



Dansk Cardiologisk Selskab

og Dansk Selskab for Apopleksi

www.cardio.dk

Dansk Thoraxkirurgisk Selskab

Dansk Selskab for Klinisk Biokemi

Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase

**Antitrombotisk behandling
ved kardiovaskulære
sygdomme
»Trombokardiologi«**

**DCS vejledning
2012 . Nr. 3**

Antitrombotisk behandling ved kardiovaskulære sygdomme: »Trombokardiologi«

DCS vejledning 2012 nr. 3
i samarbejde med
DSA
DTS
DSKB
DSTH

Udgivet juni 2012 af:
Dansk Cardiologisk Selskab

Dansk Cardiologisk Selskab
Hauser Plads 10
1127 København K
dcs@dadlnet.dk

Copyright © : Dansk Cardiologisk Selskab.

Indholdet af denne vejledning må anvendes, herunder kopieres i forsknings, undervisnings, planlægnings- og informationsøjemed. Dette forudsætter, at Dansk Cardiologisk Selskab & de samarbejdende videnskabelige selskaber nævnes som kilde, samt at der ikke i forbindelse med brugen tages afgifter eller gebyrer. Anden mangfoldiggørelse, herunder specielt anvendelse af vejledningens tekst og data i markedsføringsøjemed samt kopiering eller elektronisk mangfoldiggørelse, kræver forudgående skriftlig tilladelse fra selskaberne.

ISBN: 978-87-92010-34-6

Layout Birger Gregers MDD, Frederiksberg
Tryk: AKA-PRINT A/S

Antitrombotisk behandling ved kardiovaskulære sygdomme »Trombokardiologi«

udarbejdet af en arbejdsgruppe nedsat af DCS

*Steen Elkjær Husted*¹ (formand)

*Erik Lerkevang Grove*¹

*Thomas Decker Christensen*⁵

*Dorte Damgaard*³

*Morten Lock Hansen*¹

*Arne Johannessen*¹

*Axel Brandes*¹

*Lene Holmvang*¹

*Hanne Sortsøj Jensen*¹

*Lisette Okkels Jensen*¹

*Jens Flensted Lassen*¹

*Lia E. Bang*¹

Anna-Marie Bloch Münster^{2&4}

Ledende overlæge, Dr. Med. Medicinsk Afdeling, Herning, Hospitalsenheden Vest.

1. reservelæge Ph.D. Hjertemedicinsk afdeling, Skejby

Afdelingslæge Dr. Med. & Ph.D. Hjerte-, Lunge-, Karkirurgisk afd., Skejby.

Afdelingslæge Ph.D. Neurologisk afdeling Aarhus Universitetshospital

1. reservelæge Ph.D. Kardiologisk afdeling Herlev.

Overlæge Dr. Med. Kardiologisk afdeling, Københavns Universitets Hospital Gentofte

Overlæge, Dr. Med. Hjertemedicinsk afdeling B, Odense Universitetshospital

Overlæge, Dr. Med. Kardiologisk Klinik B, Rigshospitalet

Overlæge Kardiologisk afdeling, Aalborg Universitets Sygehus

Overlæge Ph.D. Hjertemedicinsk afdeling B, Odense Universitetshospital.

Overlæge Dr. Med. Hjertemedicinsk afdeling, Skejby

Overlæge Ph.D. Kardiologisk klinik B, Rigshospitalet.

Ledende overlæge Ph.D., Klinisk Biokemisk afdeling, Aalborg sygehus.

¹ Dansk Cardiologisk Selskab

² Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase

³ Dansk Selskab for Apopleksi

⁴ Dansk Selskab for Klinisk Biokemi

⁵ Dansk Thoraxkirurgisk Selskab

Interessekonflikter

Steen Elkjær Husted (formand)

Advisory board: AstraZeneca, Bayer, BMS, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Pfizer, Sanofi-Aventis

Lectures: AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Pfizer,

Erik Lerkevang Grove

Lecturer: Bayer, Boehringer Ingelheim, Pfizer

Thomas Decker Christensen

Lecturer: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Pfizer

Dorte Damgaard

Advisory Board: Boehringer Ingelheim

Lecturer: BMS, Boehringer Ingelheim, Pfizer, Sanofi-Aventis

Morten Lock Hansen

Advisory Board: BMS, Boehringer Ingelheim

Lecturer: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim

Arne Johannessen

Lecturer: Boehringer Ingelheim

Axel Brandes

Advisory Board: Boston Scientific, BMS, Medtronic, MSD, Sanofi.

Lecturer: AstraZeneca, Biotronik, Boehringer-Ingelheim, Medtronic, Sanofi

Lene Holmvang

Advisory Board: AstraZeneca, BMS, Eli Lilly, Pfizer

Lecturer: AstraZeneca, Bayer, Eli Lilly, The Medicines Compagny

Hanne Sortsø Jensen

Nothing declared

Lisette Okkels Jensen

Lecturer: AstraZeneca

Jens Flensted Lassen

Advisory Board: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Sanofi-Aventis

Lecturer: Sanofi-Aventis

Lia E. Bang

Lecturer: AstraZeneca

Anna-Marie Bloch Münster

Nothing declared

Indholdsfortegnelse

DCS's konklusioner:	7	6.1.3. Ustabil A.P. & Non ST AMI	21
1. Kommissorium og arbejdsgruppens sammensætning	8	6.1.3.1. Acetylsalicylsyre	21
2. Dokumentationsniveauer for antitrombotisk behandling	9	6.1.3.2. P2Y12 receptor blokkere	21
3. Patofysiologiske mekanismer ved trombedannelse	10	6.1.3.3. Glycoprotein IIb/IIIa receptor hæmmere (GP-hæmmere)	23
3.1. Virchows triade	10	6.1.3.4. Indirekte hæmmere af koagulationskaskaden	23
3.2. Koronararterier	10	6.1.3.5. Bivalirudin	24
3.3. Hjertekamre	10	6.2. Akut myokardieinfarkt med ST-elevation (STEMI)	24
3.4. Artificielle biologiske eller mekaniske hjerteklapper	10	6.2.1. Primær PCI hos patienter med STEMI	24
3.5. Venøs trombose	10	6.2.2. Trombolysbehandling af STEMI	25
3.6. Iskæmisk apopleksi/transitorisk cerebral iskæmi (TCI)	10	6.2.3. Peroral antitrombotisk behandling efter STEMI	25
4. Virkningsmekanismer samt væsentligste bivirkninger og kontraindikationer til antitrombotika	12	6.2.3.4. Ticagrelor	26
4.1. Blødninger	12	6.3. Intrakavitær trombose og systemisk embolisering	26
4.2. Vitamin-K-antagonister	12	6.4. Arteriel trombofili	27
4.3. Hepariner	13	6.5. Kardiomyopati og hjerteinsufficiens	27
4.4. Orale hæmmere af faktor IIa og Xa	13	6.6. Reumatisk hjertelidelse og mitralprolaps	27
4.4.1. Dabigatran	13	6.7. Atrieflimren	27
4.4.2. Apixaban og Rivaroxaban	13	6.7.2. Risikostratificering for tromboemboli	28
4.5. Parenterale direkte trombinhæmmere	14	6.7.3. Risikofaktorer for blødning	28
4.6. Parenterale pentasakkarider	14	6.7.4. Risikostratificering for blødning	28
4.7. Trombocytfunctiøshæmmere	15	6.7.5. Antitrombotisk behandling ved AFLI	29
4.7.1. Acetylsalicylsyre	15	6.7.5.1. Antikoagulationsbehandling med vitamin K antagonist (VKA) versus kontrol/placebo:	29
4.7.2. Clopidogrel og Ticlopidin	15	6.7.5.2. Trombocythæmmende behandling versus kontrol/placebo	29
4.7.3. Dipyridamol	15	6.7.5.3. Vitamin K-antagonister (VKA) versus trombocythæmmende behandling	29
4.7.4. Prasugrel	15	6.7.5.4. Øvrige antitrombotiske behandlingsregimer, herunder nye orale antikoagulantia	29
4.7.5. Ticagrelor	15	6.7.5.5. Hvilke patienter med AFLI skal antikoaguleres?	31
4.8. Kontraindikationer for antitrombotisk behandling	15	6.7.5.6. Valg af antitrombotisk behandling ved AFLI	31
5. Laboratoriekontrol af antitrombotisk behandling	17	6.7.5.7. Anbefalinger for antitrombotisk behandling ved AFLI	32
5.1. Vitamin-K antagonist	17	6.8. Venøs tromboemboli, profylakse og behandling	34
5.1.1. Standardisering af laboratoriekontrollen	17	6.8.1. Primær profylakse ved akut myokardieinfarkt	34
5.1.2. International Normalized Ratio (INR)	17	6.8.2. Behandling af dyb venetrombose (DVT)	34
5.1.3. Standardisering af INR i Danmark	17	6.8.3. Behandling af lungeemboli (LE)	34
5.1.4. Praktisk klinisk anvendelse af INR	17	6.8.3.1. Diagnostik	35
5.1.5. Metoder til vurdering af VKA-behandlingens kvalitet ved brug af INR	18	6.8.3.2. Risikostratificering	35
5.1.6. Patientnær INR-bestemmelse	18	6.8.3.3. Akut behandling	35
5.2. Hepariner	19	6.8.4. Sekundær profylakse ved DVT og LE	36
5.2.1. Profylaktisk heparinbehandling	19	6.9. Iskæmisk apopleksi og transitorisk cerebral iskæmi (TCI)	37
5.2.2. Heparinbehandling af etableret tromboembolisk sygdom	19	6.9.1. Akut iskæmisk apopleksi	37
5.3. Trombocytfunctiøshæmmere	19	6.9.1.1. Intravenøs vævsplasminogen aktivator	37
5.4. Direkte trombinhæmmere	19	6.9.1.2. Acetylsalicylsyre	38
5.5. Pentasakkarider og andre faktor Xa hæmmere	20	6.9.1.3. Antikoagulantia	38
6. Antitrombotisk behandling ved kardiovaskulære sygdomme	21	6.9.2. Akut transitorisk cerebral iskæmi	38
6.1. Iskæmisk hjertesygdom	21	6.9.2.1. Antitrombotisk behandling	38
6.1.1. Primær prævention hos raske	21	6.9.3. Sekundær profylakse efter apopleksi og TCI	38
6.1.2. Stabil angina pectoris	21	6.9.3.1. Non-kardioembolisk iskæmisk apopleksi (storkarssygdom og småkarssygdom)	38
		6.9.3.1.1. Acetylsalicylsyre (ASA)	38
		6.9.3.1.2. Clopidogrel	38
		6.9.3.1.3. Kombinationsbehandling med ASA plus clopidogrel	39
		6.9.3.1.4. Kombinationsbehandling med ASA plus dipyridamol	39

6.9.3.2. Kardio-embolisk apopleksi/TCl: nonvalvulær atrieflimren	39
6.9.3.2.1. Vitamin-K-antagonister	39
6.9.3.2.2. Acetylsalicylsyre (ASA)	39
6.9.3.2.3. Dabigatran	39
6.9.3.2.4. Rivaroxaban	40
6.9.3.2.5. Apixaban	40
6.9.3.3. Kardio-embolisk apopleksi/TCl: Hjertheinsufficiens	41
6.9.4. Akut koronar syndrom, troponinforhøjelse og apopleksi	41
6.10. Antikoagulansbehandling under graviditet	41
6.10.1. VKA behandling	42
6.10.2. Heparin	42
6.10.3. Kvinder med artificielle hjerteklapper (mekaniske)	42
6.10.3.1. Behandling med VKA	42
6.10.3.2. Heparinbehandling	42
6.10.3.3. Kombinationsbehandling	42
6.10.4. Fødsel	43
6.10.5. Amning	43
6.10.6. Behandling og forebyggelse af venøs tromboemboli hos gravide	43
6.11. Antitrombotisk profylakse ved og efter hjertekirurgi	44
6.11.1. Revaskularisering af myokardiet	44
6.11.2. Operationer for klappedelser	45
6.11.2.1. Mekaniske klapprotoser	45
6.11.2.2. Biologiske klapprotoser	45
6.11.2.3. Klappplastikker	45
6.11.2.4. Stentklapper (transfemorale og transapikale):	45
6.11.2.5. Postoperativ brug af heparin	45
6.11.3. Atrieflimren efter hjertekirurgi	45
6.11.4. Operation for AFLI:	46
6.12. Kombinationsbehandling	46
7. Invasive procedurer under antitrombotisk behandling	50
7.1. Baggrund – vurdering af risiko for blødning contra risiko for trombose	50
7.2. Pausering af trombocyt-hæmmende behandling ved invasive indgreb	50
7.3. Pausering af vitamin-K-antagonister	50
7.4. Heparin bridging	50

8. Praktisk håndtering af antitrombotisk behandling 56

8.1. Behandling med vitamin-K-antagonist	56
8.1.1. Behandlingskontrol og kvalitetssikring.	56
8.1.2. Initieringsdoser	56
8.1.3. Vedligeholdelsesdoser	56
8.1.4. Terapeutisk kontrol af antikoagulansbehandling med VKA	56
8.1.5. Kontraindikationer for antikoagulansbehandling	57
8.1.6. Interaktioner med andre lægemidler	57
8.1.7. Naturlægemidler, kosttilskud og antikoagulansbehandling	57
8.1.8. Kost og antikoagulansbehandling	57
8.1.9. Warfarinresistens	58
8.1.10. Svært regulerbar VKA-behandling	58
8.2. Komplikationer til behandling med vitamin-K-antagonister	58
8.2.1. Forholdsregler ved overdosering og blødningskomplikationer	58
8.3. Forslag til organisation af VKA-behandling	59
8.4. Komplikationer ved behandling med hepariner (LMH og UFH)	59
8.5. Komplikationer ved behandling med trombocyt-funktions-hæmmere	60
8.6. Komplikationer ved behandling med fondaparinux	60
8.7. Komplikationer ved behandling med bivalirudin	60
8.8. Komplikationer ved behandling med dabigatran	60
8.9. Komplikationer ved behandling med apixaban	61
8.10. Komplikationer ved behandling med rivaroxaban	61

9. Forkortelser, definitioner og akronymer 62

Referencer 63

Appendix A: 72

Medicolegale aspekter og lovgivning ved antitrombotisk behandling ³⁷⁰	72
--	----

DCS's konklusioner

Dansk Cardiologisk Selskab (DCS) konkluderer om vejledningen vedrørende Trombocardiologi:

- At dette er den 5. vejledning udgivet af DCS om trombocardiologi siden 1993. Vejledningen er ændret i denne udgave i forhold til tidligere, idet der nu også indgår anbefalinger vedrørende antitrombotisk behandling ved transitorisk cerebral iskæmi og apopleksi, idet der i arbejdsgruppen er repræsentanter fra Dansk Selskab for Apopleksi der sikre en forankring i dette videnskabelige selskab. Yderligere er der repræsentanter fra Dansk Thoraxkirurgisk Selskab, Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase samt fra Dansk Selskab for Klinisk Biokemi, hvorved vejledningens anbefalinger er dækkende for alle områder af denne vigtige terapiform. Der kvitteres fra DCS for det meget frugtbare samarbejde med de andre videnskabelige selskaber.
- Der er to separate afsnit der beskriver laboratoriekontrol og praktisk håndtering af den antitrombotiske behandling, og som noget centralt, denne behandling i relation til invasive procedurer samtidigt med antitrombotisk behandling.
- Nye og meget lovende farmaka er enten etableret eller på vej til dette. Vejledningen giver over mange afsnit en detaljeret beskrivelse af, hvordan disse farmaka på området skal anvendes i de mange situationer, der repræsenterer hverdagen for behandling af denne type patienter.
- Acetylsalicylsyre til primær profylakse for iskæmisk sygdom nedgraderes på baggrund af nylige videnskabelige undersøgelser.
- Nye P₂Y₁₂ receptorblokkere har i videnskabelige undersøgelser vist sig overlegne overfor de tidligere anvendte, og anbefales derfor.
- Vedrørende atrieflimren anbefales meget anvendelse af CHA₂DS₂-VASc og parallelt HAS-BLED score hos patienterne med denne indikation for antitrombotisk behandling. De nye farmakas fordele og ulemper overfor den velkendte VKA behandling omtales indgående.
- Anbefalingerne vedrørende hjertekirurgi omtales bredt, på baggrund af den foreliggende evidens fra ældre studier, contra formodninger om effekt fra nye farmaka.

Dansk Cardiologisk Selskab foreslår sammen med de øvrige videnskabelige selskaber konkret:

- At alle læger – i hospitals sektor eller i almen praksis - der kontrollerer blodfortyndende behandling, bør kende og alm. vis følge disse nye retningslinier, med henblik på at optimere behandlingen for den enkelte patient. Samtidigt bør kvalitetssikring af handlingsresultaterne løbende indsamles og opgøres.
- Der er et videnskabeligt gemmenbrud af nye farmaka på området, der i høj grad rokker ved de tidligere behandlingsregimer. Der er løbende behov for, videnskabeligt at følge denne udvikling, og at udmønte denne nye viden i praktiske anbefalinger, til gavn for patienterne.
- At organisationen af behandlingen bør grundigt (gen)overvejes i de administrative enheder. Et udbygget regionalt tværfagligt samarbejde anbefales, for at sikre optimering kvaliteten af patientbehandlingen. En behandling der gives til 300.000 til 400.000 danske patienter, og hvor mange nye farmaka må indgå i relevante overvejelse som primære behandlingsformer.

Mogens Lykten Larsen
Formand DCS

Steen Husted
Formand arbejdsgruppen

1. Kommissorium og arbejdsgruppens sammensætning

Dansk Cardiologisk Selskab (DCS) og Dansk Selskab for Klinisk Biokemi (DSKB) nedsatte i 1992 en arbejdsgruppe med følgende Kommissorium: »Fastlæggelse af retningslinjer for antikoagulationsbehandling og trombocythæmmende behandling for de hjertesygdomme, hvor denne terapi er indiceret«.

Trombokardiologi-rapporten, som den nu kaldes, udkom i 1993, 1997, 2002 og senest i 2007. DCS besluttede i 2005 at medtage en repræsentant fra Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase (DSTH) og at gøre arbejdsgruppen permanent

I de seneste 2 år er tilkommet nye antitrombotika inkluderende nye potente trombocythæmmere til anvendelse ved akut koronart syndrom og nye antikoagulantia til anvendelse ved atrieflimren og venøs tromboembolisk sygdom. Med disse farmaka på markedet øges kompleksiteten i behandlingen med antitrombotika hos hjertepatienter, og der er et betydeligt behov for at vejlede i deres anvendelse og håndtere mulige komplikationer herunder blødning. Hertil kommer et behov for i videst muligt omfang at tilpasse den antitrombotiske behandling til den individuelle patient.

På denne baggrund besluttede DCS at foretage en gennemgribende revision af trombokardiologi-rapporten fra 2007 og anmodede arbejdsgruppen sammen med repræsentanter fra andre relevante ar-

bejdsgrupper under DCS om at stå for revisionen. Med denne forankring giver Trombokardiologi-rapporten anbefalinger for anvendelse af antitrombotika til alle typer af hjertepatienter, og der vil fremadrettet være overensstemmelse mellem anbefalingerne i den nationale behandlingsvejledning (NBV) fra alle Selskabets arbejdsgrupper. I arbejdet deltager desuden som tidligere repræsentanter fra Dansk Thoraxkirurgisk selskab (DTS), DSKB og DSTH. Desuden deltager også en repræsentant fra Dansk Selskab for Apopleksi (DSA), idet DSA i flere år har udarbejdet behandlingsvejledning for akut apopleksi, som ofte vil opstå på baggrund af hjertesygdom, ligesom patienter med apopleksi ofte vil udvikle behandlingskrævende atherotrombotisk hjertesygdom.

Kommissoriet for arbejdet med trombokardiologi-rapporten er defineret således:

Fastlæggelse af retningslinier for antikoagulationsbehandling og trombocythæmmende behandling for de hjertesygdomme, hvor denne terapi er indiceret samt andre tromboemboliske sygdomme så som venøs tromboembolisk sygdom samt transitorisk cerebral iskæmi og apopleksi. Rapporten skal desuden give praktiske retningslinier for en rationel anvendelse af én eller flere antitrombotika på basis af behandlingsindikation samt en individuel vurdering af effekt og risiko.

2. Dokumentationsniveauer for antitrombotisk behandling

Anbefalinger om terapeutisk eller profylaktisk antitrombotisk behandling bør som al anden medicinsk behandling i videst muligt omfang hvile på sikkert videnskabeligt grundlag med dokumentation af effekt og bivirkninger, fx udtrykt ved nytte/risiko ratio ved en given behandling (angivet ved et tal) og denne ratio's understøttende evidensniveau, dvs. de tilgrundliggende studiers metodologiske styrke (angivet ved et bogstav).

Ved antitrombotisk behandling er der på grund af de kliniske indikationsområders mangfoldighed ikke solid evidens for samtlige anvendelsesområder, hvorfor en pragmatisk holdning til indikationen kan være nødvendig. Klaringsrapportens rekommandationer bygger på rekommandationsklasser og evidensniveauer som defineret af det Europæiske Cardiologiske Selskab (ESC), se Tabel 2.1 og 2.2.

Tabel 2.1. Rekommandationsklasser

Rekommandationsklasse	Definition	Klinisk konsekvens
I	Evidens og/eller konsensusbaseret enighed om, at en given behandling (eller procedure) er nyttig, fordelagtig og effektiv	Stærk anbefaling til de fleste patienter i de fleste kliniske situationer
II	Usikker evidens, divergerende resultater ang. effekt	Moderat anbefaling
Ila	Evidens/konsensus støtter, at behandlingen er nyttig og effektiv	Moderat stærk anbefaling
Ilb	Nytte og effekt mindre sikker	Moderat svag anbefaling
III	Evidens og konsensus støtter, at behandlingen er ineffektiv og måske i nogle tilfælde skadelig	Anbefales ikke

Tabel 2.2. Evidensniveauer.

Evidensniveau	Videnskabelig dokumentation
A	Data fra flere RCT eller meta-analyser
B	Enkelt RCT eller store non-randomiserede studier
C	Ekspertkonsensus eller mindre retrospektive studier/registerstudier

RCT: randomiserede kliniske studier (randomised clinical trials)

3. Patofysiologiske mekanismer ved trombedannelse

3.1. Virchows triade

Som foreslået af *Virchow* er det interaktionen mellem tre væsentlige faktorer: blodet, karvæggen og blodstrømningshastigheden, som betinger dannelsen og karakteren af tromben.

Venøse tromber dannes oftest i områder med langsom blodgennemstrømning og består væsentligst af fibrin og erythrocytter (den »røde trombe«). Arterielle tromber dannes i kar med hurtig, pulserende gennemstrømning og er oftest lokaliseret til forsnævrede aterosklerotiske karsegmenter evt. med plaqueruptur. De arterielle tromber består primært af trombocytter og fibrin (den »hvide trombe«).

3.2. Koronararterier

Patoanatomiske og angiografiske studier har vist, at trombedannelsen ved akut koronart syndrom (AKS) ofte skyldes ruptur af ateromatøse plaques, særligt når disse er store, inflammære og lipidholdige. Tromben består overvejende af aktiverede og aggregerede trombocytter samt fibrin. Trombedannelsen er dynamisk med stor risiko for total okklusion, og fragmentering kan resultere i perifere embolier.

Samtidig med trombedannelsen kan der optræde lokal vasokonstriktion pga. frigørelse af vasoaktive stoffer, fx tromboxan A₂ (TXA₂) og serotonin fra de aktiverede trombocytter, som kan frigive inflammatoriske proteiner involveret i progressionen af aterosklerose¹. Enzymet trombin er af central betydning for aktivering af både trombocytterne og det fibrindannende koagulationssystem (se Figur 4.2, kapitel 4) og deltager også aktivt i det inflammatoriske respons efter karskade. Farmaka med trombinhæmmende og antiinflammatorisk virkning (fx hepariner og hirudin) kan derfor også være effektive som hæmmere af dannelsen af den trombocytrige trombe.

