

## 1.7 Effekter och biverkningar vid åtgärder mot venös tromboembolism

---

Venös tromboembolism är en sjukdom med många manifestationer. Dessa sammanfattas i Figur 1 i Kapitel 1.1 och i Tabell 1 i detta kapitel. Lungembolism från en trombos – någonstans i vensystemet – är ett tillstånd som ibland kan vara dödande. Venös embolism förutsätter dessutom en venös trombos. Utan trombos i nedre extremiteterna uppkommer inte ett posttrombotiskt syndrom. Patienter med venös trombos, särskilt de utan övergående riskfaktorer, har hög risk för framtida recidiv, ett faktum som gjort att man föreslagit att betrakta sjukdomen som kronisk [78]. Vissa omständigheter förorsakar svårigheter i handläggningen av venös tromboembolism.

1. Klinisk tromboembolidiagnostik är mycket osäker, och objektiv verifikation behövs innan behandling påbörjas eller vid vetenskapliga utvärderingar. Svårigheterna gäller såväl djup venös trombos som lungembolism.
2. Vissa tromboser är asymtomatiska och upptäcks först vid systematiska studier med noggrann diagnostik. Detta fenomen har studerats framför allt postoperativt och posttraumatiskt.
3. Lungembolism, även dödlig, kan uppkomma utan föregående symtom eller tecken på venös trombos i extremiteterna. Om man bortser från eventuella metodologiska svårigheter att vid obduktion fastställa om lungembolism är dödande eller inte, så är den låga obduktionsfrekvensen det stora problemet i dag. Lungembolism är en dödsorsak bland många och döljer sig vid låg obduktionsfrekvens i totaldödligheten [9]. Dessutom är klinisk premortal dödsorsaksbestämning dåligt korrelerad till obduktionsfynd [21,65].

4. Tidsförloppet mellan förekomsten av djup venös trombos och uppkomsten av ett etablerat posttrombotiskt syndrom är långt – oftast flera år. Ett posttrombotiskt syndrom är bara en av flera orsaker till venös insufficiens. Hos en patient med venös insufficiens är det ofta inte möjligt att få absolut klarhet i om patienten har haft en djup venös trombos vid något tidigare tillfälle, ofta för länge sedan.

Det stora flertalet behandlings- och profylaxstudier har analyserat effekten på sjukdomens kortsiktiga förlopp, dvs akut uppkomst av venös tromboembolism eller recidiv. I behandlingsstudier är uppläggningsprincipiellt sett enkel. Patienter med olika symtombild som inger klinisk misstanke på venös tromboembolism genomgår en diagnostisk utredning, varvid diagnosen verifieras eller förkastas. Behandlingseffekt studeras därefter på de patienter som har en positiv diagnos, och resultatet är recidiv av trombos eller uppkomst av embolism under en viss fastställd tidsram, åter med objektiv verifikation.

När det gäller profylaxstudier följer man i princip en trombosfri population under ett tidsförlopp, där patienter utsätts för en situation som kan predisponera för uppkomst av trombos, t ex ett kirurgiskt ingrepp, efter slaganfall etc. Med känsliga diagnostiska metoder kan man då upptäcka alla tromboser, även små och kanske kliniskt betydelselösa. Endast en smärre andel av dessa tromboser ger kliniska symtom förenliga med djup venös trombos eller ger upphov till klinisk lungembolism och en ännu mindre andel ger upphov till dödlig lungembolism. De allra flesta profylaxstudier är dimensionerade utifrån antalet tromboser diagnostiserade med någon objektiv metod, tidigare fibrinogenupptagstest och numer oftast flebografi. Med dagens låga obduktionsfrekvens är det emellertid svårt att genomföra studier med dödlig lungembolism som effektmått och då är man hänvisad till totaldödlighet (vilket kanske dock ur patientens synvinkel är det viktigaste). Självfallet har val av effektmått mycket stor betydelse för studiepopulationsberäkning och därmed statistisk styrka i en studie.

## Surrogatmått

Surrogatmått är ett substitut för det egentliga effektmått som man i förlängningen är intresserad av. Som surrogatmått används en variabel eller ett fenomen som är relativt lätt att upptäcka eller fastställa och som antas avspegla ett kliniskt betydelsefullt utfall. Genom att använda ett surrogatmått vill man enklare och snabbare få ett svar på en frågeställning och därmed spara tid och pengar. Surrogatmått måste dock användas med försiktighet och innan kliniskt viktiga behandlingsförändringar sker bör dessutom kliniskt viktiga och relevanta effekter ha påvisats [22,33,38,73,94]. Surrogatmåtten måste vara relaterat både statistiskt och orsaksmässigt till det kliniskt viktiga effektmåttet. Sålunda har nyligen ifrågasatts om det har varit korrekt att godkänna enoxaparinprofylax på medicinpatienter baserat på en studie med flebografisk dokumentation av trombos [4].

Önskvärda egenskaper hos ett surrogatmått är att;

1. det ska vara relaterat till det patofysiologiska skeende man vill undersöka
2. det ska ge en kvantitativ uppfattning om sjukdomens allvarlighet
3. förändringar i surrogatmått vid eventuell profylax eller behandling ska vara relaterade till kliniska resultat
4. det ska ge snabbare svar på en kliniskt viktig frågeställning än om man studerar den kliniskt relevanta effekten i sig
5. det föreligger ett tidsmässigt förhållandevis nära samband mellan surrogat – och det kliniskt relevanta utfallet.

## Flebografisk asymtomatisk trombos som surrogatmått

Vad gäller flebografiskt diagnostiserad asymtomatisk trombos som surrogat för kliniskt viktig venös tromboembolism är dessa fem punkter uppfyllda även om oklarheter kan föreligga i storleksordningen av relationen.

