet 3 mån	<b>K</b> 1 (0,1%)
c) symtomatisk VTE 10 d	OR 6,73 (0,85; 305)
d) asymtomatisk VTE 10 d	b) <b>I</b> 20/614 (3,3%)
e) symtomatisk VTE 3 mån	<b>K</b> 20/646 (3,1%)
f) allvarlig blödning 10 d	OR 1,05 (0,53; 2,09)
Uppföljning 10 d i alla 5 studier, och 2 dessutom 3 mån	c) <b>I</b> 7 (0,9%)
	<b>K</b> 9 (1,2%)
	OR 0,82 (0,26; 2,49)
	d) <b>I</b> 6/128 (4,7%)
	<b>K</b> 4/119 (3,4%)
	OR 1,34 (0,31; 6,68)
	e) <b>I</b> 26/614 (4,2%)
	<b>K</b> 32/646 (5,1%)
	OR 0,85 (0,48; 1,49)
	f) <b>I</b> 10 (1,3%)
	<b>K</b> 9 (1,2%)
	OR 1,16 (0,42; 3,24)

## Referenser

1. A randomised trial of subcutaneous low molecular weight heparin (CY 216) compared with intravenous unfractionated heparin in the treatment of deep vein thrombosis. A collaborative European multicentre study. *Thromb Haemost* 1991;65:251-6.
2. Low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. The Columbus Investigators. *N Engl J Med* 1997;337:657-62.
3. Barritt DW, Jordan S. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism: a controlled trial. *Lancet* 1960;1:1309-12.
4. Basu D, Gallus A, Hirsh J, Cade J. A prospective study of the value of monitoring heparin treatment with the activated partial thromboplastin time. *N Engl J Med* 1972;287:324-7.
5. Becker RC, Ball SP, Eisenberg P, et al. A randomized, multicenter trial of weight-adjusted intravenous heparin dose titration and point-of-care coagulation monitoring in hospitalized patients with active thromboembolic disease. *Antithrombotic Therapy Consortium Investigators. Am Heart J* 1999;137:59-71.
6. Brandjes DP, Heijboer H, Buller HR, et al. Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1992;327:1485-9.
7. Breddin HK, Hach-Wunderle V, Nakov R, Kakkar VV. Effects of a low-molecular-weight heparin on thrombus regression and recurrent thromboembolism in patients with deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2001;344:626-31.
8. Charbonnier BA, Fiessinger JN, Banga JD, et al. Comparison of a once daily with a twice daily subcutaneous low molecular weight heparin regimen in the treatment of deep vein thrombosis. FRAXODI group. *Thromb Haemost* 1998;79:897-901.
9. Couturaud F, Julian JA, Kearon C. Low molecular weight heparin administered once versus twice daily in patients with venous thromboembolism: a meta-analysis. *Thromb Haemost* 2001;86:980-4.
10. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. *Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. N Engl J Med* 1998;338:409-15.
11. Dolovich LR, Ginsberg JS, Douketis JD, et al. A meta-analysis comparing low-molecular-weight heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism: examining some unanswered questions regarding location of treatment, product type, and dosing frequency. *Arch Intern Med* 2000;160:181-8.
12. Faivre R, Neuhart Y, Kieffer Y, et al. [A new treatment of deep venous thrombosis: low molecular weight heparin fractions. Randomized study]. *Presse Med* 1988;17:197-200.
13. Fiessinger JN, Lopez-Fernandez M, Gatterer E, et al. Once-daily subcutaneous

- dalteparin, a low molecular weight heparin, for the initial treatment of acute deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1996;76:195-9.
14. Holmstrom M, Berglund MC, Granquist S, et al. Fragmin once or twice daily subcutaneously in the treatment of deep venous thrombosis of the leg. *Thromb Res* 1992;67:49-55.
15. Hommes DW, Bura A, Mazzolai L, et al. Subcutaneous heparin compared with continuous intravenous heparin administration in the initial treatment of deep vein thrombosis. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1992;116:279-84.
16. Hull RD, Raskob GE, Hirsh J, et al. Continuous intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous heparin in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1986;315:1109-14.
17. Hull RD, Raskob GE, Rosenbloom D, et al. Heparin for 5 days as compared with 10 days in the initial treatment of proximal venous thrombosis. *N Engl J Med* 1990;322:1260-4.
18. Hull RD, Raskob GE, Pineo GF, et al. Subcutaneous low-molecular-weight heparin compared with continuous intravenous heparin in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1992;326:975-82.
19. Hull RD, Raskob GE, Brant RF, et al. Low-molecular-weight heparin vs heparin in the treatment of patients with pulmonary embolism. American-Canadian Thrombosis Study Group. *Arch Intern Med* 2000;160:229-36.
20. Koopman MM, Prandoni P, Piovella F, 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. The Tasman Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:682-7.
21. Kuijter PM, Gallus AS, Cade JF, Buller HR. Randomised comparison of LMWH versus standard heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 1995;73:974 (abstract 288).
22. Levine M, Gent M, Hirsh J, 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. *N Engl J Med* 1996;334:677-81.
23. Lindmarker P, Holmstrom M, Granqvist S, et al. Comparison of once-daily subcutaneous Fragmin with continuous intravenous unfractionated heparin in the treatment of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1994;72:186-90.
24. Lopaciuk S, Meissner AJ, Filipecki S, et al. Subcutaneous low molecular weight heparin versus subcutaneous unfractionated heparin in the treatment of deep vein thrombosis: a Polish multicenter trial. *Thromb Haemost* 1992;68:14-8.
25. Luomanmaki K, Grankvist S, Hallert C, et al. A multicentre comparison of once-daily subcutaneous dalteparin (low molecular weight heparin) and continuous intravenous heparin in the treatment of deep vein thrombosis. *J Intern Med* 1996;240:85-92.

26. Merli G, Spiro TE, Olsson CG, et al. Subcutaneous enoxaparin once or twice daily compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of venous thromboembolic disease. *Ann Intern Med* 2001;134:191-202.
27. Meyer G, Brenot F, Pacouret G, et al. Subcutaneous low-molecular-weight heparin fragmin versus intravenous unfractionated heparin in the treatment of acute non massive pulmonary embolism: an open randomized pilot study. *Thromb Haemost* 1995;74:1432-5.
28. Partsch H, Kechavarz B, Mostbeck A, et al. Frequency of pulmonary embolism in patients who have iliofemoral deep vein thrombosis and are treated with once- or twice-daily low-molecular-weight heparin. *J Vasc Surg* 1996;24:774-82.
29. Prandoni P, Lensing AW, Buller HR, et al. Comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with intravenous standard heparin in proximal deep-vein thrombosis. *Lancet* 1992;339:441-5.
30. Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, et al. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a "standard care" nomogram. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1993;119:874-81.
31. Siegbahn A, S YH, Boberg J, et al. Subcutaneous treatment of deep venous thrombosis with low molecular weight heparin. A dose finding study with LMWH-Novo. *Thromb Res* 1989;55:767-78.
32. Simonneau G, Charbonnier B, Decousus H, et al. Subcutaneous low-molecular-weight heparin compared with continuous intravenous unfractionated heparin in the treatment of proximal deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 1993;153:1541-6.
33. Simonneau G, Sors H, Charbonnier B, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. The THESEE Study Group. Tinzaparine ou Heparine Standard: Evaluations dans l'Embolie Pulmonaire. *N Engl J Med* 1997;337:663-9.
34. van den Belt AG, Prins MH, Lensing AW, et al. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2002. Oxford: Update Software.