I forbindelse med bypass-operation og perkutan koronar intervention (PCI) kan der optræde akut trombotisk okklusion pga. plaqueruptur og/eller intimabeskadigelse som ved AKS. Den okklusion eller restenose, der kan optræde efter måneder eller år, synes derimod overvejende at være betinget af intimahyperplasi, som er upåvirkelig af antitrombotisk behandling.

3.3. Hjertekamre

Intrakavitære murale tromber kan udvikles hos patienter med forvægs AMI, kronisk venstre ventrikel aneurysme, dilateret kardiomyopati og atrieflimren (AFLI). Hver af komponenterne i Virchows triade synes her at kunne spille en rolle for dannelsen af fibrinrige tromber:

- endokardiebeskadigelse fx ved iskæmi i forbindelse med AMI.
- abnormiteter i hjertevæggens bevægelser med stase af blod i regioner med akinesi eller dyskinesi samt kompromitteret mekanisk atrial aktivitet.
- protrombotisk tilstand ved fx høj koncentration af fibrinogen, FVIII-von Willebrand factor, vævsplasminogenaktivator-antigen, plasminogenaktivatorinhibitor (PAI) type 1, trombocytter og øget trombocytaktivitet.

3.4. Artificielle biologiske eller mekaniske hjerteklapper

Implantation af mekaniske klapper stimulerer trombocyttaggregation især svarende til det beskadigede perivalvulære væv og i suturområderne. Også selve protesematerialet stimulerer trombocyttaggregation og aktivering af koagulationssystemet, ligesom stasefænomener og abnorme hæmodynamiske forhold i relation til klappen fremmer dannelsen af fibrin. Biologiske klapproteser giver et mere fysiologisk blodflow og er langt mindre trombogene.

3.5. Venøs trombose

Dannelsen af venøs trombose er primært betinget af en protrombotisk tilstand i blodet kombineret med stase. Venøs trombose er dog en multifaktorielt betinget tilstand, som oftest involverer en interaktion mellem enkelte eller flere medfødte og/eller erhvervede risikofaktorer (se afsnit 6.5.). Tromberne afficerer primært de dybe vener i underekstremiteterne, og tilstanden kan kompliceres med embolisering af trombemateriale til lungerne.

3.6. Iskæmisk apopleksi/transitorisk cerebral iskæmi (TCI)

Årsagerne til iskæmisk apopleksi fordeler sig således:

Storkarssygdom: ca. 40 %

Småkarssygdom: ca. 25 %

Kardioembolisk apopleksi: ca. 25 %

Andre årsager: ca. 10 %

Storkarssygdom

Apopleksi som følge af storkarssygdom skyldes aterotrombose i aorta, halskarrerne og de proksimale dele af de intrakranielle arterier. Aterotrombose kan forårsage cerebral iskæmi ved:

- Lokal trombose sekundært til plaqueruptur.
- Arterie-til-arterie emboli fx fra a. carotis interna til a. cerebri media.
- Hæmodynamisk betinget iskæmi på grund af en svær stenose i halskar eller intrakranielle arterier.

Symptomerne og disses sværhedsgrad afhænger af hvilket kar, der er stenoseret/okkluderet, samt af omfanget af kollateral blodforsyning. De kan være forbigående eller vedvarende afhængig af varighed og grad af iskæmi. Ved forbigående symptomer er risikoen for nye symptomer stor de første timer, dage og uger. Efter uger til måneder aftager risikoen for nye iskæmiske episoder formentlig på grund af plaqueopheling.

Småkarssygdom

Småkarssygdom i hjernen afficerer sidegrene til de dybe store arterier og endegrene fra de middelstore arterier på hjernens overflade. De dybe perforanterarterier forsyner basalganglie-området, thalamus, capsula interna og hjernestammen. De superficielle perforanterarterier forsyner hjernens hvide substans beliggende subkortikalt og periventriculært. Småkarssygdom i hjernen fører til lakunære infarkter med kliniske symptomer, lakunære infarkter uden symptomer (stumme infarkter) og forandringer i hjernens hvide substans. Årsagen til små-

karssygdom i hjernen er ikke endelig fastlagt, men er associeret med atherotrombotiske risikofaktorer, herunder især alder og hypertension.

Kardioembolisk apopleksi

Kardiale embolier opstår som følge af løsrevet trombemateriale, som afgår fra hjertevæggen eller hjerteklapperne. AFLI er den hyppigste årsag og forårsager minimum halvdelen af tilfælde med kardioembolisk apopleksi. Tidligere apopleksi eller TCI er ubehandlet forbundet med en årlig risiko for apopleksi på op til 10-12 %. Hjertheinsufficiens, apopleksi i forbindelse med akut myokardieinfarkt og hjerteklapsygdomme er andre hyppige årsager. PFO (persisterende foramen ovale) forekommer hos 20-25 % af alle, atriaseptumaneurisme hos under 5 % men begge optræder væsentlig hyppigere hos patienter med iskæmisk apopleksi yngre end 50-60 år. Det antages, at trombefragmenter fra venesystemet kan føres gennem PFO til systemkredsløbet under forbigående højre-venstre shunt, fx ved anvendelse af bugpressen eller hoste. Atriaseptumaneurisme forekommer hyppigt sammen med PFO, og atriaseptumaneurisme er i ekstremt sjældne tilfælde beskrevet med indhold af trombe.

Andre årsager

Andre årsager til apopleksi er sjældne. For dem alle gælder, at der ikke findes randomiserede studier vedrørende antitrombotisk behandling. Der henvises til »Referenceprogram for behandling af patienter med apopleksi« på www.dsfa.dk

4. Virkningsmekanismer samt væsentligste bivirkninger og kontraindikationer til antitrombotika

4.1. Blødninger

Alle antitrombotika resulterer i øget blødningstendens, og blødning er den hyppigste bivirkning til behandlingen. Forekomsten af blødning er tæt associeret med øget risiko for kardiovaskulære hændelser og død², hvilket ikke blot skyldes tab af blod- og iltforsyning³. Således er blodtransfusion *per se* vist at være skadelig⁴, og selv små blødninger medfører øget risiko for ophør med velindiceret antitrombotisk behandling, hvilket kan have prognostisk betydning^{5,6}. Blødninger kan opdeles i mindre (minor) og større (major) blødninger. Ved sammenligning af studier ses stor heterogenitet mht. bestemmelse af specielt de mindre blødninger, hvorfor de er vanskelige at anvende som effektmål ved sammenligning af studier⁷. Større blødninger kan bestemmes/defineres på flere måder. De mest anvendte metoder er ISTH's definition⁸, TIMI-blødninger⁹, WHO kriterier¹⁰ eller Karnofsky's kriterier¹¹, og de enkelte definitioner kan modificeres^{12,13}. Grundet de mange blødningsdefinitioner, er det ofte vanskeligt at sammenligne hyppigheden af blødninger i forskellige studier, hvilket må erindres fx ved sammenligning af bivirkningsfrekvensen for forskellige antitrombotika, som ikke er sammenlignet *head-to-head*, men er undersøgt i studier på forskellige patientpopulationer og med forskellige blødningsdefinitioner. En oversigt over blødningsdefinitioner og implikationer ved valg af definition er nyligt publiceret¹⁴.

I nedenstående gennemgang af præparater omtales kort præparatspecifikke bivirkninger, idet det anses for underforstået, at blødninger er den vigtigste og hyppigste komplikation til alle antitrombotika. En udførlig omtale af mulige bivirkninger er tilgængelig på www.medicin.dk. Virkningsmekanismerne for de enkelte farmaka er omtalt i relevante underafsnit og er opsummeret i Figur 4.2.

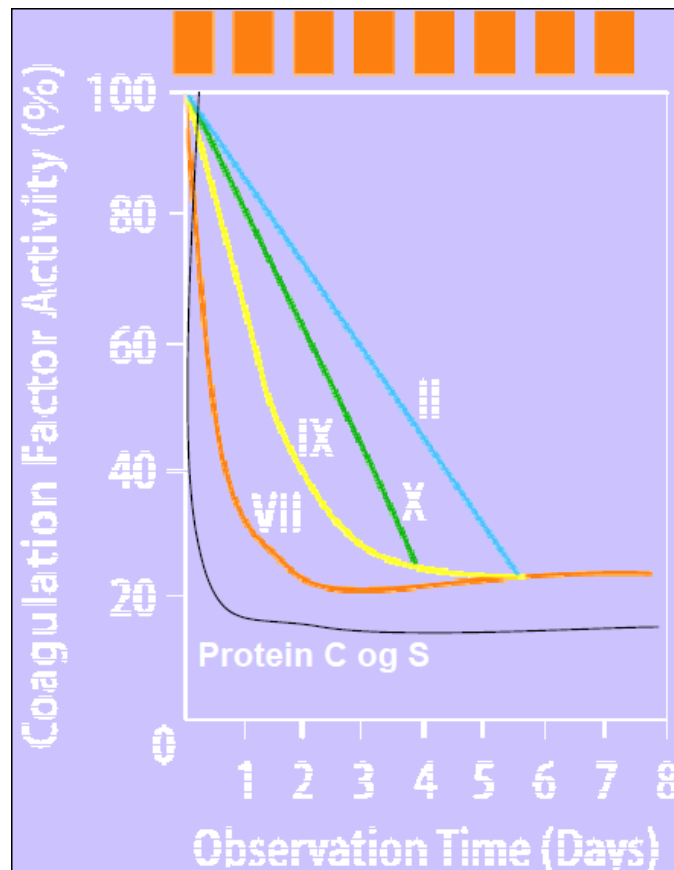
4.2. Vitamin-K-antagonister

Vitamin-K-antagonister (VKA) er godkendt til forebyggelse og behandling af dyb venøs trombose (DVT) og arterielle tromboemboliske komplikationer. Behandlingen anvendes i Danmark især hos patienter med AFLI, kunstige hjerteklapper eller manifest venøs trombose som DVT og lungeemboli (LE). Indikationerne omtales udførligt i kapitel 6. Bivirkninger udgøres udover blødninger også af gastrointestinale gener og i sjældne tilfælde leverpåvirkninger, hårtab og hudnekrose.

Under behandling med VKA nedsættes aktiviteten og koncentrationen af de K-vitaminafhængige koagulationsfaktorer (II, VII, IX og X) i blodet. Den antikoagulerende effekt opnås ved, at der i leveren sker en blokering af de vitamin-K-afhængige trin i dannelsen af biologisk aktive koagulationsfaktorer, herunder hæmning af gamma-karboxyleringen af glutaminsyre på den N-terminale del af koagulationsfaktorerne. Gamma-karboxyleringen er nødvendig for, at de K-vitaminafhængige koagulationsfaktorer kan undergå en calciumafhængig konformationsændring, og hæmningen med VKA inhiberer den biologiske aktivitet af de nævnte koagulationsfaktorer. Resultatet er en kompromitteret fibrindannelse, som både påvirker den normale hæmostase og kan forhindre den uønskede trombedannelse.

Ved indledning af behandlingen falder aktiviteten af koagulationsfaktorerne II, VII, IX og X med forskellig hastighed som følge af deres forskellige halveringstid i plasma. Under fortsat behandling falder aktiviteterne efter omkring 6 dage til omtrent samme relative niveau uanset om behandlingen indledes med en mætnings- eller vedligehold-

delsesdosis. Som illustreret i Figur 4.1. hæmmer VKA-behandlingen også karboxyleringen af de K-vitaminafhængige koagulationsinhibitorer, protein C og S.



Figur 4.1. Skematisk fremstilling af faldet i de relative aktiviteter af koagulationsfaktorerne II, VII, IX og X i plasma efter indledning af peroral antikoagulationsbehandling med vitamin-K-antagonister (VKA) i vedligeholdesdosis. Figuren viser desuden, at aktiviteten af de fysiologiske koagulationshæmmere Protein C og S også hæmmes, og at disse har en kortere halveringstid end koagulationsfaktorerne, hvorfor den samlede virkning af VKA initialt er pro-trombotisk.

VKA'erne warfarin og phenprocoumon absorberes næsten fuldstændigt fra mavetarmkanalen. Proteinbindingen i plasma er meget høj, og den biologiske effekt afhænger af koncentrationen af frit lægemiddel i plasma. Øvrige farmakologiske nøgleparametre ses i Tabel 4.1. En lang række farmaka influerer på patientens antikoagulationsniveau, enten fordi de også har selvstændig antikoagulant effekt, eller fordi de interfererer med omsætningen og den farmakologiske effekt af VKA, se www.medicin.dk og www.interaktionsdatabasen.dk

Tabel 4.1. Farmakologiske data for phenprocoumon og warfarin.

	Phenprocoumon	Warfarin
Maximal effekt efter indgift	48-72 timer	36-72 timer
Halveringstid	Ca. 1 uge	1-2 døgn
Tid til ny steady state efter dosisændring	28 dage	1 uge
Studievidens	Beskeden	Solid

4.3. Hepariner

Heparinbehandling anvendes som tromboseprofylakse og til behandling af manifest tromboembolisk sygdom. I profylaktisk henseende anvendes heparinerne bl.a. i forbindelse med operationer, hos immobiliserede patienter samt ved ekstrakorporal cirkulation og hæmodialyse. Heparin kan anvendes til behandling af manifest venøs tromboembolisk sygdom, akut myokardieinfarkt, cerebral tromboembolisk sygdom og perifer arteriel tromboemboli. Ofte anvendes behandlingen i kombination med andre antitrombotika; fx orale antikoagulantia mhp langtidsbehandling for at modvirke vækst af resttromber og reokklusion efter venøs tromboemboli og med trombocytthæmmere ved behandling af arterielle tromboemboliske sygdomme. Indikationerne spænder således vidt og omtales yderligere i kapitel 6. Bivirkninger udgøres af foruden af blødninger også af trombocytopeni, leverpåvirkning, udslæt, og i sjældne tilfælde hudnekrose samt (ved langtidsbehandling med ufraktioneret heparin) hårtab og osteoporose.

Ufraktioneret heparin (UFH) er en heterogen gruppe af anioniske glukosaminoglykaner med en relativ molekylvægt på gennemsnitlig 15.000. UFH kan spaltes til lavmolekylært heparin (LMH), hvor de forskellige præparater har en molekylvægt på 4-5.000. Der er i Danmark 3 indregistrerede præparater (dalteparin, enoxaparin og tinzaparin), som ikke har helt samme molekylvægtprofil og derfor ikke kan anses for synonympræparater.

UFH hæmmer indirekte koagulationskaskaden. Ved intravenøs administration indtræder den antikoagulerende effekt øjeblikkeligt i form af en katalysering af interaktionen mellem antitrombin og de aktiverede koagulationsfaktorer IIa (trombin) og Xa, hvorved disse inaktiveres. Inaktiveringen af trombin forhindrer ikke kun omdannelsen af fibrinogen til fibrin (Figur 4.2), men bremser ligeledes den trombin-inducerede aktivering af trombocytter samt koagulationsfaktor V og VIII. Ved behandling af manifest tromboembolisk sygdom, afstemmes UFH-dosis ved måling af P-koagulation, intern + fælles vej (APTT), som måler koagulationstiden efter tilsætning af en aktivator til plasma. Ved anvendelsen af terapeutiske heparindoser stiles mod en forlængelse af APTT med en faktor 1,5 – 2,5.

Sammenlignet med UFH har de forskellige former for LMH en kraftigere hæmmende effekt på faktor Xa end på faktor IIa. Proteinbindingen af LMH er mindre end for UFH, og der er mindre interaktion med trombocytter. I klinisk sammenhæng opnås forskellige fordele ved anvendelse af LMH i forhold til UFH. LMH har således en længere plasmahalveringstid og en mere ensartet antikoagulerende effekt efter vægtbaseret dosering i forhold til UFH. Dette tillader, at LMH administreres én gang dagligt uden laboratoriemæssig monitorering^{15,16}, idet LMH i højrisikosituationer som fx AKS dog skal doseres to gange i døgnet. Særlige forhold gør sig også gældende bl.a. under graviditet (se afsnit 6.10.2).

I kliniske studier kan der med subkutan administration af LMH opnås mindst samme terapeutiske effekt ved etableret venøs og arteriel tromboemboli som med intravenøs infusion af UFH uden at der optræder flere blødningskomplikationer. Ved manifest DVT har LMH i forhold til UFH i ækvipotent dosering endda vist mindre blødningstilbøjelighed^{16,17}.

Anti-Xa målinger kan, med begrænsninger, anvendes som et mål

for LMH-aktiviteten (se Kapitel 5). Den kliniske anvendelighed begrænses af, at anti-Xa målinger ikke har vist sig at være prædiktive for den samlede antikoagulerende effekt og risikoen for blødning^{18,19}, hvilket forklares ved, at også anti-IIa aktiviteten bidrager til den samlede effekt. Ved monitorering af LMH til svært overvægtige, nyreinsufficente, gravide, neonatale og spædbørn kan anti-Xa målingerne dog give indblik i farmakokinetikken. Ved terapeutisk anvendelse af LMH s.c. kan anti-Xa »peak« niveau måles efter 4 timer og skal ligge på 0,3-1,0 enheder/mL.

4.4. Orale hæmmere af faktor IIa og Xa

Disse farmaka hæmmer koagulationssystemets medvirken til dannelse af den fibrinholdige trombe og udmærker sig – sammenlignet med traditionel VKA-behandling – ved færre lægemiddelinteraktioner og ved at behandlingen ikke kræver monitorering af koagulationssystemet (INR-målinger).

4.4.1. Dabigatran

Dabigatran er en oral direkte trombinhæmmer, der dermed potentielt både blokerer trombindannelse og reducerer trombinmedieret aktivering af trombocytterne. Præparatet er godkendt til forebyggelse af venøs tromboemboli ved elektiv hofte- eller knæalloplastik og til forebyggelse af apopleksi og systemiske embolier hos voksne med non-valvulær AFLI med risikofaktorer for tromboemboli som omtalt i Kapitel 6. Dabigatran kan vælges som antikoagulerende behandling ved nyopstået AFLI såvel som ved planlagt DC-konvertering. Bivirkninger udgøres foruden af blødninger også af gastrointestinale gener og sjældent ses leverpåvirkning samt trombocytopeni. Dabigatran administreres som saltet, der hurtigt absorberes og omdannes til dabigatran; en kompetitiv, reversibel, direkte trombinhæmmer. Halveringstiden er 12-17 timer, og udskillelsen sker primært (80%) med urinen og er således afhængig af patientens nyrefunktion.

4.4.2. Apixaban og Rivaroxaban

Disse farmaka er orale direkte hæmmere af FXa og har i vid udstrækning sammenlignelig farmakokinetik og dynamik. Begge præparater kan anvendes som primær forebyggelse af venøs tromboemboli efter elektiv total hofte- eller knæalloplastik. Rivaroxaban blev ultimo 2011 tillige godkendt dels til forebyggelse af apopleksi og systemiske embolier hos voksne med non-valvulær AFLI med risikofaktorer for tromboemboli og dels til behandling af DVT samt til sekundær prævention ved DVT og LE. Også apixaban forventes godkendt til behandling af patienter med non-valvulær AFLI i løbet af 2012. Bivirkninger udgøres foruden blødninger også af gastrointestinale gener og sjældent ses leverpåvirkning samt trombocytopeni. Rivaroxaban kan desuden give anledning til feber, træthed, hudkløe, ødemer, extremitetssmerter og hovedpine. Både apixaban og rivaroxaban har halveringstider på omtrent 10 timer og udskilles delvist renalt. For rivaroxabans vedkommende nedbrydes ca 2/3 af den administrerede dosis ved metabolisering, hvoraf halvdelen udskilles med urinen og den anden halvdel med fæces. Den sidste tredjedel af den administrerede dosis udskilles uændret i urinen, fortrinsvis via aktiv renal sekretion. Apixaban udskilles dels via galde i fæces, og ca 25% udskilles renalt.

4.5. Parenterale direkte trombinhæmmere

I modsætning til indirekte trombinhæmmere som UFH og LMH, der virker ved at katalysere den naturligt forekommende trombinhæmning af antitrombin og/eller heparin cofaktor II, binder direkte trombinhæmmere (DTI) sig direkte til trombin og blokerer dets virkning. Herved hæmmes fibrindannelse, trombininduceret aktivering af FV, VIII, XI, og XIII, samt trombinmedieret trombocyttagregation.

Hirudin er et polypeptid, som først blev isoleret fra iglens spytkirtler. Stoffet udskilles gennem nyrerne og har en halveringstid på 90-120 minutter ved intravenøs indgift og 120-180 minutter ved subkutan administration. Stoffet kan anvendes til behandling af heparininduceret trombocytopeni (HIT).

Bivalirudin er et syntetisk derivat af hirudin og hæmmer ligeledes trombin. Stoffet nedbrydes langsomt af trombin, hvorved den enzymatiske effekt af trombin genetableres. Bivalirudin har en halveringstid på 25 minutter og nedbrydes ved en kombination af hepatisk metabolisme og proteolyse. Kun en mindre procentdel elimineres renalt. Bivalirudin kan anvendes som antikoagulant til AKS-patienter, som får foretaget PCI (se underafsnit i Kapitel 6). Blødninger er den hyp-

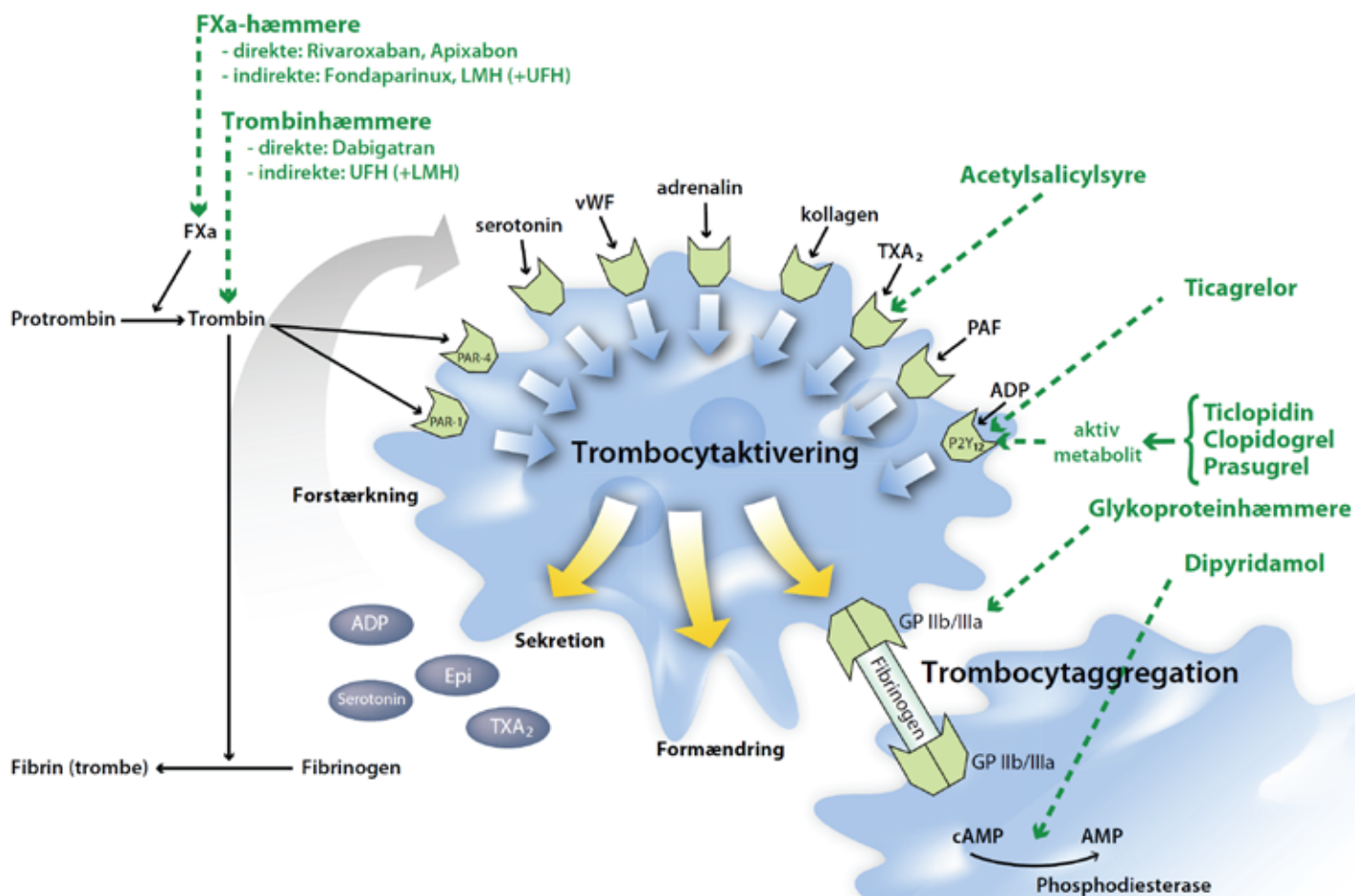
pigste bivirkning. Sjældent ses gastrointestinale gener, angina pectoris, hypotension, trombose, udslæt og trombocytopeni.