- Ad 1. Med den flebografiska undersökningen diagnostiseras venös trombos avseende lokalisation och utbredning. Med flebografi diagnostiseras såväl symtomatisk som asymtomatisk trombos. Utan trombos sker ingen lungembolisering och följaktligen ingen död i lungembolism men även asymtomatiska tromboser kan embolisera. Utan trombos i nedre extremiteterna finns inget underlag för utvecklingen av ett senare posttrombotiskt syndrom.
- Ad 2. Proximala tromboser ger större risk för allvarlig lungembolism men även distala tromboser kan embolisera. Försök har gjorts att flebografiskt kvantifiera trombosbördan [18,19].
- Ad 3. Såväl profylax som behandling ger mindre risk för dödlig lungembolism. En potentiell felkälla i profylaxstudier är att behandling vanligen sätts in när trombos diagnostiseras vid systematisk uppföljning. Det är då inte möjligt att veta om en eventuell påverkan på dödlig lungembolism är en effekt av profylaxen eller behandlingen.
- Ad 4. Förutsatt att den relativa effekten är likartad behöver en studie som dimensioneras för dödlig lungembolism vara mångfaldigt större än om flebografisk trombos använts som effektmått.
- Ad 5. Den flebografiska trombosdiagnostiken sker när patienten har den trombotiska sjukdomen.

I fråga om venös tromboembolism kan problemet surrogatmått exemplifieras enligt Tabell 2. Samtidigt måste det stå klart att flebografin avbildar själva sjukdomen, dvs den venösa trombosen som fyller ut vensystemet och som är potentiellt dödlig i form av lungembolism.

Tabell 3 sammanfattar också schematiskt relationen mellan surrogatmått och kliniskt relevant resultat.

## Relationen mellan olika effektmått

Det principiella förhållningssätt man kan tänka sig framgår av Figur 1. Även om storleksordningen på relationen mellan de olika effektmåtten vid profylax i olika riskgrupper inte är helt känd bör det vara klart att det finns en betydelsefull koppling, således att lungembolism inte kan förekomma utan närvaro av en djup venös trombos och att djup venös trombos förekommer asymtomatiskt i en inte ringa andel, t ex post-operativt. Storleksordningen av problemet kan anges med beräkning i Tabell 4, där en 50-procentig riskreduktion föreligger i parallellitet med någon profylaxmetod, vilken som helst.

Avseende uppläggning av trombosprofylaktiska studier skulle det sannolikt vara optimalt med ett tvåstegsförfarande (efter initiala studier av verkningsmekanism, farmakokinetik, farmakodynamik etc):

1. en studie av två högriskpopulationer (höft- eller knäledsplastik och stor bukkirurgi för företrädesvis malign sjukdom) med bilateral flebografi och ett extensivt studieprotokoll i enlighet med dagens riktlinjer för studier av farmakologisk effekt
2. på basen av resultaten från 1) men med minimal tidsmässig fördröjning en studie, där klinisk tromboembolism med objektiv verifikation analyseras, och där protokollet förenklas så mycket som möjligt för att försäkra deltagande av många centra med få exklusionskriterier och därmed dels tillgodose kraven på statistisk styrka, dels öka generaliserbarheten av slutsatserna.

## Blödningskomplikationer

Den viktigaste bieffekten av trombospåverkande farmaka är blödningar. Det är också den bieffekt som inger störst tveksamhet bland kliniker när det gäller användning, om befintliga studier har dåliga eller svårtolkade data avseende patientsäkerhet. Ett stort problem i detta sammanhang har varit definition av blödning och ställningstagande till en blödnings kliniska relevans [12]. Klassifikation av blödning har varierat avsevärt mellan olika studier. Detta gör också att balansen mellan gynnsam effekt

av insatt profylax eller behandling och ogynnsam effekt i form av biverkningar kan vara svår att värdera. Uppskattning och kvantifiering av blödningar och deras konsekvenser innehåller subjektiva moment, och det är därför viktigt att blödningskomplikationer värderas i studier med en dubbelblind design. Granskning av oberoende säkerhetskommittéer ger ytterligare styrka åt en studie [15]. I studier av postoperativ trombosprofylax bör åtminstone en kirurg ingå i en sådan kommitté.

I samband med operativa ingrepp ska registreras:

1. Intraoperativ blödning
2. Postoperativ blödning i eventuellt dränage
3. Transfusionsmängd.

Även om man skulle finna statistiskt signifikanta skillnader i dessa mängder är det också viktigt att ta ställning till om mängderna är kliniskt relevanta och av den storleksordning att de uppväger eventuella gynnsamma effekter av trombosprofylax. Direkta mätningar av blodförluster är behäftade med flera felkällor och svårigheter och därför har olika beräkningsmodeller föreslagits där hänsyn tas till pre- och postoperativt hemoglobin samt eventuella transfusioner (t ex [34]). Någon systematisk prospektiv utvärdering av dylika modeller finns dock inte. I samband med profylaxstudier på opererade patienter är det viktigt att specialgranska postoperativa blödningar som har med det kirurgiska traumat att göra och som inte förekommer i behandlingsstudier såvida inte en patient behandlas direkt postoperativt.

Vid analys av blödningskomplikationer av behandling är sannolikt patientens ålder av stor vikt med högre blödningsrisk vid stigande ålder [64]. Rent principiellt bör man alltså korrigera för ålder vid jämförelse mellan grupper men detta torde sällan vara något problem i randomiserade studier av tillräcklig storlek.

### **Vad är en ”allvarlig blödning”?**

Flera försök har gjorts att definiera allvarlig eller ”major” blödning och i de flesta klassifikationer ingår:

1. Blödning som leder till transfusion, reoperation (vid kirurgi eller trauma) eller patientens död
2. Blödning intrakraniellt, intraspinalt, intraokulärt eller retroperitonealt.

Sårhematom är svårt att kvantifiera men är viktigt att notera om det leder till reoperation eller infektion. Ett problem som diskuterats i detta sammanhang är om en blödning i anslutning till en ortopedisk protes – i och för sig inte mätbar – skulle kunna leda till proteslossning eller infektion på sikt. Farhågan har framkastats men några studier som visat att så skulle vara fallet finns inte.

### **Metoder för att klassificera blödningar**

Olika sätt att klassificera blödningar är mycket styvmoderligt behandlade i litteraturen, och endast ett par studier finns där författarna utvärderat metodik att klassificera och kvantifiera blödning.