Argatroban er et lille syntetisk fremstillet molekyle, som kompetitivt og reversibelt hæmmer den aktive bindingsplads på trombin. Det har en halveringstid på 45 minutter og metaboliseres i leveren. Anvendes som antikoagulant ved forebyggelse og behandling af tromboemboliske komplikationer hos patienter med heparininduceret trombocytopeni type II. Blødninger er den hyppigste bivirkning, men bl.a. dyb venøs trombose og kvalme ses også.

4.6. Parenterale pentasakkarider

Fondaparinux (se Kapitel 6) anvendes hovedsageligt til forebyggelse af iskæmiske komplikationer (død, reinfarkt, refraktær iskæmi), ved ustabil angina (uAP) og non-ST-elevations myokardiinfarkt (NSTEMI), men er også indregistreret til venøs tromboseprofylakse hos såvel medicinske som kirurgiske patienter og til behandling af akut, symptomatisk, spontan trombose i en superficiel vene i underekstremiteterne, hvor patienten ikke samtidig har dyb venetrombose.

Fondaparinux er en indirekte faktor Xa (FXa) hæmmer, som fremstilles syntetisk ud fra heparins pentasakkaridsekvens. Sammenlig-



Figur 4.2. Virkningsmekanismer for antikoagulantia (venstre side af figuren) og trombocytfunktions-hæmmere (højre side). Figuren illustrerer koagulationssystemets dannelse af den fibrinholdige trombe (forneden til venstre) og trombocytternes aktivering og aggregation. ADP: adenosindifosfat, cAMP: cyklisk adenosin monofosfat, Epi: epinephrine/adrenalin, FXa: aktiveret faktor 10, GP: glykoprotein, LMH: lavmolekylært heparin, PAF: platelet activating factor, TXA₂: tromboxan A₂, UFH: ufraktioneret heparin, vWF: von Willebrand faktor. Idé og grafik: Erik Lerkevang Grove.

net med det naturligt forekommende pentasakkarid er strukturen af fondaparinux modificeret således, at det har en øget affinitet for antitrombin. Den specifikke anti-Xa aktivitet er ca 700 gange højere end for LMH. Fondaparinux bindes reversibelt til antitrombin, hvis bindingsaffinitet over for FXa, men ikke trombin, herved øges. Efter subkutan administration absorberes fondaparinux 100%. Stoffet elimineres uomdannet via nyrerne og halveringstiden er ca 17 timer hos yngre og 21 timer hos ældre, hvilket afspejler den reducerede nyrefunktion hos ældre. Fondaparinux giver en forudsigelig antikoagulant virkning og anvendes i fikseret dosis subkutan én gang dagligt. Den hyppigste bivirkning er blødning. Sjældent ses gastrointestinale gener, udslæt, feber, hypotension og hovedpine.

4.7. Trombocytfunktionshæmmere

Trombocytfunktionshæmmerne udgør hjørnестenen i forebyggelsen og behandlingen af kardiovaskulære hændelser og anvendes bredt til patienter i risiko for eller med manifest perifer arteriel insufficiens, cerebrovaskulær trombose og/eller iskæmisk hjertesygdom²⁰. Indikationerne gennemgås i kapitel 6.

4.7.1. Acetylsalicylsyre

Acetylsalicylsyre (ASA) hæmmer trombocyttaggregation stimuleret af trombogene stimuli som kollagen, adrenalin, adenosindifosfat (ADP) samt arachidonsyre ved effektiv og irreversibel inhibering af enzymet cyklooxygenase (COX) og dermed dannelsen af tromboksan A₂ (TXA₂), der er en vasokonstriktor og trombocytaktivator. COX-enzymets aktivitet inhiberes >99% selv ved lavdosis behandling med 75 mg dagligt²¹, og det er vist, at højere doser ikke reducerer incidensen af kardiovaskulære hændelser²², men til gengæld øger risikoen for gastrointestinale bivirkninger og blødninger²³. Andre mulige bivirkninger inkluderer bl.a. bronkospasme, hovedpine og urticaria. Såfremt hurtig indsættende effekt ønskes (fx ved AKS), gives en støddosis på 300- (500) mg.

4.7.2. Clopidogrel og Ticlopidin

Clopidogrel og ticlopidin er nært beslægtede og hæmmer trombocytten ved at blokere den ADP-inducerede trombocyttaggregation²⁴. Ticlopidin doseres 2 gange dagligt, mens clopidogrel, der har en længere halveringstid, doseres 1 gang dagligt. En væsentlig forskel på præparaterne er, at ticlopidin har en større tilbøjelighed til at forårsage knoglemarvsdepression med neutropeni og/eller trombocytopeni, som dog også meget sjældent kan ses ved clopidogrelbehandling. Ticlopidin anvendes for praktiske forhold ikke længere. Clopidogrel kan foruden blødning og knoglemarvsdepression også forårsage gastrointestinale gener. Sjældent ses udslæt, hovedpine og svimmelhed. Vedligeholdelsesdosis med clopidogrel er 75 mg. Såfremt hurtig indsættende effekt ønskes (fx ved AKS), gives en støddosis på 600 mg. Clopidogrel anvendes især ved AKS og hos patienter, som undergår elektiv PCI, men kan også anvendes til patienter med iskæmisk apopleksi og udvalgte patienter med perifer arteriel insufficiens.

4.7.3. Dipyridamol

Dipyridamol øger koncentrationen af cykisk adenosin monofosfat (cAMP) i trombocytten via en hæmning af fosfodiesterase. Desuden

hæmmes den cellulære optagelse af adenosin. Dipyridamol har ikke vist noget sikkert terapeutisk potentiale ved kardiovaskulære tromboemboliske sygdomme, men kan som kombinationspræparat med ASA anvendes som sekundær profylakse af iskæmisk apopleksi og transitorisk cerebral iskæmi. Bivirkningerne omfatter foruden blødning også gastrointestinale gener, hovedpine, svimmelhed og sjældent hypotension samt trombocytopeni.

4.7.4. Prasugrel

Prasugrel har strukturel lighed med clopidogrel (thienopyridiner) og omdannes til aktiv metabolit ved hjælp af esteraser i tarmen (trin 1) og CYP enzymer i leveren (trin 2). Da omdannelsen er hurtig og ikke påvirkes af CYP polymorfier opnås en hurtigere, større og mere ensartet trombocytthæmning end med clopidogrel^{25;26}. Effekten af den aktive metabolit for prasugrel på P2Y₁₂ ADP-receptoren er som for clopidogrelmetabolitten irreversibel. Prasugrel kan på baggrund af TRITON TIMI-38 studiet²⁷ anvendes i kombination med ASA til forebyggelse af atherotrombotiske komplikationer hos AKS-patienter, som behandles med PCI. Mulige bivirkninger omfatter foruden blødning også udslæt og angioødem.

4.7.5. Ticagrelor

Ticagrelor er kemisk forskellig (cyclopentyltriazolopyrimidin) fra clopidogrel og prasugrel og virker reversibelt samt direkte på P2Y₁₂ ADP-receptoren. Stoffet har en hurtigere indsættende, større trombocytthæmmende og mere ensartet effekt end clopidogrel^{28;29}, ligesom effekten aftager hurtigere³⁰. Ticagrelor kan på baggrund af PLATO-studiet¹² anvendes sammen med ASA til forebyggelse af atherotrombotiske hændelser hos AKS-patienter, som behandles uden eller med PCI/koronar bypassoperation (CABG). Foruden blødning ses relativt hyppigt (1-10%) også reversibel dyspnø, og behandlingen kan sjældent (0,1-1%) give gastrointestinale gener, svimmelhed, udslæt og hovedpine.

4.8. Kontraindikationer for antitrombotisk behandling

Disse har traditionelt været inddelt i *absolutte* og *relative* med det formål at give et vurderingsgrundlag for styrken af den antitrombotiske behandlingsindikation i det enkelte tilfælde. I betragtning af antitrombotikas potentielle farlighed fordres særlig opmærksomhed på kontraindikationerne, men overdreven frygt for komplikationer, herunder især blødninger, bør ikke medføre, at i øvrigt velindiceret antitrombotisk behandling undlades. Nogle kontraindikationer er irreversible, mens andre er tidsbegrænsede og reversible såsom nylig kirurgi, dysreguleret hypertension og graviditet. Absolutte indikationer for antitrombotisk behandling er sjældne, og i afvejningen af indikationen over for kontraindikationerne indgår naturligvis også grundlidelens sværhedsgrad samt forekomsten af dokumenterede tidligere tromboemboliske episoder, der i praksis altid vil medføre, at patienten har en høj risiko for nye tromboemboliske komplikationer. Hos patienter med tidligere gastrointestinalt ulcus eller tendens til øvre dyspepsi kan evt. suppleres med H₂-blokker eller syrepumpehæmmer³¹. Kombinationsbehandling med flere typer antitrombotika vil altid øge risikoen for blødningskomplikationer, hvorfor igangværende behandling

med ét præparat indskærper overvejelser om nytte-risiko ratio ved tillæg af yderligere antitrombotisk behandling^{3;32}. Hos patienter med AFLI er stillingtagen til behandlingsopstart med VKA blevet nemmere at håndtere takket være nye scoringssystemer til vurdering af risikoen for blødning og tromboemboli (se kapitel 6).

Nedenfor fremhæves de vigtigste kontraindikationer for antitrombotika. En udførlig beskrivelse af kontraindikationer er tilgængelig på www.medicin.dk. Patientens evt. modvilje («informed dissent») kan altid være en kontraindikation og nævnes ikke under de enkelte terapeutiske grupper.

4.8.1. Vigtige kontraindikationer for antikoagulantia

- aktiv blødning
- nylig ulcus ventriculi eller duodeni
- udtalt nyre- eller leverinsufficiens
- nylig (<3-4 dage inden) »stor« kirurgi eller traume
- nylig cerebral blødning
- hæmorrhagisk diatese fx pga. svær trombocytopeni eller koagulationsforstyrrelse
- graviditet (specielt første trimester, se Kapitel 6)

4.8.2. Vigtige kontraindikationer for trombocytfunktionshæmmere

- nylig ulcus ventriculi eller duodeni
- nylig cerebral blødning
- hæmorrhagisk diatese
- udtalt nyre- eller leverinsufficiens

5. Laboratoriekontrol af antitrombotisk behandling

5.1. Vitamin-K antagonister

5.1.1. Standardisering af laboratoriekontrollen

Aktivitetsbestemmelse af koagulationsfaktorerne II, VII og X er nødvendig til kontrol af antitrombotisk behandling med VKA. Analyseprincippet blev introduceret i 1935 af amerikaneren *Quick* og benævnt protrombintid (PT). Analysens kvalitet er vigtig for at sikre, at behandlingsintensiteten er tilstrækkelig. De terapeutiske intervaller er fastlagt klinisk, og det er derfor vigtigt, at analyseresultaterne er standardiserede og sammenlignelige. For at sikre den nødvendige sammenlignelighed og kvalitet af analysen har WHO udarbejdet en rekommandation³³⁻³⁵ mhp. kvalitetssikring af disse målinger

5.1.2. International Normalized Ratio (INR)

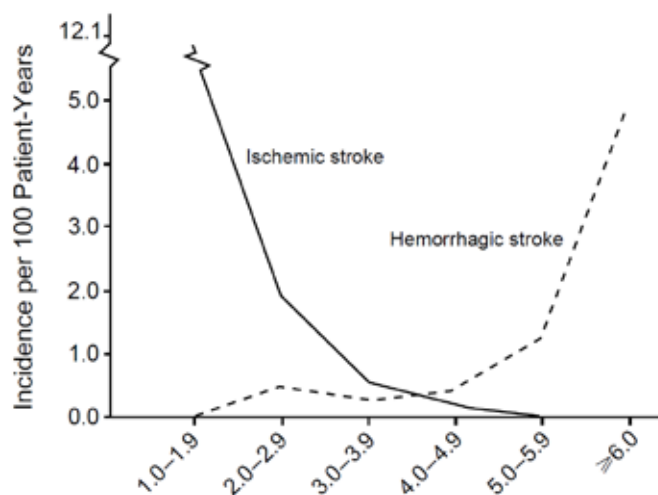
Princippet i *Quicks* protrombintidsbestemmelse er en tilsætning af vævstromboplastin (vævsekstrakt) til citratstabiliseret blod eller plasma og måling af koagulationstiden efter tilsætning af calcium. Med senere modifikationer tilsættes koagulationsfaktor V og fibrinogen til reaktionsblandingen for at sikre optimal koncentration af disse komponenter. Graden af antikoagulation måles som forlængelse af koagulationstiden. Resultatet er sædvanligvis blevet udtrykt som »% aktivitet« eller »fraktion aktivitet« ved at aflæse det opnåede resultat på en fortyndingskurve af normal plasma. En anden resultatangivelse er PT-ratio, der angiver forholdet mellem koagulationstiden af patientens plasma og »normal« plasma. En lang række faktorer influerer på resultatet som følge af forskellige analyseprincipper og metoder³⁶. For at forbedre disse forhold har WHO rekommanderet indførelse af en international skala til vurdering af intensiteten af antitrombotisk behandling med VKA, den standardiserede PT-bestemmelse (International Normalized Ratio, INR)³⁴.

INR er defineret som den PT-ratio, der ville fås, hvis WHO's referencetromboplastin havde været anvendt til bestemmelse af forholdet mellem patientens og normale personers gennemsnitlige PT udtrykt i sekunder. INR modellen standardiserer således det PT resultat, der opnås ved anvendelse af et lokalt tromboplastin og lokal metodik. INR beregnes således: $INR = (PT[\text{patient}] / PT[\text{normale}])^{ISI}$, hvor eksponenten ISI repræsenterer *International Sensitivity Index* og er et mål for et givet tromboplastins følsomhed for nedsættelse af aktiviteten af de K-vitaminafhængige koagulationsfaktorer. ISI beregnes af det enkelte laboratorium. INR-systemet er etableret til at rapportere intensiteten af en antikoagulans behandling med VKA. At udtrykke en given PT-ratio som INR kræver således kun oplysninger om den gennemsnitlige PT hos normale med det anvendte tromboplastin samt dettes ISI-værdi. Denne ISI-værdi angiver hældningskoefficienten på den rette linie, der fås ved at afsætte de logarimerede værdier af PT-ratio hos normale og hos peroralt antikoagulerede patienter ved kalibrering af et givet tromboplastin over for WHO's referencetromboplastin. INR kan derfor strengt taget kun anvendes ved kontrol af vedligeholdelsesbehandling med peroral AK og er ikke defineret til brug for diagnostisk evaluering af andre erhvervede koagulationsdefekter som fx hereditære koagulopatis og leversygdomme.

5.1.3. Standardisering af INR i Danmark

Indførelsen af den standardiserede PT-bestemmelse i Danmark må

betragtes som en standardisering på internationalt niveau, der tillader det enkelte laboratorium at afgive svar på en given PT-bestemmelse i en fælles international skala - INR. Den interlaboratorielle variation (udtrykt i variationskoefficienten CV) er 4-6 % bedømt ved DEKS (Dansk Institut for Ekstern Kvalitetssikring for Laboratorier i Sundhedssektoren)'s nationale kontrolmateriale.



Figur 5.1. Incidens af iskæmisk og hæmorrhagisk stroke ved forskellige INR-niveauer hos patienter med mekaniske hjerteklapper. S.C. Cannegieter et al. *N Engl J Med.* 1995 Jul 6;333(1):11-7.

5.1.4. Praktisk klinisk anvendelse af INR

Der foreligger god videnskabelig dokumentation for sammenhængen mellem komplikationer og INR-niveau hos patienter i VKA-behandling. Som illustreret i Figur 5.1. ses en øget blødningsrisiko med tiltagende høj INR, mens den tromboemboliske risiko stiger med aftagende INR³⁷. Det ses, at hældningen er mere stejl for komplikationer (tromboembolier) ved lav INR sammenlignet med incidensen af komplikationer ved høj INR (blødning). Heraf følger, at risikoen for komplikationer er større ved underbehandling (INR < 2.0) sammenlignet med overbehandling (INR > 3.0). Som vist i Tabel 5.1 udgør INR 2.0-3.0 det optimale behandlingsniveau for hovedparten af indikationer, men som det også fremgår af Figur 5.1. synes behandlingen at være med lav risiko, så længe INR ikke overstiger 4.5. Figuren viser forholdet mellem INR og komplikationer (trombose vs. blødning) hos patienter med mekaniske klapper, men den viste sammenhæng gælder også for patienter i antikoagulansbehandling af andre årsager, som fx AFLI.

Som illustreret i Figur 4.1. falder koagulationsfaktorerne II, VII, IX og X under indledningen af en antikoagulansbehandling med VKA til samme relative niveau, men med forskellig hastighed afhængig af deres halveringstider i plasma (fra seks timer til mere end tre døgn) og først efter 4-5 døgn er den antikoagulerende effekt opnået, uanset at PT-bestemmelsen vil være i (laboratoriemæssigt) niveau i løbet af 24-48 timer. Koagulationsfaktor VII og Protein-C/Protein-S falder meget hurtigt - med en halveringstid i plasma på ca. seks timer. Da protein-C/protein-S har potente koagulationshæmmende egenskaber, er der mulighed for en forbigående hyperkoagulabel tilstand under behandlingens initiale fase³⁷⁻³⁹. Både klinisk og eksperimentelt er det dokumenteret, at indledning af antikoagulansbehandling udeluk-

kende med VKA kan aggrave en klinisk trombosestilstand, især ved pågående trombose samt medfødte defekter i koagulationssystemet. Dette er baggrunden for anbefalingen om at indlede antikoagulationsbehandling af klinisk tromboembolisk sygdom med overlappende høj-dosis heparinbehandling³⁷⁻⁴³. INR er specielt introduceret til kontrol af behandlingen af patienter i stabil peroral antikoagulationsbehandling og er strengt taget ikke defineret i induktionsfasen, hvor der findes en uensartet nedsættelse af de K-vitaminafhængige faktorer (Figur 4.1.). *Uanset dette er det vores opfattelse, at INR kan og skal anvendes også i denne fase*³⁶.

Når det ønskede INR-niveau er nået, kontrolleres patienten med passende mellemrum, således at det ønskede INR-interval holdes i over 70% af behandlingsperioden. Afhængig af antikoagulationsbehandlingens stabilitet kontrolleres patientens INR-niveau sædvanligvis med 1-6 ugers interval. En ændring i pågående behandling med andre lægemidler eller opstart af behandling med nye lægemidler, visse naturlægemidler og kosttilskud, ændringer i den medicinske tilstand samt store ændringer i kosten bør give anledning til hyppigere kontrol af INR og evt. dosisjustering. Disse praktiske, kliniske og laboratoriemæssige aspekter⁴⁴ er beskrevet i Kapitel 8. Ved ophør med VKA-behandling er der ikke dokumenteret højere tromboembolisk recidivrisiko efter brat seponering af behandlingen sammenlignet med gradvis seponering^{44,45}.

Tabel 5.1. Rekommanderede INR-niveauer og behandlingsvarighed ved hyppige indikationer for antikoagulationsbehandling

Indikation	INR-niveau	Behandlingsvarighed
Dyb venetrombose (DVT) - uprovo-keret	2,0-3,0	6 måneder 3 måneder
DVT med temporær årsag		Langtidsbehandling
DVT med svær trombofili*		
Lungeemboli (LE) - uprovo-keret		6 måneder
LE med temporær årsag	2,0-3,0	3 måneder
LE med svær trombofili* og/eller livs-truende LE		Langtidsbehandling
Recidiv af DVT eller LE	2,0-3,0	Min. 12 måneder, Langtidsbehandling
Atrieflimren og atrieflagren	2,0-3,0	Langtidsbehandling
Post-AMI (nedsat EF < 30%, intrakavitære tromber)	2,0-3,0	Min. 3 måneder
Mekaniske mitralklapper, mekaniske aortaklapper + risikofaktorer (fx AFLI)	2,5-3,5	Livslang med. supplerende livslang ASA
Mekanisk aortaklap uden risikofaktorer	2,0-3,0	Livslang suppleret med livslang ASA

* Se afsnit 6.8.4

Rekommanderede INR-niveauer og behandlingsvarighed ved forskellige indikationer for antikoagulationsbehandling fremgår af Tabel 5.1. Det skal understreges, at behandlingsvarigheden som udgangspunkt er uændret, såfremt et alternativ til den traditionelle VKA-behandling vælges.

5.1.5. Metoder til vurdering af VKA-behandlingens kvalitet ved brug af INR

Kvaliteten af rutinemæssig gennemført VKA-behandling kan evalueres ved at vurdere INR-værdier uden for terapeutisk interval – eller subsidiært udenfor et relativt sikkert interval på INR 2.0 – 4.5, se Figur 8.1.

Det skal erindres, at anvendelse af INR som kvalitetsindikator bør betragtes som en surrogatparameter i modsætning til død og kliniske hændelser i form af tromboembolier og blødninger.

VKA-behandlingens kvalitet kan vurderes efter flere forskellige principper, men overordnet vurderes det efter 2 forskellige metoder:

- 1) INR-værdier i terapeutisk interval: kan fx opgøres i % af samtlige målte INR-værdier i observationsperioden
- 2) Patienttid i terapeutisk interval: her vurderes den tid patienten rent faktisk har tilbragt i det terapeutiske interval. Dette kan gøres på flere forskellige måder, hvor Rosendaal-metoden er den hyppigst anvendte. Den totale observationstid for alle patienter kategoriseres i INR-klasser under forudsætning af en linær ændring mellem to INR-værdier. Herefter inddeles den totale observationstid i tiden i terapeutisk interval og i tiden udenfor. Resultatet opgives i procent. Metoden muliggør beregning af incidensrater for komplikationer ved hver enkelt INR-niveau.

Ved indførelse af disse metoder bliver det muligt at dokumentere sikkerhed og kvalitet ved rutinemæssig gennemført VKA-behandling, og det anbefales, at alle behandlende afdelinger/klinikker kontinuerligt opgør behandlingskvaliteten. Den foretrukne er Rosendaal metoden med en bredde af det terapeutiske INR-interval på 1 INR-værdi (dvs. terapeutisk interval 2.0 – 3.0 eller 2.5 – 3.5). INR-værdierne bør ligge inden for det valgte terapeutiske INR-interval i mindst 70% af behandlingstiden.

VKA-behandling monitoreres med protrombintider konverteret til INR. Langt de fleste steder i Danmark foretages analysen på et central-laboratorium, hvor måleresultaterne registreres i en laboratoriedatabase. De fleste databaser er opbygget, så man er i stand til at identificere den læge, der har rekvireret blodprøven, den patient der har fået målt blodprøven samt de tidligere målte værdier på patienten. Det er således muligt at identificere samtlige VKA-behandlede patienter i et givet laboratoriums serviceringsområde, samtlige læger, hospitalsafdelinger og ambulatorier, der har patienter i VKA-behandling, og samtlige patienter der følges ved den enkelte læge, det enkelte laboratorium eller den enkelte hospitalsafdeling.

INR-værdierne kan også overvåges ved selvtestning og -styring, hvor patienten enten selv kan indtaste INR-værdierne i et ark (elektronisk eller på papir), eller det kan gøres online. Hermed muliggøres kontinuerlig kvalitetsvurdering af VKA-behandlingen i et givet geografisk område, ligesom det er muligt at graduere vurderingen til

at omfatte hver enkelt behandler, behandlingsmetode eller behand-
lerenhed.