Landefeld och medarbetare studerade problemet med blödningsklassifikation på 168 patienter som selekterats från en prospektiv antikoagulantastudie [54]. Man använde tre klassifikationsmetoder:

1. en implicit metod där bedömare uppskattade om stor ("major"), liten ("minor") eller icke viktig blödning förelåg
2. den gamla explicita metoden där stor ("major") blödning definierades som stor melena, makroskopisk hematuri, klar blödning i viktigt organ, sår, retroperitonealt eller som krävde transfusion eller avbrytande av antikoagulantibehandling [76]
3. blödningsindex som byggde på blodförlust (allvarlig, moderat, mild) blödningshastighet (akut, subakut, kronisk) och kliniska konsekvenser (fatal, livshotande, potentiellt livshotande) där varje nivå var väl definierad. Stor ("major") blödning definierades som 1) fatal, 2) livshotande 3) potentiellt livshotande, 4) allvarlig blodförlust, 5) ledande till operation och 6) moderat blodförlust som var akut eller subakut.

De tre oberoende bedömarna (en internmedicinare, en hematolog och en kardiolog) angav att stor blödning förelåg i 2–39 procent enligt metod 1, i 28–47 procent enligt metod 2 och i 20 procent av samtliga enligt metod 3. Intraobservationsbedömningen (34 fall slumpvis klassificerade vid två tillfällen) gav med de tre olika metoderna kappvärden på respektive 0,61, 0,96 och 0,95. Mellanobservatörsbedömningen gav kappvärden på respektive 0,39, 0,69 och 0,87.

Graafsma och medarbetare studerade reproducerbarhet av blödningsklassifikation (stor, ”major”, liten, ”minor” och ingen blödning), blödningens kliniska relevans och jämförbarheten mellan en behandlande klinikers värdering av blödningen och en vetenskaplig bedömningskommittés [37]. Man gjorde studien i anslutning till en randomiserad behandlingsstudie av lågmolekylärt heparin, den så kallade TASMAN-studien [53]. Stor blödning klassificerades som blödning som uppfyllde ett av följande kriterier:

- kliniskt uppenbar blödning med samtidig Hb-sänkning på  $\geq 20$  g/l
- kliniskt uppenbar blödning med transfusionsbehov på  $\geq 2$  enheter erytrocytkoncentrat
- retroperitoneal eller intrakraniell blödning
- blödning som ledde till avbrytande av behandling.

Liten blödning var kliniskt overt blödning som inte uppfyllde ovanstående kriterier. Det förelåg god överensstämmelse mellan två bedömare (kappa 0,79 (KI 0,57 till 1,0)) och mellan två bedömningstillfällen (0,77; 0,52 till 1,0). Stor blödning bedömdes också som kliniskt relevant (0,76; 0,63 till 0,88).

I en studie analyserades specifikt riskfaktorer för blödningsproblem i samband med stor bukkirurgi där lågmolekylärt heparin användes som profylax [23]. Blödningskomplikationer noterades i 11 procent av 3 809 patienter utan skillnad mellan lågmolekylärt heparin och ofraktionerat heparin. Följande faktorer gav en signifikant riskökning för



blödningskomplikation: manligt kön (OR 1,68; KI 1,21 till 2,34), malignitet (1,62; 1,21 till 2,34), gynekologisk kirurgi (1,62; 1,12 till 2,35) och komplex kirurgi (2,70; 2,02 till 3,62). Vid stor ("major") blödning framstod dessutom lågt hemoglobin (<130 g/dl) som en riskfaktor (1,59; 1,16 till 2,16).

Ytterligare bieffekter som bör registreras är:

- påverkan på trombocyttalet
- heparininducerad trombocytopeni (HIT). Se Kapitel 5.5
- påverkan på leverenzymmer.

## Trombosprofylax och ryggbedövning

Ett speciellt problem som kommit att uppmärksammas allt mer under senare år är ifall kombinationen lågmolekylärt heparin och ryggbedövning ökar risken för spinala eller epidurala hematom med kvarstående neurologiskt bortfall. Samma diskussion var aktuell när profylaktiskt heparin i låg dos lanserades, men man ansåg från anestesiologiskt håll att någon ökad risk inte förelåg [85]. Lågdosheparin (5 000 IE x 2–3) användes därefter utan egentliga restriktioner på patienter som opererades i någon form av ryggbedövning. Endast ett fåtal fall med ett möjligt orsakssamband finns rapporterade [27,28,89]. Incidensen är svår att beräkna, men troligen låg. Detta ska ställas i relation till incidensen i samband med ryggbedövning utan att patienten fått någon hemostaspåverkande mediciner. Siffror varierar mellan 0,5 och 4,5 på 100 000 spinalanestasier och 0,7 och 5,2 på 100 000 epiduralanestasier [7,20,86,96]. Ännu lägre incidenssiffror har uppgivits [74]. Vid full antikoagulation ökar självfallet risken avsevärt [27]. Å andra sidan kan hematom också uppträda spontant utan punktion [44].

Den första fallbeskrivningen av ett möjligt samband mellan lågmolekylärt heparin och epidural- eller spinalblödning i samband med ryggbedövning publicerades av Tryba [85]. Detta startade åter en debatt om det lämpliga i att kombinera trombosprofylax med lågmolekylärt heparin och ryggbedövning. Ännu för 10 år sedan hade svenska anestesiloger en förhållandevis liberal inställning till kombinationen [68].

När sedan ytterligare fall har rapporterats, framför allt från USA, har detta lett till olika rekommendationer och restriktioner [5,16,45,47,62,82,87,88]. Problemet är speciellt viktigt eftersom ryggbedövning i sig reducerar postoperativ dödlighet och morbiditet inklusive venös tromboembolism [75,83].

Risikfaktorer för spinal- eller epiduralblödning är snarast definierade utifrån logiskt resonemang och fallbeskrivningar. De vanligen angivna är:

- Anatomisk risk såsom ryggs deformitet, närvaro av vaskulariserad tumör, vaskulär missbildning etc
- Närvaro av hemostasrubbnig (medfödd, förvärvad sjukdom, tillförsel av hemostaspåverkande farmaka)
- Komlicerad punktion eller kateterinsättning (teknisk besvärlig punktion, flera punktionsförsök, blodig retur).