5.1.6. Patientnær INR-bestemmelse

INR kan bestemmes på kapillær blod eller venøst fuldblod på såkaldt patientnært apparatur (point-of-care test; POCT). Det sker ved hjælp af en tromboplastin-medieret clottidsbestemmelse. Resultatet af clottidsbestemmelsen konverteres til en plasma PT-ækvivalent ved hjælp af en mikroprocessor og udtrykkes som PT eller INR⁴⁶. Der er en del apparater på markedet, herunder: CoaguChek® XS POCT, IN-Ratio®, Pro-Time® / Pro-Time® 3 og SmartCheck INR System POCT koagulometre⁴⁷. I Danmark er langt det mest anvendte CoaguChek® XS (Roche Diagnostica). Præcisionen og akkuratessen af apparaterne er undersøgt i flere studier og fundet tilstrækkelig til klinisk anvendelse⁴⁷. Det har været diskuteret, om apparaterne løbende skal have foretaget ekstern kvalitetskontrol. Dette synes intuitivt for muligt og ud fra en laboratoriemæssig anskuelse relevant, men der er endnu ikke dokumenteret en klinisk gevinst herved. Kvalitetskontrollen kan gennemføres på mange måder⁴⁷, og der henvises til sidstnævnte referencen for en gennemgang.

Behandlingen med POCT kan gennemføres som selvtestning eller som selvstyring⁴⁸. I begge tilfælde skal patienten henvises og vil blive vurderet mht. egnethed af behandlingen. Af alle patienter i VKA-behandling er ca. 80% egnet til selvtestning (PST) og ca. 50% til selvstyring (PSM). Patienten vil derefter gennemføre et optræningsforløb afsluttende med en eksamen. Patienternes behandlingskvalitet bør løbende overvåges, ligesom det enkelte center bør kunne rådgive patienten ved evt. tvivlsspørgsmål. Behandlingen udbydes på følgende centre: Aalborg Sygehus, Aarhus Universitetshospital, Regionshospitalet Herning, Regionshospitalet Viborg, Regionshospitalet Horsens, Vejle Sygehus, Odense Universitetshospital, Næstved Sygehus samt Rigshospitalet. Aktuelt er der ca. 5000 patienter i behandling. De kliniske resultater dokumenterer en klinisk behandlingseffekt, både ved PST og PSM sammenlignet med konventionel behandling⁴⁸.

5.2. Hepariner

5.2.1. Profylaktisk heparinbehandling

Ved tromboseprofylaktisk behandling med hepariner (UFH og LMH) er der ikke behov for laboratoriemæssig kontrol.

5.2.2. Heparinbehandling af etableret tromboembolisk sygdom

Ufraktioneret heparin (UFH): I modsætning til behandling med VKA findes der ingen international rekommandation for kontrol af antikoagulationsniveauet ved heparinbehandling. Hvorvidt heparin i indledningsfasen af antitrombotisk behandling skal gives subkutant eller kontinuerligt intravenøst har været meget omdiskuteret. En metaanalyse har sandsynliggjort, at heparin administreret subkutant er mere effektivt og mindst lige så sikkert som kontinuerlig infusion af heparin ved DVT⁴⁹. En række forhold vanskeliggør sammenligning mellem forskellige heparinregimer. Siden Basu et al.⁵⁰ rekommanderede en forlængelse af APTT på 1.5–2.5 gange har dette været klinisk praksis. Imidlertid udtrykkes resultatet på forskellig måde: som koagulationstid (i sekunder), eller som ratio beregnet i forhold til øvre

referenceværdi, normal gennemsnitlig værdi eller normalt prøvemateriale. I en række internationale kvalitetskontrolundersøgelser er påvist stor niveauevariation^{51;52} betinget af anvendelse af forskellige ikke standardiserede reagenser og analysemetoder. På trods af disse problemer anbefales det nu, at man ved anvendelse af UFH til behandling af etableret tromboembolisk sygdom bør kontrollere APTT (både ved den subkutane og den intravenøse anvendelse), således at APTT kontrolleres første gang seks timer efter sidste heparininjektion, seks timer efter dosisjustering og ellers én gang daglig. Behandling med VKA påbegyndes samtidig med heparinindgift, og heparinbehandlingen fortsætter i mindst fem dage, eller indtil INR har været i terapeutisk niveau i to døgn. Monitorering af APTT har været anvendt i stort set alle studier, der dokumenterer en effekt af heparin ved tromboembolisk sygdom. Det er væsentligt for behandlingseffektiviteten, at der er en antikoagulanseffekt før næste heparininjektion, (fx APTT >1,5 x udgangsværdi), men der er ikke nogen sikker sammenhæng imellem APTT-niveau og blødningsrisiko.

UFH-behandlingen startes med en bolusinjektion på 5.000 enh. intravenøst. Den gennemsnitlige døgndosis ved subkutan dosering er 30–40.000 enh. fordelt på to doser, mens den sædvanlige intravenøse dosis er 1.000 enh. / time.

LMH: Ved heparinbehandling af patienter med DVT eller LE uden forudgående trombolyse samt i forbindelse med uAP og AMI uden ST-elevation kan UFH erstattes med LMH. Sidstnævnte behandling gives subkutant i en dosering, der afhænger af patientens vægt, og der foretages ingen laboratoriemæssig kontrol af effekten på koagulationssystemet. Det anbefales, at patienter, som behandles med heparin (enten UFH eller LMH) i mere end fem dage, jævnlige får bestemt trombocyt-koncentrationen pga. risikoen for trombocytopeni (se afsnit 8.4.).

5.3. Trombocyt-funktionshæmmere

Kontrol af trombocyt-tal samt eventuelt anvendelse af en trombocyt-funktions-test kan være indiceret ved anvendelse af nogle af trombocyt-funktionshæmmerne (se afsnit 6.1.3.1. og 8.5).

5.4. Direkte trombinhæmmere

Ved intravenøs behandling med bivalirudin startes med bolus 1 mg/kg, 2,5 mg/kg/time i 4 timer og derefter 0,2 mg/kg/time i op til 20 timer. På grund af den lineære dosis-responskurve, er det ikke nødvendigt at monitorere den kliniske effekt af bivalirudin⁵³.

Dabigatran er ikke rutinemæssigt biokemisk monitoreret i kliniske studier. Dabigatran forlænger PT-tiden og APTT. Protrombin tiden har lav sensitivitet i forhold til at forudsige den antikoagulant effekt og eventuel overdosering. Erfaring savnes i forhold til de forskellige tromboplastinernes følsomhed og denne effekt. APTT er mere sensitiv, men stadig relativt insensitiv, idet sensitiviteten tabes, når den antikoagulante effekt når terapeutisk niveau (> 200ng/ml), og kurven flader ud^{54;55}. Det ser dog ud til, at den antikoagulante effekt kan vurderes ved Ecarin clot tidsbestemmelsen (ECT) og ved en fortyndet trombitid (dTT) Her ses lineære dosis-respons kurver svarende til de koncentrationer, som må forventes ved anvendelse af dabigatran som profylakse og behandling^{55;56} (se afsnit 8.8).

5.5. Pentasakkarider og andre faktor Xa hæmmere

Fondaparinux, apixaban og rivaroxaban er ikke blevet monitoreret i de kliniske studier, som har dokumenteret anvendeligheden af disse farmaka.

Fondaparinux har kun beskeden eller ingen effekt på de rutinemæssigt anvendte koagulationsundersøgelser som APTT og *activated clotting time* (ACT).

Apixaban forlænger PT tiden, men viden om de forskellige tromboplastiners følsomhed i forhold til den antikoagulante effekt mang-

ler. Anti-Xa-aktiviteten, vil formentlig vise sig at være mere sensitiv (se afsnit 8.9)

Rivaroxaban forlænger PT tiden, APTT, fortyndet Russell Viper venom ratio og heptest (LMH aktivitetstest). Protrombintiden er ikke følsom ved lave koncentrationer. Ligesom ved apixaban savnes erfaring i forhold til de enkelte anvendte tromboplastiners følsomhed i forhold til angivelse af en antikoagulant effekt. APTT forlænges men er mindre sensitiv end PT tidsbestemmelsen. Heparin clotting tiden forlænges og der ses en dosis afhængig stigning i den fortyndede Russell viper venom ratio⁹⁷. (se afsnit 8.10)

6. Antitrombotisk behandling ved kardiovaskulære sygdomme

6.1. Iskæmisk hjertesygdom

6.1.1. Primær prævention hos raske

En metaanalyse poolede data fra 6 primær præventionsundersøgelser⁵⁸ med i alt 95.000 randomiserede patienter behandlet med lavdosis ASA 75-125 mg daglig og en gennemsnitlig opfølgningstid på 6,9 år. ASA i forhold til placebo gav en 12% relativ årlig risikoreduktion i vaskulære tilfælde fra 0,57 til 0,51%. Forskellen var overvejende forklaret af en reduktion i non-fatal AMI fra 0,23 til 0,18%. Nettoeffekten på apopleksi var ikke signifikant, hvilket afspejler en mindre reduktion i iskæmisk apopleksi og tilsvarende øgning i hæmorrhagisk, og der var ingen effekt på mortaliteten. Risikoen for gastrointestinal eller andre ekstrakranielle blødninger øges årligt fra 0,07 til 0,1%. Der kunne iagttages samme uafhængige risikofaktorer for vaskulære tilfælde og ekstrakranielle blødninger, således alder, mandligt køn, diabetes mellitus, tobaksrygning, blodtryk og BMI.

ASA behandling hos raske reducerer ikke mortaliteten og er behæftet med en øget blødningsrisiko, omend meget ringe, for hæmorrhagia cerebri og ekstrakranielle blødninger.

Anvendelsen af ASA som primær prævention giver en reduktion i vaskulære tilfælde, som er af samme størrelsesorden som blødningsrisikoen. Derfor kan en generel anvendelse som primær profylakse ikke anbefales (IB).

6.1.2. Stabil angina pectoris

Flere undersøgelser har vist, at ASA ved stabil angina pectoris AP og ved stum iskæmi klart reducerer MI-incidensen og mortaliteten⁵⁹⁻⁶².

ASA 75-100 mg daglig kan anbefales ved stabil angina pectoris og til patienter med stum iskæmi, (IA).

6.1.3. Ustabil angina pectoris og AMI uden ST-elevation

Angiografiske, angioskopiske, patologiske og biokemiske studier har vist en betydelig forekomst af plaqueruptur med intrakoronar trombedannelse ved ustabil angina pectoris (uAP) og AMI uden ST-elevation (NSTEMI^{63,64}). Angiografisk påvist intrakoronar trombe er prædiktør for død i hospitaliseringsperioden, AMI og subakut/akut revaskularisering. Antitrombotisk behandling synes derfor rationel. Patoanatomiske undersøgelser har vist, at de fleste tromber har en lagdelt struktur med trombemateriale af forskellig alder. Dette tyder på, at tromben dannes ved gentagen mural deponering og endvidere, at der ved uAP og NSTEMI (NSTEMI-AKS) kan foregå en langsom og intermitterende progredierende trombogene proces. I modsætning til den akutte trombotiske okklusion ved AMI med ST-elevation (STEMI) vil muligheden for at bedre tilstanden med trombolytika derfor være ringere, hvilket også er vist i kliniske studier. Trombolyse er derfor ikke indiceret ved NSTEMI-AKS. Formålet med den antitrombotiske behandling ved NSTEMI-AKS er at nedsætte risikoen for AMI og død samt komplikationer i forbindelse med en eventuel efterfølgende revaskulariserende behandling.

6.1.3.1. Acetylsalicylsyre

Flere randomiserede, dobbeltblinde placebo-kontrollerede studier

har vist en signifikant reduktion på 51-71% i risikoen for AMI og død under ASA behandling⁶⁵. ASA dosis har været helt ned til 75 mg daglig med start af behandlingen i gennemsnit otte timer efter sidste smerteepisode til otte dage efter indlæggelsen. Behandlingsvarigheden i studierne var i gennemsnit fra 6 dage til 18 måneder. En daglig vedligeholdelsesdosis på 75-100 mg har samme kardioprotektive effekt og giver lavere risiko for gastrointestinale blødninger end højere doseringer⁶⁶.

Der er indikation for ASA behandling ved uAP og AMI uden ST-elevation. Den daglige dosis skal være 75-100 mg med første dosis på 300-(500) mg (1A).

6.1.3.2. P2Y12 receptor blokkere

6.1.3.2.1. Clopidogrel

I CURE-studiet⁶⁷ blev der randomiseret 12.562 patienter til clopidogrel 300 mg bolus efterfulgt af 75 mg daglig sammen med ASA 80-325 mg daglig, eller ASA monoterapi inden for 24 timer efter debut-symptomer ved NSTEMI-AKS. Allerede efter 24 timer var der signifikant effekt af clopidogrel på kombinationen af kardiovaskulær død, AMI, apopleksi og refraktær iskæmi. Primært endepunkt kardiovaskulær død, non-fatal AMI og non-fatal apopleksi blev reduceret med 20% fra 11,4 til 9,3% i løbet af gennemsnitlig 9 måneder. Risikoreduktionen var til stede hos alle risikogrupper og patientpopulationer (uanset alder, ST-segment deviation, med og uden stigning i iskæmi markører, diabetes) – og uafhængig af om behandlingsstrategien var konservativ eller interventionel⁶⁸. Det er også vist, at administration af clopidogrel \geq 6 timer før PCI kan reducere risikoen for iskæmiske tilfælde sammenlignet med en kortere latenstid. Effekten af clopidogrel var til stede efter 30 dage og i de efterfølgende 11 måneder⁶⁹.

Større blødningskomplikationer var hyppigere under kombinationsbehandling med clopidogrel plus ASA sammenlignet med ASA alene (3,7 vs 2,7%), og særlig høj blødningsrisiko ses i forbindelse med CABG, hvis clopidogrel har været givet inden for 5 dage. Startdosis af clopidogrel var 300 mg i CURE, men senere studier har vist en hurtigere indsættende og større effekt af 600 mg hos PCI behandlede patienter^{70,71} og bedre beskyttelse mod myokardieskade uden øget blødningsrisiko⁷². Endvidere opnås med en vedligeholdelsesdosis på 150 mg daglig en mere ensartet trombocythæmning end med 75 mg⁷³. I CURRENT-OASIS 7 blev patienter med AKS med forventet interventionel behandling randomiseret til clopidogrel 300 eller 600 mg startdosis og 75 eller 150 mg daglig i en uge og herefter 75 mg daglig i 30 dage⁶⁶. Der kunne ikke påvises signifikant effekt på kardiovaskulær død, MI eller apopleksi, men der var signifikant flere større blødningskomplikationer ved højdosering. Hos patienter (\geq 17.000), som fik foretaget PCI var der en signifikant risikoreduktion i primært endepunkt fra 4,5 til 3,9% ($p=0,039$) uden forskel i behandlingseffekt hos STEMI og NSTEMI patienter. Risikoen for større blødning (CURRENT definition) var øget fra 1,1 til 1,6% ($p=0,009$).

Flere faktorer har indflydelse på den store interindividuelle variation i trombocythæmning med clopidogrel herunder genetiske polymorfier. Aktivering af clopidogrel til aktiv metabolit afhænger af

to cytokrom P450 (CYP) trin, hvor CYP3A4 og CYP2C19 er særlig vigtige. Desuden reguleres absorptionen af p-glykoprotein, der kodes af ABCB1-genet og forårsager en ATP-afhængig efflux. Visse polymorfier svarende til disse gener kan således medføre nedsat absorption og nedsat aktivering med mindre eksponering for den aktive metabolit, nedsat hæmning af trombocytfunktionen samt øget risiko for kardiovaskulære tilfælde under clopidogrelbehandling^{74;75}. Den kliniske betydning af ex vivo testning af trombocytthæmning og/eller genetisk testning mhp at identificere patienter med lav eksponering for den aktive metabolit har kun været testet i et enkelt større klinisk studie, som gav et skuffende resultat⁷⁶.

Betydningen af samtidig behandling med protonpump hæmmer, der hæmmer CYP2C19 og dermed potentielt effekten af clopidogrel, er omdiskuteret; men i et enkelt randomiseret studie med omeprazol kunne ikke påvises nedsat effektivitet af clopidogrel⁷⁷. Større studier med høj-risiko patienter savnes. Ved clopidogrelintolerans kan man anvende prasugrel eller ticagrelor.

6.1.3.2.2. Prasugrel

I TRITON-TIMI 38 studiet blev prasugrel 60 mg som startdosis og 10 mg daglig vedligeholdelsesdosis sammenlignet med clopidogrel 300 mg/75 mg regime hos patienter med iskæmiske symptomer indenfor 72 timer og planlagt PCI på grund af STEMI eller moderat til høj risiko NSTEMI-AKS efter gennemført angiografi²⁷.

Kardiovaskulær død, non-fatal MI eller apopleksi blev reduceret i en gennemsnitlig behandlingsperiode på 15 måneder fra 11,2 til 9,3% (HR 0,82; 95% CI 0,73-0,93; p=0,002), hvilket overvejende var en reduktion i AMI fra 9,2 til 7,1% (p<0,001), mens der ikke var nogen forskel i kardiovaskulær død eller apopleksi. Stent trombose (*definite* eller *probable*) blev reduceret fra 2,4 til 1,1% (p<0,001). Der var i undersøgelsen signifikant flere større ikke-CABG-relaterede blødninger i prasugrel end i clopidogrel gruppen 2,4 vs 1,8% (TIMI definition; p=0,03), hvilket overvejende var en øgning i spontane blødninger 1,6 vs 1,1% (p=0,01), men også livstruende (1,4 vs 0,9%; p=0,01) og fatale blødninger (0,4 vs 0,1%; p=0,002) var signifikant øget. Særlig høj var blødningsrisikoen hos patienter med tidligere cerebrovaskulært tilfælde, og patienter med alder >75 år eller vægt <60 kg havde ikke nogen nettogevinst af prasugrel behandlingen på grund af høj blødningsfrekvens. Prædefinerede subgrupper af patienter med positiv behandlingseffekt uden samtidig højere blødningsrisiko var patienter med STEMI og diabetespatienter.

6.1.3.2.3. Ticagrelor

I PLATO studiet blev ticagrelor 180 mg som startdosis og 90 mg 2 gange daglig vedligeholdelsesdosis sammenlignet med clopidogrel 300 mg/75 mg regime hos patienter med moderat til høj risiko NSTEMI-AKS eller STEMI med planlagt primær PCI¹². Patienterne skulle randomiseres indenfor 24 timer efter symptomdebut og patienter, som allerede var i behandling med clopidogrel kunne indgå. Der kunne anvendes ekstra blindet dosis af clopidogrel på 300 mg forud for PCI. Den maksimale behandlingsvarighed var 12 måneder og gennemsnitlig 9 måneder. Kardiovaskulær død, non-fatal MI eller apopleksi blev reduceret fra 11,7 til 9,8% under behandling med ticagrelor (HR 0,84; 95% CI 0,77-0,92; p<0,001). En prædefineret

analyse viste en signifikant reduktion i kardiovaskulær død fra 5,1 til 4,0% (p=0,001) og non-fatal AMI fra 6,9 til 5,8% (p=0,005). Der var ingen forskel i non-fatal apopleksi. Stent trombose (*definite* eller *probable*) blev reduceret fra 2,9 til 2,2% (p=0,02) og total mortalitet fra 5,9 til 4,5% (p<0,001).

Der var ingen forskel mellem patienter randomiseret til ticagrelor og clopidogrel i PLATO-definerede større blødninger (11,6 vs 11,2%; p=0,43), TIMI-definerede større blødninger (7,9 vs. 7,7%; p=0,56) og GUSTO-definerede større blødninger (2,9 vs. 3,1%; p=0,22)⁷⁸. Procedure-relaterede blødninger og fatale blødninger var ens. Non-CABG-relaterede større blødninger var hyppigere med ticagrelor (PLATO-definerede: 4,5 vs. 3,8%; p=0,02 og TIMI-definerede: 2,8 vs 2,2%; p=0,02). I en række prædefinerede subgrupper af patienter fandtes samme effekt og blødningsprofil af ticagrelor som i hovedstudiet, således patienter med planlagt invasiv behandlingsstrategi, non-invasiv behandlingsstrategi, STEMI, diabetes, nedsat nyrefunktion samt ældre ≥ 75 år. Der var ikke øget blødningsstendens hos patienter med lav kropsvægt eller patienter med tidligere cerebrovaskulært tilfælde. Hos patienter behandlet med CABG hvor studiemedicinen fortsatte indtil mindst 7 dage forud for operationen blev iagttaget en risikoreduktion i primær endepunkt fra 13,1 til 10,6%, mens mortaliteten blev halveret fra 9,7 til 4,7% (p<0,01) uden forskel i frekvensen af større blødninger⁷⁹.

Anbefalinger vedrørende P2Y12 receptor blokkerende farmaka:

En P2Y12 receptor blokker anbefales anvendt sammen med ASA så hurtigt som muligt ved NSTEMI-AKS og i 12 måneder (IA).

Protonpump hæmmer (ikke omeprazol) anbefales til patienter med tidligere maveblødning, ulcus eller forventet øget blødningsrisiko herunder ældre i dual trombocytthæmmende behandling (IB).

Prasugrel (60 mg startdosis/10 mg daglig vedligeholdelsesdosis) anbefales til NSTEMI-AKS patienter, som ikke i forvejen er i behandling med P2Y12 receptor blokker, hvor koronar anatomien er klarlagt og PCI planlægges, såfremt patienten ikke har haft tidligere cerebrovaskulært tilfælde eller har høj blødningsrisiko, blandt andet vægt <60 kg og høj alder 75 år+ (IB)

Ticagrelor (180 mg startdosis/90 mg x 2 daglig vedligeholdelsesdosis) anbefales til patienter med NSTEMI-AKS, uafhængig af initial behandlingsstrategi og tidligere clopidogrelbehandling (IB)

Clopidogrel (600 mg startdosis/75 mg daglig vedligeholdelsesdosis) anbefales til NSTEMI-AKS patienter, som ikke kan behandles med enten prasugrel eller ticagrelor (IA)

Clopidogrel vedligeholdelsesdosis 150 mg daglig i 7 dage herefter 75 mg anbefales såfremt prasugrel eller ticagrelor ikke kan anvendes og der ikke er øget blødningsrisiko (IIaB)

Test af clopidogrel trombocytthæmning og/eller genetisk analyse

kan ikke anbefales som rutine hos clopidogrel-behandlede patienter, men kan anvendes i udvalgte tilfælde (IIbB)

6.1.3.3. Glycoprotein IIb/IIIa receptor hæmmere (GP-hæmmere)

GP-hæmmere er i stand til at blokke trombocytens glycoprotein IIb/IIIa receptorer, hvilket effektivt hæmmer den sidste del af trombocyttaggregationsprocessen⁸⁰⁻⁸². GP-hæmmerne tirofiban, eptifibatide og abciximab er registreret til anvendelse i Danmark. De administreres intravenøst med behandlingsvarighed fra 12 timer (abciximab) op til 72-96 timer (tirofiban og eptifibatide). En række studier med perorale GP-hæmmere har givet skuffende resultater.

I en metaanalyse med inklusion af patienter behandlet initialt medicinsk med planlagt PCI fandtes en reduktion i død og non-fatal AMI fra 11,5 til 10,7% ($p = 0,02$) hos patienter behandlet med GP-hæmmer⁸³. I undersøgelsen fandtes ingen effekt hos rent medicinsk behandlede patienter, men en risikoreduktion fra 13,6 til 10,5% ($p=0,02$) hos patienter, som fik foretaget PCI. Der var øget forekomst af større blødninger dog ikke intrakranielle hos patienter i behandling med GP-hæmmer. Efter introduktion af P2Y12 receptor blokkere og nye parenteral administrerbare antikoagulantia som bivalirudin har der i flere studier været marginal behandlingsgevinst ved anvendelsen af GP-hæmmere som forbehandling før PCI.

I ISAR-REACT 2 studiet kunne vises en ekstra behandlingsgevinst hos NSTEMI patienter, som fik foretaget PCI med kombination af abciximab og clopidogrel, især hos patienter med troponinforhøjelse⁸⁴. Et nyere studie, Early-ACS, randomiserede patienter med planlagt PCI til tidlig forbehandling med eptifibatide eller anvendelse af stoffet efter behov i forbindelse med PCI⁸⁵. Studiet viste ingen signifikant forskel i iskæmiske tilfælde, men signifikant flere større blødninger hos patienter forbehandlet med eptifibatide.

I TRITON og PLATO blev GP-hæmmer anvendt hos henholdsvis 55 og 27% af patienterne. Studierne viste samme behandlingseffekt af prasugrel og ticagrelor hos patienter med og uden GP-hæmmer behandling og data fra TRITON studiet viste samme relative øgning af blødningsrisikoen hos patienter som blev behandlet med GP-hæmmer. I ACUITY⁸⁶ og ISAR-REACT 4⁸⁷ undersøgte man kombinationen af GP-hæmmer og heparin versus bivalirudin hos PCI behandlede patienter. I ACUITY blev anvendt forskellige GP-hæmmere og hepariner, ligesom ikke alle patienter havde MI. I ISAR-REACT 4 havde alle patienter AMI og fik enten ufraktioneret heparin og abciximab alternativt bivalirudin. Begge studier viste færre større blødninger med bivalirudin og ingen forskel i iskæmiske tilfælde.

GP-hæmmere kan give anledning til trombocytopeni, hvorfor trombocyt-koncentrationen kontrolleres ved behandlingens start, samt efter 1 og 3 døgn (hvis behandlingen fortsat gives).

En nylig oversigt opsummerer studier med GP-hæmmere samt anbefalinger for brugen heraf i kontekst med nye perorale antikoagulantia og trombocyt-funktionshæmmere⁸².

Anbefalinger:

Hos patienter, som allerede er i behandling med dual trombocythæmning kan anvendelse af GP-hæmmer til høj-risiko PCI

(forhøjede troponiner, synlig trombe) anbefales, hvis blødningsrisikoen er lav (IB).

Anvendelse af GP-hæmmer kan ikke anbefales til patienter som behandles uden PCI (IA).

Anvendelse af tirofiban eller eptifibatide kan overvejes anvendt til høj risiko patienter med refraktær iskæmi under behandling med dual trombocythæmning, hvis blødningsrisikoen er lav (IIbC)

GP-hæmmer kan ikke anbefales rutinemæssigt til patienter før angiografi («upstream») (IIIA)

6.1.3.4. Indirekte hæmmere af koagulationskaskaden

6.1.3.4.1. Hepariner

Anvendelse af i.v. UFH i kombination med ASA ved NSTEMI-ACS er veldokumenteret. Risikoreduktionen ved kombinationsbehandlingen sammenlignet med ASA monoterapi har været imellem 21% og 62% i disse undersøgelser, og ved en metaanalyse af studierne var reduktionen 56% i fatal og non-fatal AMI. To placebo-kontrollerede studier med s.c. LMH har vist signifikant effekt af kombinationsbehandling på død og MI med en moderat øget blødningsrisiko sammenlignet med ASA monoterapi^{88;89}. Flere studier har undersøgt forskellige LMH sammenlignet med UFH. Dalteparin og nadroparin viste ingen gevinst i forhold til UFH hos ASA-behandlede patienter (FRIC, FRAXIS)⁹⁰ Enoxaparin er undersøgt over for UFH i en lang række større studier (TIMI 11B, ESSENCE, INTERACT, AtoZ, ACUTE 2, SYNERGY)⁹⁰⁻⁹². En metaanalyse af disse studier med i alt 21.946 patienter viste samme mortalitet ved 30 dage, men der var en signifikant reduktion i det kombinerede endepunkt død eller MI hos enoxaparin-behandlede patienter (10,1% vs 11,0%; OR 0,91; 95% CI 0,83-0,99)⁹³. Der var ingen forskel i blødningsrisiko. I SYNERGY studiet, der inkluderede 9978 høj-risiko patienter, der fik foretaget PCI, var der ingen forskel i død eller AMI ved 30 dage, men hos enoxaparin-behandlede patienter var der en moderat øget blødningsrisiko, som synes betinget af et skift i heparinbehandling (fra LMH til UFH eller omvendt) efter randomisering⁹². LMH har været anvendt i kombination med mange andre antitrombotika som ASA, clopidogrel og GP IIb/IIIa receptor hæmmere^{91;94;95} uden signifikant øget blødningsrisiko.

Behandlingen med LMH, der skal gives 2 gange dagligt, bør generelt vare minimum 6 dage, men en *post hoc* analyse af FRISC II studiet viste en yderligere risikoreduktion, hvis behandlingen fortsættes indtil revaskularisering hos patienter hvor dette findes indiceret⁶³. Der fandtes i studiet ingen effekt af LMH som langtidsbehandling hos patienter, som ikke blev revaskulariseret indenfor 45 dage. Dual trombocythæmning blev ikke anvendt rutinemæssigt i studiet.

Heparininduceret trombocytopeni optræder sjældnere for LMH end UFH, men ved behandling ud over 5 dage bør trombocyt-koncentrationen kontrolleres (afsnit 8.4). Ved HIT kan anvendes lepirudin, bivalirudin eller fondaparinux i stedet for LMH^{53;96;97}.

Opfølgende behandling med VKA har i et mindre, åbent studie vist effekt på den samlede hyppighed af svær angina pectoris, AMI

eller død⁹⁸. I OASIS-2 studiet⁹⁹ randomiseredes 3.712 patienter med NSTE-AKS til VKA behandling (INR 2,0-2,5) i fem måneder. Alle fik ASA 80-325 mg daglig. Der kunne ikke påvises signifikant effekt af VKA på kardiovaskulær død, AMI eller apopleksi, men flere større blødningskomplikationer med end uden VKA (2,7% vs. 1,3%). For livstruende blødninger var forskellen 1,4% vs. 0,8%.

6.1.3.4.2. Fondaparinux

Hos patienter med NSTEMI har en daglig subkutan fondaparinux dosis på 2,5 mg vist sig at have færre blødningskomplikationer og samme effekt på iskæmiske tilfælde som højere doseringer¹⁰⁰. I OASIS-5 blev 20.078 patienter med NSTEMI randomiseret til fondaparinux 2,5 mg dgl. subkutant vs. enoxaparin 1 mg/kg 2 gange dgl. subkutant i gennemsnitlig 6 dage⁹⁷. Primære endepunkt død, MI eller refraktær iskæmi efter 9 dage var 5,8% med fondaparinux sammenlignet med 5,7% med enoxaparin, hvilket opfyldte det prædefinerede kriterium, at fondaparinux ikke er mindre effektiv end enoxaparin ($p=0,007$). Større blødninger blev halveret med fondaparinux (2,2%) sammenlignet med enoxaparin (4,1%, $p<0,001$). Studiet har således vist, at fondaparinux har samme effekt som enoxaparin på iskæmiske tilfælde efter 9 dage, men har en signifikant lavere blødningsrisiko og mortalitets- samt morbiditetsrisiko efter 6 måneder. OASIS-5 viste samtidig, at fondaparinux 2,5 mg én gang dagligt sammenlignet med standardbehandling hos patienter med NSTEMI reducerer blødningsrisiko og langtids mortalitets- og morbiditetsrisiko. I forbindelse med PCI er der en let øget risiko for kateter-relaterede tromber, som dog kan ophæves ved anvendelse af lille dosis UH i forbindelse med proceduren¹⁰¹.

6.1.3.5. Bivalirudin

I REPLACE-2-studiet undersøgte man bivalirudin plus GP-hæmmer efter behov vs. UFH kombineret med GP-hæmmer hos 6.010 patienter, der gennemgik elektiv eller akut PCI¹⁰². Bivalirudin (plus GP IIb/IIIa receptor hæmmer hos 7,2%) havde samme effekt på kombinerede iskæmiske endepunkter (død, MI eller akut fornyet revaskularisering) som UFH kombineret med GP-hæmmere efter 30 dage (7,6% vs 7,1%). Større blødninger i hospitaliseringsperioden blev signifikant reduceret med bivalirudin (fra 4,1% til 2,4%).

I ACUITY undersøgelsen, som var en åben undersøgelse, blev 13.819 invasivt behandlede patienter med moderat-høj risiko NSTE-AKS randomiseret til én af tre grupper – enten standard kombinationsbehandling med enten UFH eller enoxaparin ($n=4.603$) og GP-hæmmer eller bivalirudin og GP-hæmmer ($n=4.604$) eller bivalirudin alene ($n=4.612$)⁵³. Patienter behandlet med GP-hæmmer blev yderligere randomiseret til start af behandling før eller i det kardiologiske laboratorium. Der blev stratificeret til forbehandling med clopidogrel, som blev anvendt hos 64% af patienterne. Patienterne fik foretaget PCI (57%), CABG (11%) eller ingen revaskularisering (33%). Der fandtes hos patienter behandlet med GP-hæmmere ingen forskel mellem bivalirudin og UFH med hensyn til risiko for død, AMI eller ikke-planlagt revaskularisering (7,7% og 7,3%), eller større blødninger (5,3% and 5,7%) efter 30 dage. For bivalirudin alene vs UFH kombineret med GP-hæmmere var der ingen forskel i iskæmiske tilfælde (7,8% og 7,3%), men færre blødninger i bivalirudin gruppen (5,7% vs 3,0

%, $p<0,001$). Hos clopidogrel forbehandlede var den samlede kliniske effekt af bivalirudin særlig udtalt og det samme var tilfældet for patienter uden troponinstigning (7,1% vs 9,4%).

I en opfølgende undersøgelse, ISAR REACT 4, blev 1721 patienter med NSTEMI umiddelbart før PCI randomiseret til enten UFH kombineret med abciximab eller bivalirudin og efter 30 dage var der ingen forskel i iskæmiske tilfælde men færre større blødninger i bivalirudin-gruppen.⁸⁷

Anbefalinger:

Hos alle patienter med NSTE-AKS anbefales antikoagulationsbehandling som supplement til dual trombocythæmmende behandling (IA).

Fondaparinux (2,5 mg daglig subkutant) anbefales til patienter med NSTE-AKS (IA)

Hos fondaparinux-behandlede patienter anbefales forud for PCI en enkelt i.v. dosis UFH 85 enh/kg (eller 60 mg/kg sammen med GP-hæmmer) (IB)

LMH anbefales til NSTE-AKS, hvis fondaparinux ikke er tilgængelig (IB)

Bivalirudin plus GP-hæmmer efter behov anbefales som alternativ til UFH plus GP-hæmmer hos patienter med indikation for akut/subakut invasiv strategi, specielt ved høj blødningsrisiko (IA)

Ved konservativ behandlingsstrategi anbefales antikoagulationsbehandling frem til udskrivelsen (IA)

Såfremt der ikke foreligger specifik indikation for antikoagulationsbehandling anbefales behandlingen seponeret efter en invasiv procedure ((IIaC)

Patienter med NSTEMI i dual trombocythæmmende behandling kan overvejes behandlet med antikoagulationsbehandling frem til planlagt CABG kan gennemføres (IIbC)

6.2. Akut myokardieinfarkt med ST-elevation (STEMI)

Ved AMI med ST-elevation (STEMI) er det afgørende hurtigst muligt at genåbne den formodede okkluderede koronararterie. Primær Percutan Coronar Intervention (primær PCI (P-PCI)) er intravenøs trombololysebehandling overlegen og er den anbefalede behandling af STEMI i Danmark^{103;104}.

6.2.1. Primær PCI hos patienter med STEMI

Den antitrombotiske behandling ved STEMI kan inddeles i den initiale akutte antitrombotiske behandling frem mod P-PCI (den såkaldte »up-stream« behandling), den antitrombotiske behandling under interventionen og den efterfølgende antitrombotiske behandling mhp. sekundær profylakse.

6.2.1.1. Akut peroral trombocythæmmende behandling før primær PCI

Acetylsalisylsyre (ASA) er placebobehandling overlegen ved STEMI og bør gives så snart diagnosen er stillet. Behandlingen gives som bolus med 300 mg (tygges), herefter 75 mg x 1 dagligt¹⁰⁵. Clopidogrel er ligeledes effektivt ved STEMI, og kombinationen clopidogrel og ASA er mere effektiv end ASA givet i monoterapi i hvert fald i kliniske undersøgelser, hvor reperforationsbehandlingen var trombolyse¹⁰⁶. Clopidogrel er aldrig undersøgt overfor placebo hos patienter, der gennemgår P-PCI men har tidligere været betragtet som standardbehandling ved PCI – elektiv såvel som akut- og er således den behandling som nyere antitrombotiske stoffer må sammenlignes med. Effekten af præhospitalt administreret clopidogrel er ikke undersøgt i en randomiseret undersøgelse, men registerundersøgelser peger på en positiv effekt^{107;108}

To nyere ADP receptor hæmmere, prasugrel og ticagrelor har i substudier til TRITON-TIMI 38 og PLATO studierne^{109;110} vist sig at være standardbehandling med clopidogrel overlegen, således at disse lægemidler i internationale guidelines nu har opnået anbefalingen IB sammenlignet med clopidogrels anbefaling IC¹¹¹.

6.2.1.2. Parenteral antikoagulansbehandling før og under primær PCI

UFH betragtes fortsat som standardbehandling, men er aldrig vurderet i en placebokontrolleret undersøgelse og en sådan undersøgelse vil ikke kunne gennemføres. I forbindelse med elektiv og subakut PCI er UFH dog fundet effektiv med reduktion i iskæmiske komplikationer i adskillige retrospektive og randomiserede studier¹¹²⁻¹¹⁴. I Danmark haves en længere tradition for start på intravenøs antikoagulansbehandling med UFH før overflytning til P-PCI, men effekten af præhospitalt administreret heparin er primært dokumenteret i retrospektive opgørelser¹¹⁵, mens et enkelt randomiseret studie ikke kunne påvise effekt af en større dosis UFH administreret før proceduren¹¹⁶. Den i Danmark anvendte standarddosis på 10.000 enh UFH til alle patienter uanset fx kropsvægt er kontroversiel og betragtes af mange som meget høj. Omvendt har et studie fra Holland vist, at 80 % af patienter, der modtager en lavere præhospitalt administreret dosis på 5000 enh, ligger under det anbefalede ACT niveau ved PCI-procedurens start¹¹⁷. UFH i kombination med GP-hæmmeren abciximab reducerer antallet af dødsfald og *major adverse cardiac events* (MACE) efter 6 måneder og har hidtil været betragtet som standardbehandling ved P-PCI af STEMI¹¹⁸. UFH +/- GP-hæmmer har fungeret som standardbehandling i talrige randomiserede undersøgelser over for nyere antitrombotiske farmaka^{119;120}. Horizon studiet har vist, at den direkte trombinhæmmer bivalirudin reducerer risikoen for blødning og på lang sigt (1 og 3 års data) også mortaliteten sammenlignet med UFH+GP-hæmmer¹²⁰. Flere end 65 % af patienterne i Horizon studiet havde fået forbehandling med heparin før randomisering og tillæg af bivalirudin gav ikke øget blødningsrisiko. Der er ikke ACT data tilgængelige fra studiet, og det synes rimeligt at måle ACT på patienter, der har fået præhospital UFH før der suppleres med bivalirudin. Om der også er en gevinst ved tidlig (præhospital) start på behandling med bivalirudin undersøges i øjeblikket i Euromax studiet. ATOLL studiet sammenlignede UFH med enoxaparin iv i forbindelse

med P-PCI¹¹⁹. Studiet opnåede lige netop ikke signifikans med hensyn til det kombinerede primære endepunkt ($p=0.06$) men der var færre iskæmiske hændelser blandt patienter randomiseret til enoxaparin 0.5 mg/kg i.v. fremfor vægtjusteret UFH.

6.2.1.3. Faciliteret primær PCI

Faciliteret PPCI forstået som forbehandling med trombolyse og/eller GP IIb/III hæmmer før P-PCI anbefales ikke i Danmark, hvor der er relativt korte transportafstande. Behandlingen er ikke vist effektiv i situationer, hvor P-PCI gennemføres indenfor 90-120 min efter første kontakt med behandler^{121;122}.

6.2.2. Trombolysebehandling af STEMI

Trombolysebehandling skal iværksættes hurtigst muligt med et tidsvindue på maksimalt 12 timer efter symptomdebut. Akut intravenøs trombolysebehandling ved AMI har bedret prognosen betydeligt og anbefales i situationer hvor overflytning til P-PCI ikke er gennemførlig¹⁰⁵. Antitrombotisk behandling i forbindelse med trombolyse sigter mod at forebygge både retrorbose i den infarktrelaterede koronararterie mod intrakavitære tromber og systemisk embolisering¹²³. Ved trombolyse med tenecteplase kan anvendes LMH i stedet for UFH med reduceret dosis til patienter >75 år. Streptokinasebehandling følges ikke af heparinbehandling undtagen hos særlige risikopatienter, fx anteriort AMI. Trombolysede patienter bør overflyttes til akut KAG indenfor 24 timer¹¹¹.

6.2.3. Peroral antitrombotisk behandling efter STEMI

6.2.3.1. Acetylsalisylsyre

I ISIS-2 undersøgelsen¹⁰⁵ fandtes en reduktion i mortaliteten på 23 % med ASA, 25 % med streptokinase og 42% hos patienter i kombinationsbehandling. ASA er ikke undersøgt overfor placebo hos patienter behandlet med P-PCI, men er på baggrund af bl.a. ISIS 2 studiet fortsat indiceret efter AMI. Behandlingen er i princippet livslang, men varigheden kan begrænses, såfremt der er indikation for anden antitrombotisk behandling (se nedenfor). Effekten af lavdosis-ASA, (75 mg daglig) er mindst lige så effektiv som højere doser¹²⁴.

6.2.3.2. Clopidogrel

På trods af akut behandling med ASA og heparin samt eventuelt GP-hæmmer i relation til den revaskulariserende behandling af STEMI patienter er der fortsat en betydelig risiko for iskæmiske tilfælde i ugerne efter det akutte tilfælde. To store studier, CLARITY-TIMI 28¹⁰⁶ og COMMIT¹²⁵, har dokumenteret effekt af akut clopidogrelbehandling til STEMI patienter behandlet med fibrinolyse. Som anført ovenfor er clopidogrel ikke undersøgt overfor placebo i en STEMI population behandlet med P-PCI men efter blandt andet resultaterne fra PCI-CURE studiet, der omhandlede PCI behandling af patienter med NSTEMI-AKS⁶⁸ har anbefalingen hidtil været 12 måneders clopidogrel behandling til alle patienter, der gennemgår P-PCI for STEMI.

6.2.3.3. Prasugrel

TRITON-TIMI 38 studiet undersøgte prasugrel (bolus 60 mg, vedligeholdelse 10 mg x 1) overfor clopidogrel (bolus 300 mg, vedligeholdelsesdosis 75 mg x 1). I et prædefineret substudie indgik 3534 patienter

med STEMI, der alle fik foretaget PCI¹⁰⁹. Prasugrel reducerede det primære kombinerede endepunkt død, AMI og apopleksi fra 12,4% til 10,0% ($p=0.02$, 15 måneders opfølgning) uden øgning i blødningskomplikationer. Ved en *post-hoc* analyse af hele TRITON-TIMI 38 studiet fandtes en øget blødningsrisiko blandt patienter ≥ 75 år, < 60 kg eller med tidligere TCI eller apopleksi. I godkendelsesprocessen af lægemidlet har man derfor uden videnskabelig evidens valgt at anbefale, at patienter med høj alder eller lav kropsvægt behandles med reduceret vedligeholdelsesdosis (5 mg) og at patienter med tidligere cerebralt insult ikke behandles med prasugrel. Patienterne i TRITON studiet var alle clopidogrel-naive. Prasugrel er derfor ikke undersøgt til patienter, der allerede har modtaget behandling med clopidogrel enten som bolus eller som vedligeholdelsesbehandling i randomiseret regi. I en serie af STEMI patienter, allerede behandlet med 600 mg clopidogrel præhospitalt, sås ingen øget blødningsrisiko under indlæggelse efter supplerende bolus prasugrel før primær PCI (Koul S et al, personlig meddelelse). Idet det blandt andet er de nyere ADP receptorhæmmers hurtigere indsættende antitrombotiske effekt der er attraktivt ved STEMI synes det rimeligt at give bolus 60 mg prasugrel også til patienter, der i forvejen måtte være i behandling med clopidogrel. Ønsker man at skifte fra clopidogrel til prasugrel hos stabile patienter – fx pga allergisk reaktion overfor clopidogrel kan der skiftes direkte til vedligeholdelsesbehandling.

6.2.3.4. Ticagrelor

PLATO studiet undersøgte ticagrelor (bolus 180 mg, vedligeholdelsesdosis 90 mg x 2) overfor clopidogrel (bolus 300 mg, yderligere 300 mg tilladt ved PCI, vedligeholdelsesdosis 75 mg x 1) til patienter med AKS. I studiet indgik både patienter som efterfølgende fik medicinsk behandling, PCI eller CABG. I et prædefineret STEMI substudie indgik 8000 patienter, hvor flertallet gennemgik primær PCI¹¹⁰. Substudiet opnåede lige netop ikke signifikant forskel med hensyn til det primære endepunkt (10,8% versus 9,4%, $p=0.07$, 12 måneders opfølgning) men flere af de sekundære endepunkter reduceredes signifikant til fordel for ticagrelor herunder kardiovaskulær morbiditet og mortalitet. Der fandtes ikke nogen øget blødningsrisiko med ticagrelor i STEMI populationen.

Anbefalinger:

ASA bør anvendes til alle STEMI patienter (IA).

Hos patienter med STEMI behandlet med P-PCI kan behandling med prasugrel 60 mg som startdosis og herefter 10 mg daglig i op til 12 måneder anbefales, såfremt der ikke er kontraindikationer herfor (IB).

Hos patienter med STEMI behandlet med P-PCI kan behandling med ticagrelor 180 mg som startdosis og herefter 90 mg x 2 daglig i op til 12 måneder anbefales (IB).

Ticagrelor eller Prasugrel må på baggrund af ovennævnte to randomiserede studier anbefales fremfor clopidogrel (IB)

Hos patienter med STEMI behandlet med P-PCI kan behandling med clopidogrel 600 mg som startdosis og herefter 75 mg daglig i op til 12 måneder anbefales såfremt de mere effektive ADP receptor hæmmere, ticagrelor og prasugrel, ikke er tilgængelige (IC).

Er patienten allerede i clopidogrelbehandling kan der skiftes til ticagrelor (inklusive bolus) (IB)

Er patienten allerede i clopidogrelbehandling kan der skiftes til prasugrel (+/- bolus) (IC)

Ufraktioneret heparin (50-100 enh/kg afhængigt af evt brug af GP-hæmmer) er indiceret som adjuverende behandling ved P-PCI (IC).

Alternativt kan anvendes enoxaparin 0.5 mg/kg i.v (IB) eller bivalirudin 0.75 mg/kg bolus, 1.75 mg/kg/time under proceduren (IB)

Ufraktioneret heparin eller enoxaparin bør kombineres med GPIIb/IIIa hæmmer (IA)

6.3. Intrakavitær trombose og systemisk embolisering

Kliniske og postmortem studier viser, at systemisk emboli opstår hos ca. 5% af alle patienter med AMI og hos 28-37% af patienter med muraltromber¹²⁶. Tromber opstår overvejende hos patienter med anteriort AMI, mens incidensen er 2-3% ved inferiort AMI. Hos patienter med AMI og ekkokardiografisk påvist muraltrombe i venstre ventrikel opstod cerebral emboli hos 16% inden for 2 år. Halvdelen af tromberne ses inden for 2-3 dage og 85% efter én uge¹²⁷. Emboliten-densen aftager stærkt i de første 1-2 måneder efter AMI. Trombolysebehandlede patienter med anteriort AMI har fortsat en forekomst af muraltromber på 25-30%¹²⁸.