Ett uppenbart problem med en komplikation av så låg incidens och som också kan förekomma utan lågmolekylärt heparin är att någon randomiserad studie inte kommer att göras. Det skulle röra sig om en erforderlig patientpopulation på sexsiffriga tal [11,61,93]. Problemet är knappast forskningsbart på detta konventionella sätt. Det är emellertid viktigt att skaffa sig någon form av uppfattning utifrån tillgängliga data. Detta kan i princip ske på fyra sätt:

1. Genomgång av studier där lågmolekylärt heparin använts och där bedövningsform framgår. Avseende ryggbedövning rör det sig huvudsakligen om höft- och knäoperationer. Såväl randomiserade som icke-randomiserade studier kan vara aktuella.
2. Genomgång av fallrapporter i litteraturen och sådana som kommit till myndigheternas kännedom.

3. Beräkning av till läkemedelsföretag inrapporterade fall i relation till antalet patientföreskrivningar.
4. Enkäter inom specialistföreningar.

Ett bekymmer med rapporterade fall enligt 2 och 3 är att fastställa orsakssambandet.

*Ad 1.* I 32 ortopedkirurgiska studier (inkluderade i Kapitel 2.3) där narkosform och antalet patienter som fått ryggbedövning framgår, har 7 534 randomiserats till något lågmolekylärt heparin, varav 3 710 (49 procent) hade någon form av ryggbedövning. Ingen rapport om spinal- eller epiduralhematom finns, inte heller bland de 2 712 patienter som ingått i kontrollgruppen och som opererades i ryggbedövning [1,2,3,10,14,24,25,26,29,30,32,35,41,42,43,48,50,55,56,57,58,59,60,66,67,69,70,72,81,84,90,91]. Olika lågmolekylära hepariner hade studerats (ardeparin, dalteparin, danaparoid, enoxaparin, nadroparin, sandoparin, tinzaparin) och kontrollgrupperna varierade också (dextran, ofraktionerat heparin, hirudin, kompressionsstrumpor, placebo, warfarin).

Liknande sammanställningar med även icke-ortopedisk kirurgi visade inget fall av symtomgivande spinalblödning bland 13 917, 9 013 och 15 151 patienter respektive med ryggbedövning, inklusive obstetriska patienter [11,45,80]. Uppenbarligen är dessa sammanslagna grupper för små för att ge någon möjlighet till säkra incidensberäkningar och besvara frågan huruvida risken är ökad med lågmolekylärt heparin. I dessa prospektiva och kontrollerade studier av trombosprofylaktisk effekt och profylaxrelaterade komplikationer är det emellertid osannolikt att en så pass allvarlig komplikation som ett symtomgivande spinal- eller epiduralhematom skulle ha missats eller inte rapporterats. I ytterligare ett antal studier har kombinationen lågmolekylärt heparin och ryggbedövning förekommit utan att de ingår i de studier som ligger till grund för denna rapport's evidensbaserade konklusioner. Detta rör sig om ytterligare 52 677 patienter varav 10 012 (19 procent) opererats med ryggbedövning. Det finns ingen rapport om spinal- eller epiduralblödning [8,13,31,39,40,51,71,77,92,95].

*Ad 2.* I en sammanställning från 1997 förelåg åtta publicerade fall samt 16 fall i USA rapporterade av tillverkaren av enoxaparin (dåvarande Rhône-Poulenc Rorer) [45]. Inga fall var rapporterade i Europa. I april 1998 hade antalet spinala hematom i USA ökat till 40 [46]. FDA's Public Health Advisory redovisade 43 patienter 1997 [62,97]. På basen av de till firman rapporterade fallen beräknades incidensen till mellan 1 på 1 000 och 1 på 10 000 ryggbedövningar. En viktig skillnad mellan Europa och USA är en 50-procentig differens i dygnsdos av enoxaparin med högre dos i USA (40 mg x 1 vs 30 mg x 2). För perioden maj 1993 till december 1997 rapporterades 25 fall. Med beräkningar utifrån uppskattat antal ryggbedövningar och speciell statistisk metodik för ovanliga komplikationer ansågs de 25 fallen indikera en ökad incidens jämfört med vad man borde ha sett [79]. Av de 61 fall av spinalhematom som sammanställdes i en översikt hade 31 patienter olika hemostaspåverkande mediciner (heparin, vitamin K-antagonister, tiklopidin) varav fyra hade fått lågmolekylärt heparin [89]. Samma författare redovisade också en sammanställning av 25 studier där hemostaspåverkande substanser hade kombinerats med ryggbedövning i mer än 32 000 patienter utan någon komplikation.

*Ad 3.* 1995 beräknades 4,5 miljoner opererade patienter ha fått lågmolekylärt heparin (enoxaparin) i kombination med ryggbedövning och 2 fall av spinalblödning hade rapporterats [87]. Detta gav underlag för en incidensberäkning till 1 fall på 2 250 000. Om incidensen hade varit densamma i Europa som USA borde cirka 300 kliniskt signifikanta blödningar ha rapporterats [87]. Från 1996 gjordes liknande beräkningar med sex komplikationer på cirka 6 miljoner ryggbedövningspatienter, alltså med en incidens på ett fall på 1 000 000 [52].

*Ad 4.* Hösten 1999 gjordes en enkät bland medlemmarna i Svensk Förening för Anestesi och Intensivvård (SFAI) [49]. Man efterfrågade neurologiska komplikationer vid spinala eller epidurala blockader under 1990-talet och erhöll svar från 85 procent av tillfrågade kliniker. Till och med september 1999 rapporterades 32 fall av epiduralt hematom vid 22 sjukhus samt dessutom nästan lika många fall av epidurala abscesser. Man har i en artikel i SFAI:s tidskrift uppskattat antalet exponerade patienter utifrån antalet spinala och epidurala anestasier lagda på såväl

obstetriska som övriga patienter 1998. Incidensen epiduralt hematom i samband med ryggbedövning skulle då bli 1:55 000 för obstetriska och 1:8 000 för övriga patienter. Större delen av de rapporterade patienterna hade erhållit någon koagulationspåverkande medicinering, men tyvärr är detta patientmaterial inte fullständigt redovisat varför man inte kan uttala sig om den isolerade eventuella riskökande effekten av LMWH. Siffrorna antyder dock att risken i vanlig praxis kan vara större än den man fått fram från ovan angivna noga kontrollerade studiepatienter, vilket ger anledning till försiktighet vid kombination av medel som påverkar hemostasprocessen och ryggbedövning.

Enligt "Sixth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy" anses allmänt att lågmolekylärt heparin kan kombineras med ryggbedövning förutsatt att man iakttar vissa praktiska regler för att upprätthålla säkerheten [36]. Dessa har att göra med faktorer som påverkar patientens hemostas och punktionens tidsmässiga relation till när det lågmolekylära heparinet ges. Likartade riktlinjer har tidigare diskuterats i Sverige, dels av Svensk förening för anestesi och intensivvård [5], dels av Socialstyrelsens vetenskapliga råd [17]. Om kombinationen ska komma ifråga bör patienter ha en negativ anamnes med avseende på blödningssjukdomar och tillstånd med defekt hemostas.

**Tabell 1** Venös tromboembolism – en sjukdom med många manifestationer.

- 
- asymtomatisk
  - symtomgivande djup venös trombos
  - ytlig trombos eller tromboflebit
  - lungembolism
  - plötslig död (mors subita)
  - kronisk pulmonell hypertension
  - kronisk venös insufficiens (posttrombotiskt syndrom)
- 

**Tabell 2** Relation mellan kliniskt effektmått och surrogatmått i tre studiesituationer av venös tromboembolism.

---

<b>Studiesituation</b>	<b>Kliniskt viktigt effektmått</b>	<b>Surrogatmått</b>
Profylax	Klinisk tromboembolism Dödlig lungembolism Total dödlighet	DVT upptäckt vid uppföljning med FUT, flebografi etc
Behandling av DVT	Kliniskt recidiv  Posttrombotiskt syndrom	Marder score* [63] Arnesen score* [6] Björgell score* [18] Venös reflux
Behandling av lungembolism	Död	Pulmonalstryck. Skintigrafibild. Spiral-DT-bild

---

\* De olika score-systemen avser olika poängvärderingar av en blodpropps utbredning och storlek (se vidare dessa referenser samt Kapitel 3.3).

**Tabell 3** Användning av surrogatmått som indikator på kliniskt viktiga utfall.

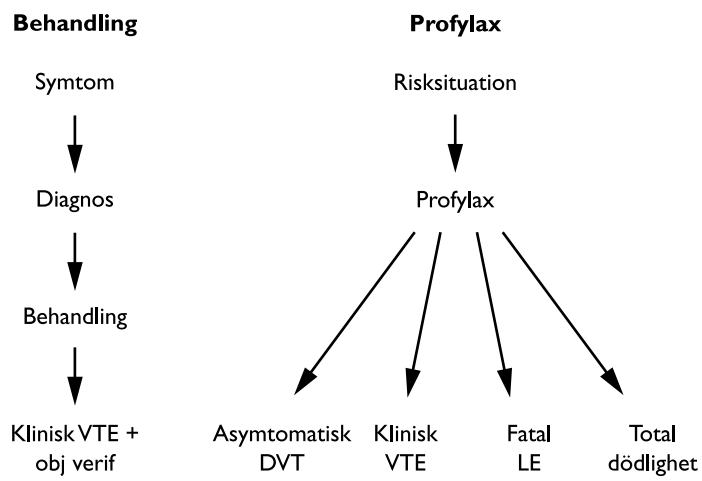
Surrogat	Klinisk tromboembolism totalt	Fatal lungembolism	Posttrombotiskt syndrom
Positivt FUT	+	+	–
Flebografiskt DVT, symtomatisk	+	+	+
Flebografisk DVT, asymtomatisk	+	+	?
Flebografisk DVT, asymtomatisk, förlängd profylax	+	?	?

FUT = fibrinogenupptagstest  
+ = samband påvisat  
– = samband inte påvisat  
? = oklart om samband finns

**Tabell 4** Studiestorlek för att påvisa signifikant reduktion av tromboemboliska komplikationer med en trombosprofylaktisk metod.

	Reduktion av tromboembolism	Nödvändig studiepopulation
Trombos enligt systematisk uppföljning	40 till 20%	200
Klinisk tromboembolism	4 till 2%	2 500
Fatal lungembolism	0,4 till 0,2%	25 000
Total dödlighet*	2 till 1,8%	150 000

\* Endast lungembolism påverkas.