Subkutan UFH 12.500 enh. x 2 daglig reducerer trombeincidensen til en tredjedel^{129,130}. I en metaanalyse kunne påvises en nedsat risiko for perifer eller cerebral emboli ved anteriort AMI under VKA-behandling, hvorimod lavdosis-heparin og ASA var uden sikker effekt¹³¹. Risikoen for embolisering er særlig stor ved svært nedsat funktion af venstre ventrikel (EF $< 30\%$)^{132,133} og persisterende mobil eller protruderende trombe¹³⁰. Det samme gælder patienter med kronisk AFLI.

Anbefalinger:

Heparinbehandling (12.500 enh. UFH x 2 subkutan dagligt eller LMH s.c. efter vægt) bør overvejes til patienter med stort anteriort infarkt og kan startes samtidig med trombolysebehandling (IIaB).

VKA-behandling startes samtidig, og heparinbehandlingen kan seponeres, når INR er i det ønskede niveau (2,0-3,0). VKA-behandling fortsættes i 3 måneder eller længerevarende hos patienter med svært nedsat venstre ventrikelfunktion, mobile/protruderende intrakavitære tromber eller kronisk AFLI (se afsnit 6.7). Dokumenter

tationsniveau IIaB, hvis indikationen er AMI med muraltrombe. Behandlingen med trombocythæmmere følger de samme retningslinier som beskrevet for AFLI (se afsnit 6.7).

6.4. Arteriel trombofili

Medens udredning for trombofili hos udvalgte patienter med venøse trombose kan medvirke til at danne baggrund for beslutninger om varigheden af antikoagulationsbehandling, har trombofili screeningen ikke samme plads når det gælder arteriel trombofili. De biokemiske risikofaktorer adderer kun meget lidt til den allerede etablerede prædiktive værdi af de kliniske risikofaktorer (rygning, hypertension, diabetes mellitus og dyslipidæmi). Der er derfor ikke indikation for at udrede patienter med arteriel trombose for arvelig trombofili¹³⁴⁻¹³⁶.

Det skal dog bemærkes at familiær ophobning af arteriel trombose, herunder apopleksi, ses ved tilstedeværelse af anti-fosfolipid syndrom. Udredning for tilstedeværelse af anti-fosfolipid syndrom kan derfor overvejes i disse situationer, hvor der ikke er andre oplagte forklaringer jf. de kliniske risikofaktorer nævnt ovenfor.

Anbefalinger:

Udredning for arvelig trombofili er ikke indiceret hos patienter med arteriel trombose (1B)

6.5. Kardiomyopati og hjerteinsufficiens

Ved dilateret kardiomyopati inkl. svær kongestiv hjertesygdom (CHF) ved IHD er der i flere mindre observationsstudier og i de store CHF-trials fundet moderat øget tromboseincidens fra ca. 1,5 – 5 % (gennemsnitlig 2-3,5%) årligt, højest ved meget lav EF, stor venstre ventrikel og svær klinisk CHF. I de randomiserede studier (WATCH og WASH) var der ingen signifikant effekt af VKA vs. ASA, clopidogrel eller placebo. Vide 95% CI-intervaller udelukker dog ikke en effekt.

VKA behandling kan overvejes hos høj-risiko patienter (med AFLI, tidligere apopleksi/TCl, svært nedsat EF, erkendt LV-trombe og LV-aneurysme) efter individuel risikovurdering¹³⁷ (IIbC).

6.6. Reumatisk hjertelidelse og mitralprolaps

Ved reumatisk hjertelidelse, især mitralstenose (og stort venstre atrium >5,5 cm), med eller uden AFLI er den tromboemboliske risiko høj. Også ved »ren« mitralinsufficiens (oftest på basis af non-reumatisk mitralprolaps senere i forløbet) med ledsagende hjerteinsufficiens, stort venstre atrium (> 5,5 cm) eller dilateret LV er embolirisikoen udtalt. Dokumentationsniveauet for profylaktisk VKA-behandling er de seneste år underbygget (ved mitralstenose) og derfor opgraderet til IA¹³⁸⁻¹⁴¹.

Anbefalinger:

VKA-behandling er indiceret ved reumatisk mitralsygdom, altid ved AFLI, ved mitralstenose (venstre atrium >5,5 cm) uanset rytme, og ved mitralinsufficiens med CHF og stort venstre atrium (>5,5 cm) (IA og IC).

Ved reumatisk mitralsygdom med tidligere apopleksi eller TCl skal VKA suppleres med ASA 75 mg daglig^{139;141} (IB).

Tromboembolirisikoen ved mitralprolaps er lav og dokumentationsniveau for VKA-behandling generelt er IIbC¹⁴², dvs. at ukompliceret mitralprolaps ikke skal have antitrombotisk behandling¹³⁹ (IC), men ved dokumenterede tromboemboliepisoder (oftest TCl) og/eller AFLI med deraf følgende øget risiko for recidiv er enten ASA 75 mg (ved sinusrytme) eller VKA (ved AFLI) indiceret, dokumentationsniveau henholdsvis IA og IC.

6.7. Atrieflimren

Atrieflimren (AFLI) er den hyppigst forekommende arythmi i den vestlige verden, og såvel incidensen og prævalensen er hastigt stigende primært pga. den aldrende befolkning¹⁴³⁻¹⁴⁵. AFLI er associeret med en øget risiko for tromboemboliske komplikationer (iskæmisk apopleksi og systemisk emboli) og med en overdødelighed på 1.5 til 2 gange i forhold til baggrundsbefolkningen^{146;147}. AFLI er ætiologisk ansvarlig for op til 25% af alle tilfælde af apopleksi, som ofte er fatale, og hos de overlevende er associeret til større komplikationer end hos patienter uden AFLI^{146;148}. Kun antitrombotisk behandling har vist at kunne reducere risikoen for AFLI relateret tromboemboli og død^{145;149}.

Atrieflagren er væsentligt sjældnere end AFLI. Flere retrospektive studier viser dog, at patienter med atrieflagren har øget tromboembolirisiko ligesom patienter med AFLI. Derfor gælder de samme anbefalinger for vurdering af tromboemboli- og blødningsrisiko, og indikationerne for antitrombotisk behandling er de samme.

6.7.1. Risikofaktorer for tromboemboli

Non-valvulær AFLI medfører gennemsnitligt en femfold øget risiko for tromboemboli, med en betydelig individuel variation, afhængig af andre risikofaktorer¹⁴⁶. I forhold til tromboemboli risiko og antitrombotiske behandlingsregimer ligestilles atrieflagren samt paroxystisk, persisterende og permanent AFLI. Følgende selvstændige risikofaktorer for tromboemboli ved AFLI er identificeret (Tabel 6.1.):

Større risikofaktorer: Iskæmisk apopleksi, TCl, systemisk emboli og alder \geq 75 år.

Klinisk relevante ikke større risikofaktorer: Arteriel hypertension, alder 65-74 år, diabetes mellitus, hjertesvigt eller moderat til svært nedsat systolisk venstre ventrikelfunktion (EF \leq 40%), vaskulær sygdom og kvindeligt køn. Hjertesvigt, hypertension, stigende alder og diabetes mellitus er alle velvaliderede risikofaktorer fra de tidlige kliniske VKA-studier¹⁵⁰. Vaskulær sygdom, omfattende tidligere myokardieinfarkt, perifer arteriosklerose og komplekse atherosklerotiske plaques i aorta, er i senere studier fundet at være en betydende risikofaktor¹⁵¹⁻¹⁵³.

Kvindeligt køn betragtes med større usikkerhed som selvstændig risikofaktor for tromboemboli. I et review af 10 kliniske studier viste halvdelen af studierne kvindeligt køn som en signifikant risikofaktor¹⁵⁴. I the Atrial Fibrillation Investigators (AFI) studiet viste data fra fem kliniske randomiserede studier en non-signifikant trend mod højere risiko for tromboemboli hos kvinder¹⁵⁴. Fra ikke-warfarin ar-

men i SPAF og ATRIA studierne og i flere epidemiologiske studier var kvindeligt køn en signifikant risikofaktor for tromboemboli¹⁵⁵⁻¹⁵⁹, men andre studier har ikke kunne genfinde den forhøjede risiko¹⁶⁰.

Ekkokardiografiske risikofaktorer: Trombe, spontan ekkokontrast og nedsat flowhastighed i venstre aurikel/atrium ved transesophageal ekkokardiografi, er selvstændige risikofaktorer for tromboemboliske komplikationer^{161;162}.

Tabel 6.1. Risikofaktorer for tromboemboli ved AF

Større risikofaktorer	Klinisk relevante ikke-større risikofaktorer
Tidligere apopleksi	Hjertesvigt eller moderat til svært nedsat systolisk ve. ventrikelfunktion (fx EF ≤ 40%)
TCl eller perifer emboli	Arteriel hypertension
Alder ≥ 75 år	Diabetes mellitus
	Alder 65-74 år
	Kvindeligt køn
	Vaskulær sygdom (fx iskæmisk hjertesygdom eller perifert arteriel sygdom)

6.7.2. Risikostratificering for tromboemboli

CHADS₂-scoren er den mest simple metode til risikostratificering. Scoren er udviklet fra AFLI og SPAF studierne og valideret i større kohortestudier. CHADS₂-scoren baseres på et pointsystem, hvor 2 point gives for tidligere tromboemboli, og 1 point gives for hjertesvigt, hypertension, alder ≥ 75 år eller diabetes mellitus¹⁶³. De tidligere anbefalinger tog udgangspunkt i CHADS₂-scoren ved anbefalinger om antitrombotisk behandling til AFLI patienter. En score på henholdsvis 2, 1 og 0 medførte klassificering som høj, intermediær og lav risiko patient. Selvom CHADS₂-scoren er simpel har den flere begrænsninger, bl.a. eksklusion af flere risikofaktorer og en moderat evne til at prædikere tromboemboli.

CHA₂DS₂-VASc-scoren, som først blev valideret i Euro Heart Survey AF-kohorten, er et akronym for en bredtfaende vurdering af tromboembolirisikoen (Tabel 6.2.). Denne score baseres på et pointsystem, hvor 2 point gives for tidligere tromboemboli eller alder ≥ 75 år og 1 point gives for hjertesvigt, arteriel hypertension, alder 65 – 74 år, diabetes mellitus, vaskulær sygdom eller kvindeligt køn¹⁶⁴. Således er CHA₂DS₂-VASc scoren en videreudvikling af CHADS₂ scoren med inddragende flere risikofaktorer¹⁶³

Som angivet i Tabel 6.2. er der en tydelig sammenhæng mellem incidensen af tromboemboli og CHADS₂ og CHA₂DS₂-VASc scorene. Flere sammenlignende studier har vist, at CHA₂DS₂-VASc scoren er bedre end CHADS₂ scoren især til identifikation af 'sande' lavrisikopatienter^{160;165;166}.

Tabel 6.2: Risikofaktorer for tromboemboli ved AF, CHADS₂ og CHA₂DS₂-VASc-scorene og den årlige risiko for tromboemboli.

	Risikofaktor	CHADS ₂ score	CHA ₂ DS ₂ -VASc score
C	Congestive heart failure/LV dysfunction [Hjertesvigt/nedsat ve. ventrikelfunktion]	1	1
H	Hypertension	1	1
A	Alder ≥ 75 år	1	2
D	Diabetes mellitus	1	1
S	Stroke/TIA/Systemic embolism [Apopleksi/TCl/perifer emboli]	2	2
V	Vascular disease [Vaskulær sygdom]		1
A	Alder 65 – 74 år		1
Sc	Sex category (female) [Kvindelig køn]		1
	Maximum score	6	9

Score	Tromboembolirate (% pr. år)	
0	1,9	0
1	2,8	1,3
≥ 2	≥ 4,0	≥ 2,2

6.7.3. Risikofaktorer for blødning

Da den hyppigste komplikation til antikoagulationsbehandling er blødning, er behandlingsbeslutningen altid en afvejning mellem den gavnlige effekt og evt. blødningskomplikationer. ATRIA studiet med over 11.000 patienter viste en ca. 40% reduktion af risikoen for apopleksi ved behandling med warfarin uanset tromboembolirisikoen, mens der samtidig fandtes en fordobling af risikoen for intrakraniell blødning¹⁶⁷. Udover tromboembolirisikoen bør derfor også patientens individuelle blødningsrisiko estimeres inden opstart af antikoagulationsbehandling. Ligesom tromboembolirisikoen ikke er ensartet for alle patienter med AFLI, men bestemt af tilstedeværelsen af forskellige risikofaktorer, blev der også identificeret en række faktorer, som øger blødningsrisikoen^{162;168} og derfor indgår i forskellige scoringssystemer til risikovurdering¹⁶⁹⁻¹⁷¹. Problemerne med mange af disse scoringssystemer er, at de er vanskeligt at anvende i den kliniske praksis, dels fordi de er for komplekse¹⁶⁹, dels fordi få er valideret hos AFLI patienter^{168;170} og dels fordi nogle er afledt fra almindelige patientpopulationer i antikoagulationsbehandling¹⁷².

6.7.4. Risikostratificering for blødning

HAS-BLED scoren, som er afledt fra Euro Heart Survey AF-kohorten, er blevet udviklet som et mere brugervenligt scoringssystem (Tabel 6.3)¹⁷¹. HAS-BLED scoren prædikerer *alvorlige blødninger*, som er defineret som

- blødning, der kræver indlæggelse og/eller
- blødning, der medfører et fald i hæmoglobin på > 1,24 mmol/l (2 g/L) og/eller
- blødninger, der kræver blodtransfusion.
- en intrakraniell blødning, defineret som et pludselig opstået fokalt neurologisk deficit > 24 timer, forårsaget af blødning, som er bekræftet af en neurolog.

En høj blødningsrisiko (HAS-BLED ≥ 3) kontraindicerer ikke antikoagulationsbehandling, men behandlingen kræver tæt patientmonitorering. Det skal pointeres, at alder, tidligere apopleksi og arteriel hypertension er risikofaktorer for både tromboemboli og blødning.

Tabel 6.3: Risikofaktorer for blødning ved AFLI vurderet ved HAS-BLED score.

	Risikofaktor	HAS-BLED score
H	Hypertension	1
A	Abnorm nyre- eller leverfunktion (1 point hvert)	1 eller 2
S	Stroke [apopleksi]	1
B	Blødning	1
L	Labile INR	1
E	Elderly [Ældre > 65 år]	1
D	Drugs or alcohol ([Farmaka eller alkoholindtag] 1 point hvert)	1
Maximum score		9

Score	Blødningsrate (% pr. år)
0 – 1	$\leq 1,02$
2	1,88
≥ 3	$\geq 3,74$

Definitioner:

Hypertension: Ukontrolleret arteriel hypertension med systolisk BT > 160 mmHg

Abnorm nyrefunktion: Kronisk dialyse, tilstand med nyretransplantation eller S-creatinin > 200 $\mu\text{mol/L}$

Abnorm leverfunktion: Kronisk leversygdom eller forandringer af levertallene (bilirubinforhøjelse > 2 gange øvre grænse af normalområdet, ALAT, bilirubin > 3 gange øvre grænse af normalområdet)

Blødning: Anamnestic større blødning i.h.t. til ovennævnte definition eller prædisposition i form af anæmi

Labil INR: Tid i terapeutisk interval < 60%

Drugs (medicin): Trombocythæmmere eller NSAID

Alkohol: > 8 genstande om ugen

6.7.5. Antitrombotisk behandling ved AFLI

Der er god evidens for antitrombotisk behandling ved AFLI på baggrund af mange store randomiserede studier.

6.7.5.1. Antikoagulationsbehandling med vitamin K antagonist (VKA) versus kontrol/placebo:

Fem store randomiserede kliniske studier, publiceret fra 1989 til 1992, evaluerede VKA som primær profylakse mod tromboemboli. Et sjette studie undersøgte VKA som sekundær profylakse. En meta-analyse af studierne, gennemsnitlig alder 69 år, 29% kvinder og 20% med tidligere apopleksi eller TCI, viste en høj-signifikant relativ risikoreduktion (RRR) på 64% ved dosisjusteret VKA, svarende til en absolut risiko reduktion på 2,7% per år som primærprofylakse og 8,4% per år som sekundærprofylakse¹⁴⁹. For henholdsvis iskæmisk apopleksi og død

medførte dosisjusteret VKA-behandling en signifikant RRR på 67% og 26%. VKA effekten er fundet konstant i alle sub-grupper¹⁵⁰.

6.7.5.2. Trombocythæmmende behandling versus kontrol/placebo

Den profylaktiske effekt af trombocythæmmende behandling, primært ASA overfor placebo, er undersøgt i otte randomiserede kliniske studier. Meta-analyse af studierne, gennemsnitlig alder 69 år, 37% kvinder og 29% med tidligere apopleksi eller TCI, viste en ikke-signifikant RRR på 19% (95% konfidens interval -1% til 35%) ved ASA behandling. Samlet for alle trombocythæmmere var RRR 22% (95% KI 6% til 35%)¹⁴⁹.

SPAF-1 studiet: I metaanalysen var effekten af ASA drevet af det positive resultat i SPAF-1 studiet, som viste en signifikant RRR på 42% ved ASA dosis på 325mg dagligt¹⁷³. Studiet var begrænset af heterogenitet mellem de 'VKA-egnede' og de 'ikke VKA-egnede', af manglende ASA effekt hos patienter over 75 år og manglende ASA effekt til at forebygge større apopleksier. Studiet blev afsluttet før den planlagte observationstid pga. warfarins overlegenhed overfor ASA.

The Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial: Hos lav-risiko patienter med *lone atrial fibrillation* fandt man ingen forskel mellem ASA 150-200 mg dagligt og placebo for det primære endepunkt – kardiovaskulær død, apopleksi eller TCI. Der var en nonsignifikant trend mod flere blødninger i ASA-gruppen¹⁷⁴.

6.7.5.3. Vitamin K-antagonister (VKA) versus trombocythæmmende behandling

Direkte sammenligning af VKA og ASA er foretaget i ni studier, gennemsnitlig alder 70 år, 38% kvinder og 23% med tidligere apopleksi eller TCI, hvor meta-analysen viste en signifikant RRR på 39% ved VKA-behandling¹⁴⁹. I de tidlige studier var dosisjusteret VKA behandling associeret med en fordobling i risiko for intrakranielle blødninger, svarende til en absolut risiko forhøjelse på 0.2% per år¹⁴⁹. Hos de ældre patienter viste BAFTA og WASPO studierne også, at VKA behandling er ASA overlegen. I BAFTA studiet hos AFLI patienter ≥ 75 år medførte warfarin en signifikant relativ RR på 52% for det primære endepunkt apopleksi, intrakraniell blødning og systemisk arteriel emboli uden at forhøje blødningsrisikoen¹⁷⁵.

6.7.5.4. Øvrige antitrombotiske behandlingsregimer, herunder nye orale antikoagulantia

VKA versus ASA + clopidogrel: I 'the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for the prevention of Vascular Events-Warfarin arm (ACTIVE W)' studiet, var RRR (apopleksi, non-CNS systemisk embolus, AMI eller vaskulær død) med warfarin 40% (95 CI 18% til 56%), uden forskel i blødningsrisikoen¹⁷⁶.

ASA versus ASA + clopidogrel: I ACTIVE A studiet var risikoen for vaskulære hændelser nedsat ved 2-stofsterapi med ASA og clopidogrel (relativ risiko 0.89 (95 CI 0.81-0.98), primært pga. en RRR på 28% for apopleksi. 2-stofsterapi med clopidogrel og ASA medførte en

højere blødningsrate (2.0% per år versus 1.3 per år for ASA, RR 1.57, 95% CI 1.29-1.92)¹⁷⁷.

VKA versus VKA + ASA: Kombination af VKA (dosis justeret og fast dosis) og ASA medfører ingen fordele men giver flere blødninger sammenlignet med dosisjusteret VKA i monoterapi¹⁷⁶.

Apixaban versus ASA: AVERROES studiet sammenlignede apixaban i dosis 5 mg x 2 dagligt med ASA i dosis 81-324 mg x 1 dagligt¹⁷⁸. 5,599 patienter med nonvalvulær AFLI med mindst en af de øvrige risikofaktorer for tromboemboli (CHADS₂ score \geq 1) og som var uegnede og/eller uvillige til at få VKA behandling blev inkluderet. Studiet blev afbrudt efter 1.1 år (medianetid). For det primære endepunkt, apopleksi eller systemisk emboli, sås en reduktion fra 3,7 % per år ved ASA til 1,6 % per år ved apixaban (HR 0,45; 95% KI 0,32-0,62; P<0,001). Der var ingen signifikant forskel for alvorlige og intrakranielle blødninger. For mortalitet sås en trend mod lavere rater i apixabangruppen: 4,4 % per år for ASA og 3,5% per år for apixaban (P=0,07). På baggrund af ovenstående resultater konkluderede man, at hos nonvalvulære AFLI patienter med tromboemboliske risikofaktorer, er apixaban bedre end ASA til forebyggelse af apopleksi eller systemisk emboli uden at forøge risiko for blødninger.

Dabigatran: RELY studiet sammenlignede dabigatran i to blinde-doser, 110 mg x 2 dagligt (D110) og 150 mg x 2 dagligt (D150), med dosisjusteret warfarin ublindt (Tabel 6.4.)¹⁷⁹. 18,113 patienter med nonvalvulær AF og mindst en øvrig tromboembolisk risikofaktor (CHADS₂ score \geq 1) blev inkluderet. Den gennemsnitlige CHADS₂ score var 2.1 med en ligelig fordeling i CHADS₂ grupperne 0-1, 2 og 3-6. Den mediane opfølgningstid var 2 år, hvor tid i terapeutisk interval (TTI) var 64 % for warfarin-gruppen. Andelen med præmaturlt behandlingsophør var højere for D110 (21.2%) og D150 (20.7%) end for warfarin (16.6%). Resultaterne viste en reduktion i raten for det primære endepunkt, apopleksi eller systemisk emboli, fra 1.71% per år i warfarin-gruppen til 1.54% per år ved D110 mg (hazard ratio (HR) 0.90; 95% KI 0.74-1.10; P<0.001 for noninferioritet) og 1.11% per år ved D150 (HR 0.65; 95% KI 0.52-0.81; P<0.001 for superioritet). For alvorlige blødninger var raten 3.57 % per år ved warfarin, 2.87 % per år ved D110 (P<0.003) og 3.32 % per år ved D150 (P=0.31) (Figur 6.1). For intrakranielle blødninger og hæmorrhagiske apopleksier var raterne signifikant lavere for begge dabigatrandoser (intrakraniell blødning: 0.23% og 0,30% per år ved henholdsvis D110 og D150 versus 0,74% ved warfarin; <0.001). Omvendt fandt man flere gastro-intestinale blødninger ved D150 (1,5% per år) end ved warfarin (1,0 % per år). Der var en numerisk trend mod flere myokardieinfarkter ved begge dabigatrandoser. Der var ingen signifikante forskelle i mortalitet; 4.17 % per år ved warfarin, 3.75 % per år ved D110 (P=0.13) og 3.64 % per år ved D150 (P=0.051). For det primære endepunkt fandt man i post-hoc subgruppeanalyser ingen interaktion mellem effekten af D110 og D150 og centrenes gennemsnitlige TTI, men der var dog for alle grupper færre intrakranielle blødninger med dabigatran. Betydningen af centrenes TTI for resultaterne sås dog for død, alvorlige blødninger og kombineret iskæmiske og blødnings hændelser, hvor der var signifikante interaktioner.¹⁸⁰

På baggrund af ovenstående resultater konkluderede man, at sammenlignet med dosis-justeret VKA er dabigatran 150 mg x 2 daglig bedre til forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli uden øget risiko for alvorlige blødninger, medens en dosis på 110 mg x 2 daglig har samme effekt, men giver færre blødninger. Disse resultater har medført godkendelse af dabigatran som tromboemboliprofylakse ved nonvalvulær AFLI.