**Figur 1** Effektmått i behandlings- och profylaxstudier.



## Referenser

1. Low-molecular-weight heparin (enoxaparin) vs dextran 70. The prevention of postoperative deep vein thrombosis after total hip replacement. The Danish Enoxaparin Study Group. *Arch Intern Med* 1991; 151:1621-4.
2. Prevention of deep vein thrombosis with low molecular-weight heparin in patients undergoing total hip replacement. A randomized trial. The German Hip Arthroplasty Trial (GHAT) Group. *Arch Orthop Trauma Surg* 1992;111:110-20.
3. RD heparin compared with warfarin for prevention of venous thromboembolic disease following total hip or knee arthroplasty. RD Heparin Arthroplasty Group. *J Bone Joint Surg Am* 1994;76:1174-85.
4. Enoxaparin and prevention of venous thrombo-embolism in medical units: new indication. No tangible benefit. *Prescrire Int* 2000;9:174-6.
5. Antikoagulantibehandling och ryggbedövning. Nya svenska riktlinjer. SFAI 2000.
6. Arnesen H, Heilo A, Jakobsen E, et al. A prospective study of streptokinase and heparin in the treatment of deep vein thrombosis. *Acta Med Scand* 1978;203: 457-63.
7. Aromaa U, Lahdensuu M, Cozantitis DA. Severe complications associated with epidural and spinal anaesthetics in Finland 1987-1993. A study based on patient insurance claims [see comment]. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41:445-52.
8. Avikainen V, von Bonsdorff H, Partio E, et al. Low molecular weight heparin (enoxaparin) compared with unfractionated heparin in prophylaxis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in patients undergoing hip replacement. *Ann Chir Gynaecol* 1995;84:85-90.
9. Bergqvist D, Fredin H. Pulmonary embolism and mortality in patients with fractured hips – a prospective consecutive series. *Eur J Surg* 1991;157:571-4.
10. Bergqvist D, Kettunen K, Fredin H, et al. Thromboprophylaxis in patients with hip fractures: a prospective, randomized, comparative study between Org 10172 and dextran 70. *Surgery* 1991;109:617-22.
11. Bergqvist D, Lindblad B, Matzsch T. Low molecular weight heparin for thromboprophylaxis and epidural/spinal anaesthesia – is there a risk? *Acta Anaesthesiol Scand* 1992;36:605-9.
12. Bergqvist D. Perioperative hemorrhagic complications in patients on low molecular weight heparins. *Semin Thromb Hemost* 1993;19:128-30.
13. Bergqvist D, Burmark US, Flordal PA, et al. Low molecular weight heparin started before surgery as prophylaxis against deep vein thrombosis: 2500 versus 5000 XaI units in 2070 patients. *Br J Surg* 1995;82: 496-501.
14. Bergqvist D, Benoni G, Bjorgell O, et al. Low-molecular-weight heparin (enoxaparin) as prophylaxis against venous thromboembolism after total hip replacement. *N Engl J Med* 1996;335:696-700.

15. Bergqvist D, Forbes CD, Minder CE, et al. Are safety committees really safe? *Scott Med J* 1998;43:42-4.
16. Bergqvist D, Wiklund L. [Caution for prophylaxis of thrombosis in connection with spinal anesthesia. Risk of hemorrhage when low-molecular-weight heparin is administered in epidural/spinal anesthesia]. *Läkartidningen* 2000;97:5762, 5.
17. Bergqvist D, Wiklund L. Lågmolekylärt heparin och ryggbedövning. *Info från Läkemedelsverket* 2000;3:4-5.
18. Bjorgell O, Nilsson PE, Svensson PJ, Bergqvist D. A new scoring system for the detailed description of the distribution and thrombotic burden in deep leg vein thrombosis. *Angiology* 1999;50:179-87.
19. Bjorgell O, Nilsson PE, Benoni G, Bergqvist D. Symptomatic and asymptomatic deep vein thrombosis after total hip replacement. Differences in phlebographic pattern, described by a scoring of the thrombotic burden. *Thromb Res* 2000;99:429-38.
20. Breivik H. Neurological complications in association with spinal and epidural analgesia – again. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998;42:609-13.
21. Britton M. Diagnostic errors discovered at autopsy. *Acta Med Scand* 1974;196:203-10.
22. Bucher HC, Guyatt GH, Cook DJ, et al. Users' guides to the medical literature: XIX. Applying clinical trial results. A. How to use an article measuring the effect of an intervention on surrogate end points. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1999;282:771-8.
23. Cohen AT, Wagner MB, Mohamed MS. Risk factors for bleeding in major abdominal surgery using heparin thromboprophylaxis. *Am J Surg* 1997;174:1-5.
24. Colwell CW, Jr., Spiro TE, Trowbridge AA, et al. Use of enoxaparin, a low-molecular-weight heparin, and unfractionated heparin for the prevention of deep venous thrombosis after elective hip replacement. A clinical trial comparing efficacy and safety. Enoxaparin Clinical Trial Group. *J Bone Joint Surg Am* 1994;76:3-14.
25. Comp PC, Voegeli T, McCutchen JW, et al. A comparison of danaparoid and warfarin for prophylaxis against deep vein thrombosis after total hip replacement: The Danaparoid Hip Arthroplasty Investigators Group. *Orthopedics* 1998;21:1123-8.
26. Dahl OE, Andreassen G, Aspelin T, et al. Prolonged thromboprophylaxis following hip replacement surgery – results of a double-blind, prospective, randomised, placebo-controlled study with dalteparin (Fragmin). *Thromb Haemost* 1997;77:26-31.
27. Dahlgren N, Tornebrandt K. Neurological complications after anaesthesia. A follow-up of 18,000 spinal and epidural anaesthetics performed over three years. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995;39:872-80.
28. Darnat S, Guggiari M, Grob R, et al. [A case of spinal extradural hematoma during the insertion of an epidural catheter]. *Ann Fr Anesth Reanim* 1986;5:550-2.
29. Eriksson BI, Kalebo P, Anthymyr BA, et al. Prevention of deep-vein thrombosis and pulmonary embolism after total hip