Rivaroxaban: ROCKET-AF studiet sammenlignede rivaroxaban 20 mg dagligt (15 mg ved nedsat nyrefunktion) med dosisjusteret warfarin (Tabel 6.4.)¹⁸⁰. 14,266 patienter med nonvalvulær AFLI med en større eller to øvrige risikofaktorer for tromboemboli (CHADS₂ score \geq 2) blev inkluderet. Den gennemsnitlige CHADS₂ score var 3,5, og 87 % havde CHADS₂ score \geq 3, 44 % havde CHADS₂ score \geq 4 og 55 % havde tidligere haft en apopleksi. Den mediane opfølgningstid var ca. 2 år (707 dage) og TTI var kun 55 % for warfarin-gruppen. I rivaroxaban-gruppen stoppede flere patienter behandlingen før tid end i warfarin-gruppen (23.9% vs. 22.4%). Resultaterne viste en reduktion i raten for det primære endepunkt (apopleksi eller systemisk emboli) fra 2,41 % per år ved warfarin til 2,12 % per år ved rivaroxaban (HR 0,88; 95% KI 0,74-1,03; P<0,001 for non-inferioritet og P = 0,117 for superioritet) uden en signifikant reduktion i iskæmiske hændelser (Figur 6.1). Raten for alvorlige blødninger var ens: 3.45 % per år ved warfarin og 3.60 % per år ved rivaroxaban (P=0.58) (Figur 6.1). Rivaroxaban medførte en signifikant lavere rate for intrakranielle og fatale blødninger (intrakraniell blødning: 0,5 % per år ved rivaroxaban og 0,7 % per år ved warfarin; P=0,02), mens der omvendt sås en øgning i gastrointestinale blødninger. Der var en numerisk trend mod lavere rater for myokardieinfarkter ved rivaroxaban. Der var ingen signifikant forskel i mortalitet: 4,9 % per år ved warfarin og 4,7 % per år ved rivaroxaban (P=0,15). På baggrund af ovenstående resultater konkluderede man, at rivaroxaban er en ligeværdig behandling til dosisjusteret warfarin til forebyggelse af apopleksi eller systemisk emboli uden at forøge risikoen for alvorlige blødninger. Ovenstående resultater har medført markedsføring af rivaroxaban som tromboseprofylakse ved AFLI.

Apixaban: ARISTOTLE studiet sammenlignede apixaban i dosis 5 mg x 2 dagligt med dosisjusteret warfarin (Tabel 6.4.)¹⁸¹. En dosis på 2,5 mg x 2 dagligt blev anvendt hos patienter med mindst to af følgende kriterier opfyldt: Alder \geq 80 år, vægt \leq 60 kg og serum kreatinin \geq 133 μ mol/L. 18,201 patienter med nonvalvulær AF og mindst en øvrig risikofaktor for tromboemboli (CHADS₂ score \geq 1) blev inkluderet. Den gennemsnitlige CHADS₂ score var 2.1 med en ligelig fordeling i CHADS₂-grupperne 0-1, 2 og 3-6. Den mediane opfølgningstid var 1,8 år og TTI var 62,2 % for warfarin-gruppen. Færre patienter i apixabangruppen end i warfarin-gruppen stoppede behandlingen før tid (25,3 % vs. 27,5 %).

Resultaterne viste en reduktion i raten for det primære endepunkt, apopleksi eller systemisk emboli, fra 1,60% per år ved warfarin til 1,27 % per år ved apixaban (HR 0,79; 95% KI 0,66-0,95; P<0,01 for superioritet) (Figur 6.1). Raten for alvorlige blødninger var 3,09 % per år ved warfarin sammenlignet med 2,13 % per år ved apixaban (P<0,001) (Figur 6.1). For intrakranielle blødninger var raterne også signifikant

Tabel 6.4. Design af fase III kliniske studier med nye antikoagulantia sammenlignet med warfarin hos patienter med nonvalvulær AFLI.

	RELY	ROCKET-A	ARISTOTLE	ENGAGE-AF
Studie- størrelse	18,113	14,266	18,201	20,500
Ny behandling og dosis	Dabigatran 110 mg x 2 dgl.	Rivaroxaban 20 mg	Apixaban 5 mg	Edoxaban 30 mg x 1 dgl.
	Dabigatran 150mgx2 dgl.	x1 dgl.	x 2 dgl.	Edoxaban 60 mg x 1 dgl.
Dosisjustering	Nej	ved randomisering	ved randomisering	Under studiet
Design	Non-inferioritet	Non-inferioritet	Non-inferioritet	Non-inferioritet
	PROBE	Double-blind	Double-blind	Double-blind
Risikofaktorer	CHADS2 ≥ 1	CHADS2 ≥ 2	CHADS2 ≥ 1	CHADS2 ≥ 2
Primære endepunkt	apopleksi eller systemisk emboli	apopleksi eller systemisk emboli	apopleksi eller systemisk emboli	apopleksi eller systemisk emboli
Sikkerheds endepunkt	Større blødning	Større blødning	Større blødning	Større blødning

Forkortelse: PROBE, prospective randomized open-label with blinded event adjudication

lavere ved apixaban (intrakranielt bødning: 0,33% per år ved apixaban versus 0,80% per år ved warfarin; $P < 0,001$). Raten for gastrointestinale blødninger var ens, og der var en numerisk, men non-signifikant lavere rate for myokardieinfarkter ved apixaban. For mortalitet sås en reduktion fra 3,94 % ved warfarin til 3,52 % apixaban ($P = 0,047$). I prædefinerede subgruppeanalyser fandt man ingen interaktion mellem effekten af apixaban og TTI ved warfarin behandling.

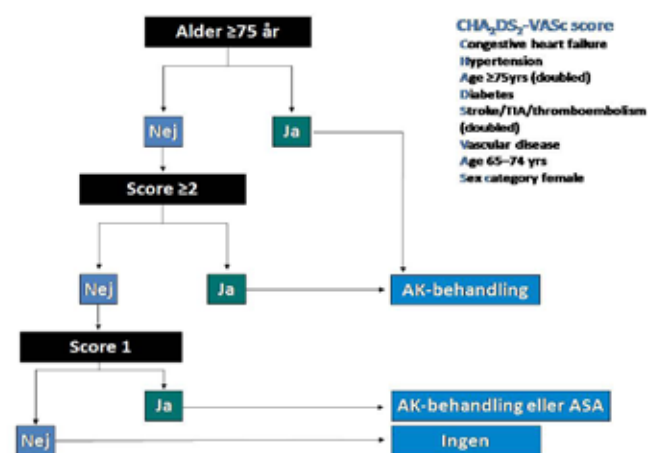
På baggrund af ovenstående resultater konkluderede man, at apixaban sammenlignet med dosis justeret VKA, er bedre til forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli, forårsager færre blødninger og nedsætter risikoen for død.

Edoxaban: Reltaterne fra ENGAGE-AF-TIMI 48 studiet forventes publiceret i 2012. ENGAGE-AF-TIMI 48 studiet er et prospektivt, dobbelt-blindet randomiseret fase III studie, som sammenligner to edoxaban doser (60 mg og 30 mg x 1 dagligt, justeret for clearance af medicin) med dosisjusteret warfarin (Tabel 6.4) ¹⁸². Ca. 20.500 nonvalvulære AFLI patienter indgår i studiet, hvis formål er at undersøge, om edoxaban er non-inferior til marevan mhp. forebyggelse af apopleksi eller systemisk emboli.

6.7.5.5. Hvilke patienter med AFLI skal antikoaguleres?

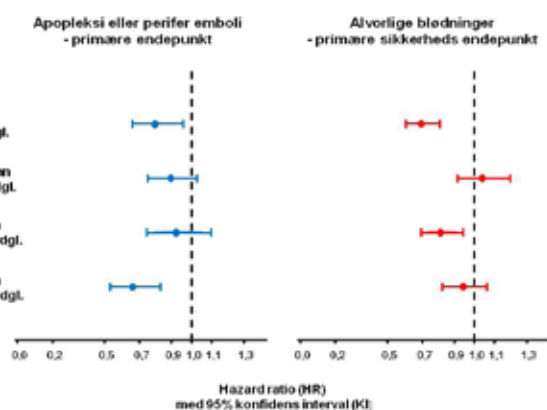
Til vurdering af indikation for tromboemboliprofylakse har man i de seneste ESC 2010 anbefalinger for AFLI foreslået en risikofaktor-baseret tilgang og nedtonet inddelingen af patienter i risikogrupper (lav, intermediær og høj, jvf. denne metodes begrænsede evne til at prædikere tromboemboli). Samtidig er ASA's rolle blevet væsentlig reduceret. Dette har medført et paradigmeskifte, hvor der fokuseres på identifikation af patienter uden risikofaktorer, de 'sande' lavrisikopatienter, som ikke er kandidater til antitrombotisk behandling, mens alle øvrige patienter med en eller flere risikofaktorer er kandidater til antikoagulationsbehandling¹⁴⁵.

Figur 6.2. Flowchart til vurdering af indikation for antikoagulationsbehandling ved AFLI.



6.7.5.6. Valg af antitrombotisk behandling ved AFLI

Valget af antitrombotisk behandling står mellem VKA og de nye orale antikoagulantia. Fra 2011 er de nye antikoagulantia blevet alternative behandlingsmuligheder i forhold til VKA. Dabigatran blev i efteråret 2011 godkendt til non-valvulær AFLI, rivaroxaban er godkendt og blev introduceret på markedet februar 2012, og apixaban forventes godkendt i sommeren 2012.



Figur 6.1: Hazard ratios og 95% konfidensinterval for apopleksi eller systemisk emboli (primært endepunkt) og alvorlige blødninger (primært sikkerhedsendepunkt) i tre kliniske studier som sammenlignede nye orale antikoagulantia med marevan hos patienter med nonvalvulær atrieflimren (for referencer: se tekst)

Dabigatran reducerer risikoen for apopleksi og systemisk emboli i forhold til warfarin ved dosis 150 mg x 2 med uændret blødningsrisiko, mens 110 mg x 2 har samme risiko for apopleksi og perifer systemisk emboli som VKA men mindre risiko for større blødninger. Begge doseringer reducerer de alvorlige intrakranielle blødninger.

Dabigatran er godkendt til forebyggelse af apopleksi og systemiske embolier hos voksne med non-valvulær AF med én eller flere af følgende risikofaktorer:

- Tidligere apopleksi, TCI eller systemisk emboli
- Venstre ventrikel uddrivningsfraktion < 40%
- Symptomatisk hjerteinsufficiens (NYHA II-IV)
- Alder \geq 75 år
- Alder 65-74 år plus diabetes mellitus, iskæmisk hjertesygdom eller hypertension.

Rivaroxaban er fundet ligeværdig med VKA til forebyggelse af apopleksi hos atrieflimren patienter med høj tromboembolisk risiko. Risikoen for alvorlige blødninger er ens for rivaroxaban og VKA, men ligesom dabigatran og apixaban med færre intrakranielle blødninger end ved VKA.

Rivaroxaban er godkendt til forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos voksne med non-valvulær AFLI med én eller flere af følgende risikofaktorer:

- Hjertesvigt
- Arteriel hypertension

- Alder \geq 75 år
- Diabetes mellitus
- Tidligere apopleksi eller TCI

Apixabans effekt er bedst dokumenteret i en bred AFLI-population med forhøjet tromboembolisk risiko over for både ASA og VKA. Det reducerer risikoen for både apopleksi og mortalitet og medfører ikke flere alvorlige blødninger end ASA.

Dabigatran og rivaroxaban vil være fordelagtige hos patienter, der har svært ved at følge en klassisk VKA-behandling med warfarin, er svære at monitorere eller hvor der pga. polyfarmaci er væsentlig risiko for interaktion med warfarin. Derimod vil patienter i velkontrolleret warfarinbehandling have beskedent gevinst hvad angår risikoen for apopleksi og systemisk emboli. Der vil dog kunne forventes færre intrakranielle blødninger ved skift til dabigatran eller rivaroxaban.

Samlet forventes det, at de nye orale antikoagulantia vil få samme indikationer som tromboseprofylakse hos AFLI patienter. Det forventes ikke, at ét af præparaterne vil erstatte warfarin. Med rådighed over flere behandlingsmuligheder vil klinikerne kunne tilbyde en mere patientspecifik behandling. På langt sigt vil muligheden for at kunne tilbyde patienterne et specifikt behandlingsvalg, og for at kunne skræddersy behandlingen på baggrund af farmakokinetik og -dynamik samt de praktiske behandlingskarakteristika, være en betydelig forbedring for behandlingen af AFLI patienter.

6.7.5.7. Anbefalinger for antitrombotisk behandling ved AFLI

Tabel 6.5. Anbefalinger og dokumentationsniveauer for behandling af AFLI

Anbefalinger	Dokumentationsniveau
Antitrombotisk behandling anbefales til alle AFLI patienter til forebyggelse af tromboemboli, bortset fra patienter uden øvrige tromboemboliske risikofaktorer (patienter med alder < 65 år og med 'lone' AFLI eller hos patienter med vægtige kontraindikationer).	IA
Indikation for antitrombotisk behandling bør alene være baseret på tilstedeværelse eller fravær af risikofaktorer for tromboemboli og blødning.	IA
CHADS2-scoren anbefales som risikostratificering for tromboemboli til den initiale vurdering (tabel 6.2.).	IA
Ved CHADS2-score \geq 2 anbefales livslang antikoagulationsbehandling.	IA
Ved CHADS2-score < 2 eller hvor yderligere risikostratificering findes indiceret, anbefales risikostratificeret med inklusion af flere risikofaktorer. Her til anbefales CHA2DS2-VASc scoren (Tabel 6.2. og Tabel 8c fra ECS 2010 AFLI guidelines ¹⁴⁵).	IA
Ved CHA2DS2-VASc-score \geq 2 anbefales livslang antikoagulationsbehandling.	IA
Ved CHA2DS2-VASc-score = 1 bør fordele og ulemper ved antitrombotisk behandling drøftes med patienten. Antikoagulationsbehandling til denne patientgruppe forudsætter en grundig vurdering af blødningsrisikoen.	
Der anbefales livslang antikoagulationsbehandling, hvis blødningsrisikoen er lav (HAS-BLED 0-1) og patientens compliance forventes god. Der anbefales i den nye ESC guideline antikoagulations behandling fremfor ASA, hvis antitrombotisk behandling findes indiceret, da ASA medfører lige så høj blødningsrisiko som antikoagulationsbehandling og giver en mindre tromboembolisk profylakse.	IB
I specielle situationer, eksempelvis kvinder under 65 år uden øvrige risikofaktorer, kan ASA frem for antikoagulationsbehandling overvejes.	IB
Ved CHA2DS2-VASc-score = 0 anbefales ikke antikoagulationsbehandling.	IB
Paroksyttisk og persisterende AFLI Risiko for tromboemboli er ens for patienter med paroksyttisk, persisterende eller permanent, hvorfor der anvendes de samme kriterier for antikoagulationsbehandling.	IA
Atrieflagren Risikoen for tromboemboli ved atrieflagren anses af samme størrelsesorden som for AFLI, hvorfor der anvendes de samme kriterier for antikoagulationsbehandling	IC
Akut (nyopdaget) AFLI Da man ikke ved, hvor hurtigt der kan dannes tromber i venstre atriums aurikel efter opståen af AFLI, kan der argumenteres for at påbegynde antikoagulationsbehandling, så snart AFLI er dokumenteret på EKG.	IlaB

Da VKA først er effektiv som tromboemboliprofylakse, når INR er i terapeutisk niveau, kan der anvendes lavmolekylært heparin som overlappende behandling, hvis man vurderer, at patienten har en særlig høj tromboembolirisiko, fx ved påvist intrakavitær trombe.	IlaB
Ved de nye antikoagulantia opnås hurtig tromboemboliske profylakse, hvorfor dække med lavmolekylært heparin ikke anbefales.	IB
Dabigatran 150 mg x 2 daglig kan anbefales til patienter med nyopdaget AFLI som alternativ til VKA hos patienter, som opfylder kriterierne for anvendelse af dette stof, og hvor der ikke foreligger kontraindikationer, bl.a. GFR <30 mL/min.	1B
Dabigatran dosis på 110 mg x 2 daglig anvendes til patienter med øget blødningsrisiko (HAS-BLED >3) eller alder >80 år.	IB
Rivaroxaban 20 mg daglig (15 mg til patienter med GFR 30-49 mL/min) kan anbefales som alternativ til VKA hos patienter med nyopdaget AFLI og som opfylder kriterierne for stoffets anvendelse, og hvor der ikke foreligger kontraindikationer.	IB
Ved vanskelig regulerbar VKA-behandling eller hvor risikoen for lægemiddelinteraktion er høj anbefales dabigatran eller rivaroxaban frem for VKA.	IB
Hos patienter i stabil, velreguleret VKA behandling uden komplikationer skal eventuel skift til dabigatran eller rivaroxaban baseres på patientpræference samt bivirkningsprofilen for de enkelte behandlingsregimer.	IlaB
Kardiovertering af AFLI (farmakologisk og ved DC-konvertering) Kardiovertering af AFLI til sinusrytme er associeret med øget risiko for tromboemboli, hvorfor grundig stillingtagen til antikoagulationsbehandling før kardiovertering er vigtig.	
Ved AFLI varighed >48 timer og AFLI af ukendt varighed Forudgående antikoagulationsbehandling anbefales. Antikoagulationsbehandling skal være i terapeutisk interval (INR niveau 2,0-3,0) i mindst 3 uger før kardiovertering. Efter kardiovertering bør antikoagulationsbehandlingen fortsætte i minimum 4 uger. Livslang behandling anbefales til patienter med risikofaktorer for tromboemboli, CHA2DS2-VASc ³ 1 med mindre at det kan sikres, at der er opnået stabil sinusrytme.	IB
TEE: Ønskes hurtig kardiovertering af AFLI af varighed >48 timer hos patienter, hvor tilfredsstillende frekvensregulering ikke opnås eller ved cirkulatorisk påvirkning, kan der udføres TEE til udelukkelse af trombe i venstre atrium og aurikel. Hvis ekkofund ikke er til stede, kan man under dække med lavmolekylært heparin (dosering: Inj. dalteparin 100 IE/kg s.c. x 2 dagligt eller inj. enoxaparin 1 mg/kg s.c. x 2 dagligt) konvertere umiddelbart (dog med mindst én dosis heparin 3-4 timer før) og samtidig indlede peroral antikoagulationsbehandling. Heparinbehandlingen fortsættes til INR >2 i mindst 2 døgn.	IlaB
Patienter med AFLI varighed <48 timer Kan kardioverteres uden forudgående antikoagulationsbehandling.	IIB C
Lavmolekylært heparin (dosering: Inj. dalteparin 100 IE/kg s.c. x 2 dagligt eller inj. enoxaparin 1 mg/kg s.c. x 2 dagligt) anvendes med administration af mindst én dosis minimum 3-4 timer før DC-konvertering til patienter, som har indikation for efterfølgende antikoagulationsbehandling og fortsættes indtil INR er i terapeutisk niveau i mindst 2 døgn. Efter konvertering anbefales ingen antikoagulationsbehandling til lavrisikopatienter (CHA2DS2-VASc score =0), mens livslang behandling anbefales til patienter med risikofaktorer for tromboemboli, CHA2DS2-VASc ³ 1 med mindre det kan sikres, at patienten har opnået stabil sinusrytme.	IB
Kardiovertering af patienter med klappfejl eller klapprotese Bør, uanset AFLI varighed, forudgås og efterfølges af antikoagulationsbehandling.	IA
Kardiovertering af patienter i behandling med dabigatran En post-hoc analyse fra RELY studiet har vist, at apopleksirisikoen ved behandling med begge doser dabigatran var sammenlignelig med risikoen ved behandling med warfarin ved både konventionel og TEE-vejledt kardiovertering ¹⁸³ . Ved konventionel kardiovertering af AFLI > 48 timer skal patienterne behandles med dabigatran i mindst tre uger. Ved TEE-vejledt kardiovertering eller ved AFLI varighed <48 timer og indikation for antikoagulationsbehandling efter konvertering kan behandlingen med dabigatran umiddelbart påbegyndes (mindst én dosis minimum 2-3 timer før) uden forbehandling med LMH.	IlaB
Radiofrekvensablation (RFA) af AFLI	
Som minimum anbefales warfarin med INR i terapeutisk niveau de sidste 3 uger før RFA til patienter med persisterende atrieflimren. Entydig anbefaling for de øvrige patienter kan ikke gives (varierer fra center til center) ¹⁸⁴	IC
Som et minimum anbefales TEE (<48 timer før RFA) til patienter som møder til RFA med AFLI som ikke med sikkerhed har været <48 timer, hvis de ikke har haft INR >2 de sidste 3 uger før RFA. For TEE hos patienter med AFLI <48 timer før RFA kan ikke gives sikre retningslinier (varierer fra center til center) ¹⁸⁴	IC
Efter RFA, anbefales mindst 2 måneders antikoagulationsbehandling ¹⁸⁴ .	IC
Livslang behandling anbefales til patienter med risikofaktorer for tromboemboli med mindre det kan sikres, at patienten har opnået stabil sinusrytme.	IB
Nye perorale antikoagulantia kan ikke anbefales som erstatning for warfarin i de sidste 3 uger op til RFA ¹⁸⁵ , men kan overvejes anvendt efter ¹⁸⁶ .	IC
Valvulær AFLI Reumatisk mitralstenose hos AFLI patienter, medfører en 17 gange øget risiko for tromboemboli, og indicerer antikoagulationsbehandling. Hos AFLI patienter med mekanisk klapprotese anbefales intensiteten af antikoagulationsbehandlingen bestemt af protesetype og -lokalisering. Generelt anbefales, INR niveau ≥ 2,0 ved aortaklapprotese og INR ≥ 2.5 ved mitralklapprotese.	IB
AFLI og stabil vaskulær sygdom Hos patienter med AFLI og stabil iskæmisk hjertesygdom og/eller anden aterosklerotisk karsygdom (perifer, i carotiderne eller aorta) anbefales ikke kombination af antikoagulationsbehandling og trombocythæmmende behandling. Antikoagulationsbehandling som monoterapi anbefales efter ovenstående retningslinjer.	IIB C
AFLI og akut koronart syndrom og/eller perkutan koronar intervention Der henvises til 6.12. om antitrombotisk kombinationsbehandling	
AFLI og apopleksi Der henvises til afsnit 6.9. om apopleksi.	

6.8. Venøs tromboemboli, profylakse og behandling

6.8.1 Primær profylakse ved akut myokardieinfarkt

Ved primær profylakse kan anvendes mekaniske (graduere elastiske støttestrømper) og medikamentelle behandlingsmetoder, hvoraf de mest almindelige er UFH eller LMH. I ældre studier fandtes, at mellem 17% og 38% af patienter med AMI udvikler DVT. Størst risiko har patienter med store infarkter, hjerteinsufficiens eller shock, immobilisation og høj alder¹⁸⁷. De fleste tromber udvikles i crusvenerne og spredes proksimalt til ileofemorale vener. Medens kun 20-30% af tromber i crusvenerne medfører LE, ses denne komplikation hos 40-50% af patienter med proksimal DVT.

Anbefalinger:

Hos patienter i antikoagulationsbehandling er yderligere profylakse ikke nødvendig.

Tromboseprofylakse med heparin anbefales hos patienter med AMI kompliceret med svær hjerteinsufficiens, shock eller immobilisation af anden årsag (IA).

Den profylaktiske behandling bør gives i indlæggelsesperioden eller indtil patienten er mobiliseret (IA).

6.8.2. Behandling af dyb venetrombose (DVT)

Der savnes dokumentation for effekten af antikoagulationsbehandling ved DVT på risikoen for ikke-letal og letal LE. Tre randomiserede kliniske undersøgelser¹⁸⁸⁻¹⁹⁰ sandsynliggør effekt af antikoagulationsbehandling ved DVT, idet risikoen for tromboserecidiv nedsættes. Antikoagulationsbehandlingens formål er at hindre proksimal spredning af den venøse trombe, recidiv af DVT og LE, udviklingen af pulmonal hypertension på baggrund af LE samt at minimere udviklingen af posttrombotisk syndrom (PTS)¹⁹¹. Trods behandling ses 5 år efter en proksimal DVT PTS hos 60-70% og efter en crusvenetrombose PTS hos 30-40%¹⁹¹. Sammenlignet med antikoagulationsbehandling med VKA og heparin ses komplet lyse hos flere DVT patienter efter trombolyse. Trombolysesebehandlingen er dog også associeret med en øget blødningstendens^{192;193}, og der er ikke samtidigt påvist nogen forskel i behandlingseffekten efter 5 år¹⁹⁴. Behandlingen kan derfor ikke anbefales. Anvendelsen af katetervejledt lokal administration af trombolytika til patienter med massive ileofemorale venetromboser kan overvejes, men også denne behandlingsmodalitet er ledsaget af en øget lokal og systemisk blødningstendens¹⁹⁵. Behandlingen fjerner effektivt trombemasserne, men effekten på PTS er uafklaret.