- replacement. Comparison of low-molecular-weight heparin and unfractionated heparin. *J Bone Joint Surg Am* 1991;73:484-93.
30. Eriksson BI, Wille-Jørgensen P, Kalebo P, et al. A comparison of recombinant hirudin with a low-molecular-weight heparin to prevent thromboembolic complications after total hip replacement. *N Engl J Med* 1997;337:1329-35.
31. Farkas JC, Chapuis C, Combe S, et al. A randomised controlled trial of a low-molecular-weight heparin (Enoxaparin) to prevent deep-vein thrombosis in patients undergoing vascular surgery. *Eur J Vasc Surg* 1993;7:554-60.
32. Fauno P, Suomalainen O, Rehnberg V, et al. Prophylaxis for the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty. A comparison between unfractionated and low-molecular-weight heparin. *J Bone Joint Surg Am* 1994;76:1814-8.
33. Fleming TR, DeMets DL. Surrogate end points in clinical trials: are we being misled? *Ann Intern Med* 1996;125:605-13.
34. Flordal PA. Measurement of blood loss in clinical studies. *Eur J Anaesthesiol Suppl* 1997;14:35-7.
35. Francis CW, Pellegrini VD, Jr., Totterman S, et al. Prevention of deep-vein thrombosis after total hip arthroplasty. Comparison of warfarin and dalteparin. *J Bone Joint Surg Am* 1997;79:1365-72.
36. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001;119:132S-75S.
37. Graafsma YP, Prins MH, Lensing AW, et al. Bleeding classification in clinical trials: observer variability and clinical relevance. *Thromb Haemost* 1997;78:1189-92.
38. Gøtzsche PC, Liberati A, Torri V, Rossetti L. Beware of surrogate outcome measures. *Int J Technol Assess Health Care* 1996;12:238-46.
39. Haas S, Flosbach CW. Prevention of postoperative thromboembolism with Enoxaparin in general surgery: a German multicenter trial. *Semin Thromb Hemost* 1993;19:164-73.
40. Haentjens P. Thromboembolic prophylaxis in orthopaedic trauma patients: a comparison between a fixed dose and an individually adjusted dose of a low molecular weight heparin (nadroparin calcium). *Injury* 1996;27:385-90.
41. Hamulyak K, Lensing AW, van der Meer J, et al. Subcutaneous low-molecular weight heparin or oral anticoagulants for the prevention of deep-vein thrombosis in elective hip and knee replacement? Fraxiparine Oral Anticoagulant Study Group. *Thromb Haemost* 1995;74:1428-31.
42. Heit JA, Berkowitz SD, Bona R, et al. Efficacy and safety of low molecular weight heparin (ardepain sodium) compared to warfarin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement surgery: a double-blind, dose-ranging study. Ardepain Arthroplasty Study Group. *Thromb Haemost* 1997;77:32-8.
43. Hoek JA, Nurmohamed MT, Hamelynck KJ, et al. Prevention of deep vein thrombosis following total hip replacement by low molecular weight heparinoid. *Thromb Haemost* 1992;67:28-32.

44. Holtas S, Heiling M, Lonntoft M. Spontaneous spinal epidural hematoma: findings at MR imaging and clinical correlation. *Radiology* 1996;199:409-13.
45. Horlocker TT, Heit JA. Low molecular weight heparin: biochemistry, pharmacology, perioperative prophylaxis regimens, and guidelines for regional anesthetic management. *Anesth Analg* 1997;85: 874-85.
46. Horlocker TT, Wedel DJ. Neuraxial block and low-molecular-weight heparin: balancing perioperative analgesia and thromboprophylaxis. *Reg Anesth Pain Med* 1998;23:164-77.
47. Horlocker TT. Low molecular weight heparin and neuraxial anesthesia. *Thromb Res* 2001;101:V141-54.
48. Hull R, Raskob G, Pineo G, et al. A comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with warfarin sodium for prophylaxis against deep-vein thrombosis after hip or knee implantation. *N Engl J Med* 1993;329:1370-6.
49. Irestedt L, Moen V. Allvarliga neurologiska komplikationer efter ryggbedövning. Redovisning av och diskussion kring en nationell enkät. *SFAI* 2000;No 1:31-5.
50. Jørgensen PS, Knudsen JB, Broeng L, et al. The thromboprophylactic effect of a low-molecular-weight heparin (Fragmin) in hip fracture surgery. A placebo-controlled study. *Clin Orthop* 1992;95-100.
51. Kakkar VV, Boeckl O, Boneu B, et al. Efficacy and safety of a low-molecular-weight heparin and standard unfractionated heparin for prophylaxis of postoperative venous thromboembolism: European multicenter trial. *World J Surg* 1997;21: 2-8; discussion -9.
52. Keser C, Groh J, Schramm W, Peter K. [Thromboembolism prevention with low dose heparin and spinal anesthesia – a risky combination?]. *Anaesthesist* 1996;45: 1203-10.
53. 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.
54. Landefeld CS, Anderson PA, Goodnough LT, et al. The bleeding severity index: validation and comparison to other methods for classifying bleeding complications of medical therapy. *J Clin Epidemiol* 1989;42:711-8.
55. Lassen MR, Borris LC, Christiansen HM, et al. Prevention of thromboembolism in 190 hip arthroplasties. Comparison of LMW heparin and placebo. *Acta Orthop Scand* 1991;62:33-8.
56. Lassen MR, Borris LC, Anderson BS, et al. Efficacy and safety of prolonged thromboprophylaxis with a low molecular weight heparin (dalteparin) after total hip arthroplasty – the Danish Prolonged Prophylaxis (DaPP) Study. *Thromb Res* 1998;89:281-7.
57. Leclerc JR, Geerts WH, Desjardins L, et al. Prevention of deep vein thrombosis after major knee surgery – a randomized, double-blind trial comparing a low molecular weight heparin fragment (enoxaparin) to placebo. *Thromb Haemost* 1992;67:417-23.

58. Leclerc JR, Geerts WH, Desjardins L, et al. Prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty. A randomized, double-blind trial comparing enoxaparin with warfarin. *Ann Intern Med* 1996;124: 619-26.
59. Levine MN, Gent M, Hirsh J, et al. Ardeparin (low-molecular-weight heparin) vs graduated compression stockings for the prevention of venous thromboembolism. A randomized trial in patients undergoing knee surgery. *Arch Intern Med* 1996;156: 851-6.
60. Leyvraz P, Bachmann F, Bohnet J, et al. Thromboembolic prophylaxis in total hip replacement: a comparison between the low molecular weight heparinoid Lomoparan and heparin-dihydroergotamine. *Br J Surg* 1992;79:911-4.
61. Ljungstrom KG. Editorial on LMWH and regional anaesthesia – dangerous recommendations. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999;43:116-8.
62. Lumpkin MM. FDA public health advisory. *Anesthesiology* 1998;88:27A-8A.
63. Marder VJ, Soulen RL, Atichartakarn V, et al. Quantitative venographic assessment of deep vein thrombosis in the evaluation of streptokinase and heparin therapy. *J Lab Clin Med* 1977;89:1018-29.
64. Mikkola KM, Patel SR, Parker JA, et al. Increasing age is a major risk factor for hemorrhagic complications after pulmonary embolism thrombolysis. *Am Heart J* 1997; 134:69-72.
65. Mosquera DA, Goldman MD. Surgical audit without autopsy: tales of the unexpected. *Ann R Coll Surg Engl* 1993;75: 115-7.
66. Matzsch T, Bergqvist D, Fredin H, Hedner U. Low molecular weight heparin compared with dextran as prophylaxis against thrombosis after total hip replacement. *Acta Chir Scand* 1990;156:445-50.
67. Matzsch T, Bergqvist D, Fredin H, et al. Comparison of the thromboprophylactic effect of low molecular weight heparin versus dextran in total hip replacement. *Thromb Haemorrh Dis* 1991;3:25-9.
68. Matzsch T, Bergqvist D, Johansson A. [An inquiry shows minimal risk of hemorrhage resulting from thrombosis prevention in regional anesthesia]. *Läkartidningen* 1992;89:4028-30.
69. Norgren L, Toksvig-Larsen S, Magyar G, et al. Prevention of deep vein thrombosis in knee arthroplasty. Preliminary results from a randomized controlled study of low molecular weight heparin vs foot pump compression. *Int Angiol* 1998;17:93-6.
70. Oertli D, Hess P, Durig M, et al. Prevention of deep vein thrombosis in patients with hip fractures: low molecular weight heparin versus dextran. *World J Surg* 1992;16:980-4; discussion 4-5.
71. Perhoniemi V, Vuorinen J, Myllynen P, et al. The effect of enoxaparin in prevention of deep venous thrombosis in hip and knee surgery – a comparison with the dihydroergotamine-heparin combination. *Ann Chir Gynaecol* 1996;85:359-63.
72. Planes A, Vochelle N, Fagola M, et al. Efficacy and safety of a perioperative enoxaparin regimen in total hip replacement under various anesthetics. *Am J Surg* 1991;161:525-31.

73. Prentice RL. Surrogate endpoints in clinical trials: definition and operational criteria. *Stat Med* 1989;8:431-40.
74. Renck H. Neurological complications of central nerve blocks. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995;39:859-68.
75. Rodgers A, Walker N, Schug S, et al. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *BMJ* 2000;321:1493.
76. Salzman EW, Deykin D, Shapiro RM, Rosenberg R. Management of heparin therapy: Controlled prospective trial. *N Engl J Med* 1975;292:1046-50.
77. Samama CM, Clergue F, Barre J, et al. Low molecular weight heparin associated with spinal anaesthesia and gradual compression stockings in total hip replacement surgery. Arar Study Group. *Br J Anaesth* 1997;78:660-5.
78. Schafer AI. Venous thrombosis as a chronic disease. *N Engl J Med* 1999;340:955-6.
79. Schrøeder DR. Statistics: detecting a rare adverse drug reaction using spontaneous reports. *Reg Anesth Pain Med* 1998;23:183-9.
80. Schwander D, Bachmann F. [Heparin and spinal or epidural anesthesia: decision analysis]. *Ann Fr Anesth Reanim* 1991;10:284-96.
81. Spiro TE, Johnson GJ, Christie MJ, et al. Efficacy and safety of enoxaparin to prevent deep venous thrombosis after hip replacement surgery. Enoxaparin Clinical Trial Group. *Ann Intern Med* 1994;121:81-9.
82. Stenseth R, Breivik H, Grimstad J. Regionalanestesi ved blødningsforstyrrelser/trombosprofylakse. *Norsk Anestesiologisk Forening. NA Forum* 1994;7:23-4.
83. Sørensen RM, Pace NL. Anesthetic techniques during surgical repair of femoral neck fractures. A meta-analysis. *Anesthesiology* 1992;77:1095-104.
84. Torholm C, Broeng L, Jørgensen PS, et al. Thromboprophylaxis by low-molecular-weight heparin in elective hip surgery. A placebo controlled study. *J Bone Joint Surg Br* 1991;73:434-8.
85. Tryba M. [Hemostatic requirements for the performance of regional anesthesia. Workshop on hemostatic problems in regional anesthesia]. *Reg Anaesth* 1989;12:127-31.
86. Tryba M. [Epidural regional anesthesia and low molecular heparin: Pro]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1993;28:179-81.
87. Tryba M, Wedel DJ. Central neuraxial block and low molecular weight heparin (enoxaparin): lessons learned from different dosage regimes in two continents. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1997;111:100-4.
88. Tryba M. European practice guidelines: thromboembolism prophylaxis and regional anesthesia. *Reg Anesth Pain Med* 1998;23:178-82.
89. Vandermeulen EP, Van Aken H, Vermeylen J. Anticoagulants and spinal-epidural anesthesia. *Anesth Analg* 1994;79:1165-77.

90. Warwick D, Bannister GC, Glew D, et al. Perioperative low-molecular-weight heparin. Is it effective and safe. *J Bone Joint Surg Br* 1995;77:715-9.
91. Weber U, Koppenhagen K, Malzer H, Matthes M. [Different effectiveness of two preparations of low molecular weight heparin in patients with elective hip joint replacement]. *Langenbecks Arch Chir* 1991;376:147-51.
92. Wiig JN, Solhaug JH, Bilberg T, et al. Prophylaxis of venographically diagnosed deep vein thrombosis in gastrointestinal surgery. Multicentre trials 20 mg and 40 mg enoxaparin versus dextran. *Eur J Surg* 1995;161:663-8.
93. Wille-Jørgensen P, Jørgensen LN, Rasmussen LS. Lumbar regional anaesthesia and prophylactic anticoagulant therapy. Is the combination safe? *Anaesthesia* 1991; 46:623-7.
94. Wittes J, Lakatos E, Probstfield J. Surrogate endpoints in clinical trials: cardiovascular diseases. *Stat Med* 1989;8: 415-25.
95. Wolf H, Welzel D. Regionalanaesthesia bei gleichzeitiger Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin. *Perfusion* 1991:228-32.
96. Wulf H. Epidural anaesthesia and spinal haematoma. *Can J Anaesth* 1996;43: 1260-71.
97. Wysowski DK, Talarico L, Bacsanyi J, Botstein P. Spinal and epidural hematoma and low-molecular-weight heparin. *N Engl J Med* 1998;338:1774-5.