Behandlingen med VKA anbefales påbegyndt samtidig med heparinbehandlingen^{43;196}.

I en række randomiserede studier er subkutan LMH én eller to gange daglig sammenlignet med kontinuerlig intravenøs UFH, og det er vist, at LMH (vægtbaseret dosering) uden laboratoriekontrol er mindst lige så effektiv og sikker som APTT-styret behandling med UFH intravenøst^{15;17}. I en metaanalyse er der ikke fundet forskel i effektivitet og sikkerhed blandt de forskellige LMH¹⁹⁷. Med hensyn til sikkerhed og

effektivitet har flere randomiserede studier vist, at hovedparten af patienter med DVT kan tilbydes ambulant behandling med LMH og VKA i hjemmet¹⁹⁸⁻²⁰⁰.

Effekten af graduere elastiske kompressionsstrømper ved behandlingen af DVT på risikoen for PTS er dokumenteret i specielt tre randomiserede undersøgelser^{201;202;203}. Ved anvendelsen af graduere elastiske kompressionsstrømper med henholdsvis et ankeltryk på 30-40 mm Hg gennem to år²⁰³ og et ankeltryk på 40 mmHg²⁰¹ er det muligt at reducere frekvensen af PTS betydeligt.

I EINSTEIN-DVT studiet²⁰⁴ med 3.449 DVT patienter blev sammenlignet effekten af rivaroxaban 15 mg x 2 dagligt i 3 uger og herefter 20 mg daglig sammenlignet med konventionel antikoagulationsbehandling initialt LMH eller fondaparinux med overlappende VKA i 3, 6 eller 12 måneder. Det primære endepunkt, første symptomatiske VTE, fandtes hos 2,1% under rivaroxaban og 3,0% under VKA behandling (HR 0,68; 95%CI 0,44-1,04; P<0,0001 for non-inferior og p=0,076 for superior effekt af rivaroxaban). Der var samme blødningfrekvens i de to grupper: 8,1%. Mortaliteten var henholdsvis 2,2% (rivaroxaban) og 2,9% (VKA)

Anbefalinger:

Ved DVT er antikoagulationsbehandling med heparin (LMH eller UFH) og VKA velindiceret (for behandlingsvarighed se Tabel 5.1) (IA)

Behandling med rivaroxaban i fast daglig dosering uden laboratoriekontrol kan anvendes som alternativ til behandling med heparin og VKA ved DVT (IB)

Lokal trombolyse med t-PA er en behandling, der kan overvejes i særligt udvalgte tilfælde ved DVT (IIbC).

Anvendelse af graduere elastiske støttestrømper ved DVT i minimum 2 år anbefales (IA)

6.8.3. Behandling af lungeemboli (LE)

Lungeemboli (LE)²⁰⁵ er en total eller delvis aflukning af en lungearterie. LE er en relativ hyppig tilstand. Det er vanskeligt at opnå et sikkert skøn over forekomsten af LE, da incidensen *in vivo* ofte undereimeres på grund af manglende eller ukarakteristiske symptomer og *post mortem* muligvis overvurderes, da LE kan optræde som agonalt fænomen. Hyppigheden af LE ved autopsi er 12-15%, og autopsistudier tyder på, at over 70 % af større lungeembolier overses præmortelt. Dyb venøs trombose (DVT) i benenes eller bækkenets vener er langt den almindeligste årsag til LE, og DVT kan påvises hos de fleste patienter med LE, selvom kun 10-15% af patienterne har symptomer herpå. Hos patienter, der indlægges med symptomgivende DVT, kan LE påvises i omkring halvdelen af tilfældene, men kun 5% af patienterne har symptomer på LE. LE forekommer især hos patienter med underliggende tilstande, der disponerer til venøs tromboembolisk sygdom såsom nyopererede patienter, cancerpatienter, langvarigt immobiliserede patienter og gravide.

6.8.3.1. Diagnostik

Det er afgørende at få den kliniske mistanke, da symptomer og fund kan være diffuse. Kliniske scoringssystemer (fx Well's) kan derfor med fordel anvendes. Ofte ses uforklaret dyspnø, hypoksi og sinustakykardi, ligesom diagnosen også bør mistænkes ved uforklaret synkope.

D-dimer er et nedbrydningsprodukt af fibrin og har en meget høj sensitivitet og negativ prædiktiv værdi. Hos hospitaliserede patienter med konkurrerende lidelser er testen dog ofte falsk positiv, og D-dimer kan derfor især anvendes til at udelukke LE. En ikke-forhøjet D-dimer taler således stærkt imod diagnosen LE og kan ved lav klinisk sandsynlighed (fx Well's score) bruges til at udelukke diagnosen. Er D-dimer forhøjet, og LE mistænkes, er der indikation for billeddiagnostisk undersøgelse.

Transthorakal ekkokardiografi (TTE) er helt central i vurderingen af patienter, der har LE eller er mistænkt for at have LE. En dilateret, trykbelastet højre ventrikel, lille venstre ventrikel, diastolisk impression af septum mod venstre samt moderat forhøjet pulmonaltryk taler for betydelig embolisering. TTE er velegnet til hurtig risikostratificering af LE-patienter og indgår i beslutningsgrundlaget for evt. trombolysebehandling. Hæmodynamisk betydende LE er meget usandsynlig, hvis TTE er uden abnorme fund. TEE har til gengæld relativt lav sensitivitet hos patienter mistænkt for at have LE. Der kan ved TEE påvises store mobile tromber i højre atrium/ventrikel hos ca. 5-10% af LE-patienter.

Spiral CT-scanning af thorax foretaget med kontrast er blevet den vigtigste billeddiagnostiske undersøgelse ved klinisk mistanke om LE.

Ved lungescintigrafi stilles diagnosen LE ved påvisning af mismatch mellem perfusion og ventilation.

Anvendes ultralydsscanning med kompression findes DVT hos op til 50 % af patienter med LE, og da specificiteten er høj, kan undersøgelsen medvirke til at sandsynliggøre LE-diagnosen, såfremt denne ikke har kunnet stilles med sikkerhed ved hjælp af andre metoder.

6.8.3.2. Risikostratificering

Patienter med formodet eller diagnosticeret LE inddeles i høj-risiko med eller uden kredsløbspåvirkning og lav-risiko vurderet som et individuelt estimat af den tidlige LE-relaterede mortalitet under indlæggelse eller efter 30 dage. Behandlingsstrategien tilpasses i henhold til risikovurderingen (Tabel 6.6.).

6.8.3.3. Akut behandling

Antitrombotisk behandling

Behandlingsvalget foretages på baggrund af den initiale risikostratificering:

- Høj-risiko patienter med kredsløbspåvirkning behandles med ufraktioneret heparin (UFH) og trombolyse.
- Høj-risiko patienter uden kredsløbspåvirkning risikostratificeres og behandles med UFH ved indikation for trombolyse og med lavmolekylært heparin (LMH), hvis der ikke er indikation for trombolyse.
- Lav-risiko patienter behandles med LMH eller fondaparinux.

Peroral behandling med VKA opstartes, når LE er dokumenteret. Tidsrammen for trombolysebehandling ved LE er op til 14 dage fra symptomdebut. Høj-risiko patienter, som har kontraindikation mod trombolysebehandling eller manglende effekt, bør konfereres med thoraxkirurger mhp. evt. embolektomi.

Høj-risiko patienter

Ved kredsløbspåvirkning behandles med trombolyse og UFH.

Trombolysebehandling: Infusion af alteplase (uden bolus) 100 mg i.v. i løbet af 2 timer (størst erfaring haves med 10 mg bolus efterfulgt af 90 mg over 2 timer). Ved legemsvægt under 65 kg må totaldosis ikke overstige 1,5 mg/kg (uændret bolus, reduktion af samlede infusionsmængde). Ved behov for hurtigere infusion kan alternativt gives 0,6 mg/kg i løbet af 15 minutter (max. 50 mg), resten over 2 timer.

Behandlingsvalget bør altid foretages på baggrund af individuel stillingtagen, der hviler på en integreret vurdering af alle relevante kliniske og parakliniske data, hensyntagen til kontraindikationerne, til patientens præferencer og til blødningsrisikoen ved behandling. Ved livstruende LE er alle kontraindikationer relative.

Tabel 6.6. Risikostratificering forud for valg af behandlingsstrategi

	Risikomarkører			Behandling
	Shock eller hypotension	Dysfunktion af højre ventrikel	Myokardiebeskadigelse	
Høj-risiko med kredsløbspåvirkning (mortalitetsrisiko > 15%)	+*	(+)	(+**)	Trombolyse / embolektomi
Høj-risiko uden kredsløbspåvirkning *** (mortalitetsrisiko 3-15%)	-	+	+	Trombolyse overvejes
		+	-	
		-	+	
Lav-risiko (mortalitetsrisiko < 1%)	-	-	-	LMH / Fondaparinux. Ej trombolyse

* Systolisk blodtryk < 90 mmHg eller blodtryksfald \geq 40 mmHg inden for 15 min. (hvis ikke forårsaget af nyopstået arrytmi, hypovolæmi eller sepsis).

** Iskæmimarkørforhøjelse og/eller hypokinesi af venstre ventrikel.

*** Behandling med trombolyse bør overvejes ved LE med forhøjet pulmonaltryk og/eller højre ventrikeldysfunktion bestemt ved ekkokardiografi, enten akut eller ved behov for øget behandlingsintensitet under heparinbehandling.

Sideløbende med trombolysebehandlingen fortsættes behandling med UFH som anført nedenfor.

UFH anvendes til *høj-risiko patienter*, som behandles med trombolyse og kan overvejes ved andre patienter med LE, såfremt patienten har svær nyreinsufficiens eller høj blødningsrisiko (bedre mulighed for revertering med protaminsulfat). UFH må ikke anvendes til gravide.

- Heparininfusion: 18 enh/kg/time.
- Dosisjusteringer foretages i henhold til målinger af P-koagulation i form af APTT, som tilstræbes forlænget ml. 1,5 og 2,5 gange i forhold til udgangsværdien. APTT måles 4-6 timer efter behandlingsstart og 6 timer efter hver dosisjustering eller 1 gang dagligt, når det anførte behandlingsniveau er opnået.
- Efter 1-2 døgn kan heparinbehandling skiftes til LMH (eller fondaparinux) uden monitorering. Første dosis gives, når infusionen med UFH afbrydes.

VKA-behandling indledes under heparinbehandlingen, som fortsættes i mindst 5 dage og indtil INR har været i terapeutisk niveau i to dage.

Lav-risiko patienter

Behandles med LMH eller fondaparinux.

Dosering

- Dalteparin:
200 enh/kg legemsvægt s.c. x 1 eller 100 enh/kg s.c. x 2
- Enoxaparin:
1.5 mg/kg legemsvægt s.c. x 1
- Tinzaparin:
175 enh/kg legemsvægt s.c. x 1
- Fondaparinux:
5 mg (legemsvægt <50 kg) s.c. x 1
7,5 mg (legemsvægt 50-100 kg) s.c. x 1
10 mg (legemsvægt >100 kg) s.c. x 1

VKA-behandling indledes under heparinbehandlingen, som fortsættes i mindst 5 dage, og indtil INR har været i terapeutisk niveau i to dage. LMH kan give anledning til trombocytopeni, hvorfor trombocytaltallet kontrolleres ved behandling ud over 5-7 dage.

VKA-behandling: Den akutte antitrombotiske behandling følges af en længerevarende, sekundærprofylaktisk behandling med VKA til INR-niveau 2,0-3,0 (target=2,5). Varigheden af VKA-behandling fastsættes ved udskrivelsen (se Tabel 5.1), og bør i tvivlstilfælde konfereres med Trombosecenter.

- Ved LE sekundær og en temporær risikofaktor anbefales behandling i 3 mdr.
- Ved uprovokeret LE anbefales behandling i minimum 6 mdr.
- Ved recidiv LE anbefales langtidsbehandling i minimum 12 mdr.

Ved permanente risikofaktorer (fx visse former for trombofili) anbefales langtidsbehandling. Risikomarkører for recidiv af VTE efter anbefalet behandlingsvarighed er mandligt køn og forhøjet d-dimer 4 uger efter ophør med VKA. Patienter med aktiv cancersygdom udgør

en særlig problemstilling i relation til den sekundære tromboseprofylakse (se klaringsrapport om cancerassocieret trombose på www.dsth.dk). Oftest anvendes til disse patienter behandling med LMH i minimum 6 mdr. Bør konfereres med Trombosecenter.

Anbefalinger:

Antikoagulansbehandling ved LE anbefales og følger, såfremt der ikke anvendes trombolyse, de samme principper som beskrevet for DVT (IA).

Initial heparinbehandling gives som subkutan LMH efter vægt (IA)

Efter trombolysebehandling anvendes infusion af UFH intravenøst, da subkutan UFH og LMH ikke er tilstrækkeligt undersøgt (IIaB).

Efter trombolyse kan der sædvanligvis skiftes til LMH efter 1-2 døgn (IIaC).

Trombolysebehandling anbefales ved hæmodynamisk instabilitet (IC) og hos patienter med akut højresidig trykbelastning eller myokardiebeskadigelse efter individuel vurdering af blødningsrisiko (IIaB).

6.8.4. Sekundær profylakse ved DVT og LE

Til sekundær venøs tromboseprofylakse kan anvendes VKA eller heparin²⁰⁶ samt rivaroxaban²⁰⁴. Vælges VKA-behandling skal den starte samtidig med heparinbehandlingen, som gives i minimum fem dage eller længere, hvis INR ikke er i terapeutisk niveau. Det tilstræbes at bibeholde heparin behandlingen indtil to på hinanden følgende INR målinger er >2. Effektiviteten af den sekundære profylakse på tromboseprogression/-recidiv er vist i randomiserede kliniske studier¹⁸⁸⁻¹⁹⁰. INR ratio på 2,0-3,0 er tilstrækkelig til at sikre den antitrombotiske effekt²⁰⁷.

I EINSTEIN-Extension studiet blev 1197 patienter med DVT eller LE randomiseret til fortsat behandling med rivaroxaban 20 mg daglig eller placebo efter 6-12 måneders initial VKA-behandling²⁰⁸. Behandlingsvarigheden var gennemsnitlig 190 dage og frekvensen af symptomatisk recidiv af VTE blev reduceret med 82% (1,7 vs 7,1%; HR 0,18; 95% CI 0,09-0,39; p<0,001) uden signifikant forskel i blødningsfrekvens med 4 større non-fatale i rivaroxaban-gruppen (0,7%) og ingen i placebo (p=0,11).

DVT er en multifaktoriel sygdom, og samspillet mellem tilstedeværelse af mere end en risikofaktor er afgørende for udvikling af sygdommen, hvorfor antikoagulansbehandlingens varighed med fordel kan relateres til temporære eller permanente risikofaktorer (Tabel 6.7)²⁰⁹⁻²¹¹.

Længerevarende antikoagulansbehandling anbefales ved aktiv cancer, ved recidiv af venøs tromboemboli samt ved trombofili, såfremt der optræder ét eller flere tilfælde med uprovokeret venøs tromboemboli⁴⁴. Ved længerevarende antikoagulansbehandling skal indikationen genovervejes med faste intervaller. *Keaton et al.*²¹² fandt ved førstegangs idiopatiske venøse tromboemboltilfælde en absolut

risikoforøgelse for recidiv på 26 % per patientår ved seponering af VKA efter 3 måneder. Individuelt designet terapilængde efter identifikation af patienter med den højeste recidivrisiko ville være ideel. *Bio-kemiske markører* kan muligvis anvendes til identifikation af risikopatienterne, idet forhøjet *d-dimer* 1 måned efter endt VKA-behandling i nogle studier har været associeret til netop en øget risiko for trombo-serecidiv²¹³⁻²¹⁶. Rest venetrombose bedømt ved ultralyd i ét studie vist sig at være associeret til recidiv af VTE²¹⁷, medens et andet studie ikke har kunnet bekræfte dette fund²¹⁴.

Tabel 6.7: Risikofaktorer for venøs trombose

Temporære risikofaktorer	Permanente risikofaktorer
Traume	Genetiske og erhvervede biokemiske* risikofaktorer
Operation	Tidligere venøs tromboembolisk sygdom
Immobilisation	Hjerteinsufficiens (NHYA III og IV)
Lange flyrejser	Autoimmun sygdom
Østrogenbehandling	Nefrotisk syndrom
Akut infektøs sygdom	Myeloproliferativ sygdom
	Paroxysmal nocturn hæmoglobinuri
	Pulmonal hypertension
	Fedme (BMI > 35 kg/m ²)
	Aktiv cancer
	Inflammatorisk tarmsygdom
	Venøs insufficiens
	Kronisk immobilisation

* Protein C, S og antitrombin mangel, FV-Leiden (faktor V G1691A), protrombin polymorfien (G20210A), forhøjede plasmakoncentrationer af faktor VIII, IX og XI samt lupus antikoagulans kan relateres til en øget risiko for trombose.

Varigheden af VKA-behandling er dog fortsat omdiskuteret, og ved stillingtagen til terapilængde må risikoen for recidivtrombose afvejes i forhold til den øgede blødningsrisiko. Langvarig VKA-behandling i mindst 2 år har vist en yderst effektiv forebyggelse af recidivtrombose^{218,219}, men denne må afstemmes med en øget blødningsrisiko i forbindelse med længerevarende behandling^{220,221}.

Behandlingen af *isoleret crusvenetrombose* er omdiskuteret. De studier, som har vist effekt af VKA-behandling ved DVT, har med en enkelt undtagelse kun inkluderet patienter med proksimal trombose. Det klinisk kontrollerede studie på crusvenetrombose¹⁸⁹ er kritiseret²²². Alternativt er foreslået hurtig mobilisering med anvendelse af graduerede støttestrømper til disse patienter²²³. Symptomatisk crusvenetrombose, som breder sig proksimalt, vil i de fleste tilfælde gøre det inden for den første uge²²⁴. Med UL-undersøgelse kan disse tilfælde erkendes, og antitrombotisk behandling institueres. Såfremt denne kontrolmulighed ikke anvendes må antitrombotisk behandling anbefales. Immobilerede DVT patienter bør VKA-behandles.

Anbefalinger:

DVT og LE patienter med temporær risiko har lav risiko for recidiv, og der foreslås VKA-behandling i 3 måneder (IB), dog 6 uger ved isoleret crusvenetrombose⁴⁴ (IC).

Patienter med første uprovokerede episode af DVT eller LE uden permanente risikofaktorer anbefales behandling i mindst 6 måneder (IB).

Patienter med permanente risikofaktorer (bl.a. cancer og svær trombofili: antitrombinmangel, homozygot protrombin mutation, homozygot faktor V Leiden mutation, kombineret trombofili eller lupus antikoagulans), patienter med recidiv VTE og patienter med livstruende LE anbefales behandlet i 12 måneder eller længere^{212,225,226} med vurdering af behandlingskvalitet og indikation mindst årligt (IB).

Rivaroxban kan anbefales til sekundær profylaktisk behandling ved VTE (IB)

6.9. Iskæmisk apopleksi og transitorisk cerebral iskæmi (TCI)

6.9.1. Akut iskæmisk apopleksi

6.9.1.1. Intravenøs vævsplasminogen aktivator

Trombolysebehandling med intravenøs rekombinant human vævsplasminogen aktivator (rt-PA) inden for de første 4,5 timer efter symptomdebut af iskæmisk apopleksi øger chancen for ingen eller få symptomer efter 3 måneder (modified Rankin Scale 0-1)²²⁷. Hvis behandlingen indledes indenfor 0-90 minutter er odds ratio (OR) for et godt behandlingsresultat 2,55 (1,44-4,52) og NNT 4,5. Hvis behandlingen indledes 181-270 min er OR for et godt behandlingsresultat 1,34 (1,06-1,68) og NNT 14,1. Efter 4,5 time er der ikke dokumenteret effekt af intravenøs trombolysebehandling ved iskæmisk apopleksi²²⁷.

Sikkerheden ved trombolysebehandling af 11.865 patienter behandlet med trombolyse indenfor 3 timer er undersøgt i SITS (Safe Implementation of Treatments in Stroke) registeret. Symptomatisk intrakranielt blødning fandtes hos 1,5 %²²⁸. Behandling med trombocytthæmmere forud for trombolyse (31,9 % af patienterne) er forbundet med en øget risiko for symptomatisk intrakranielt blødning ved trombolysebehandling, men i multivariat analyse fandtes ingen signifikant øget mortalitet eller dårligere funktionsniveau efter 3 måneder ved forudgående trombocytthæmmende behandling. Forudgående trombocytthæmmende behandling er ingen kontraindikation ved trombolysebehandling ved akut apopleksi men bør indgå i den samlede vurdering af patientens blødningsrisiko.

Antikoagulansbehandling med vitamin-K-antagonister og INR >1,4 er kontraindikation mod trombolysebehandling. Der savnes erfaring med trombolysebehandling til patienter i antikoagulansbehandling med nye orale antikoagulantia (dabigatran, rivaroxaban og apixaban), men som udgangspunkt er trombolysebehandling kontraindiceret. Hos patienter i antikoagulansbehandling kan endovaskulær behandling overvejes. For flere detaljer vedrørende trombolysebehandling og endovaskulær behandling ved akut iskæmisk apopleksi henvises til Referenceprogram for behandling af patienter med apopleksi (www.dsfa.dk)

Intravenøs trombolyse med rt-PA anbefales til udvalgte patienter inden for 4½ timer efter debut af symptomer på akut iskæmisk

apopleksi. Det anbefales, at behandlingen startes hurtigst muligt efter symptomdebut (1A)

6.9.1.2. Acetylsalicylsyre

ASA er undersøgt ved akut apopleksi med mere end 40.000 patienter randomiseret i de foreliggende undersøgelser, hvor behandling med ASA inden for 48 timer medførte reduktion af dødelighed og recidivfrekvens samt en forbedring af neurologisk status og funktionsniveau²²⁹⁻²³¹. Ved at give ASA inden for 48 timer efter symptomdebut og med en gennemsnitlig behandlingstid på tre uger opnåede man fem færre tilfælde af vaskulær død og fire færre tilfælde af ikke-letal apopleksi pr. 1.000 behandlede²³¹. Under behandlingen var der 1,9 flere tilfælde af hæmoragisk apopleksi mod 6,9 færre tilfælde af iskæmisk apopleksi pr. 1.000 behandlede²³¹.

ASA 150-300 mg efterfulgt af 75 mg daglig bør gives ved akut iskæmisk apopleksi (IA)

Det anbefales, at der foretages CT/MR scanning før behandling med ASA startes (IIaC)

6.9.1.3. Antikoagulantia

Ved akut apopleksi er antikoagulationsbehandling med UFH, LMH, heparinoider, orale antikoagulantia og direkte trombinhæmmere undersøgt i randomiserede studier med næsten 30.000 patienter²³²⁻²³⁴. Der er ikke fundet effekt af akut behandling på hverken død eller kombinationen af død og afhængighed af andre. Der var i studierne samme risikoreduktion for iskæmisk apopleksirecidiv, som der var risikoøgning for symptomatisk intrakranial blødning.

En reduktion i risikoen for lungeemboli på fire pr. 1.000 behandlede blev opvejet af en øget risiko for intrakranial blødning på ni²³²⁻²³⁵. Hos patienter med AFLI og akut iskæmisk apopleksi er effekten af akut behandling med LMH undersøgt i forhold til ASA. Der er ikke fundet effekt af LMH, men en tendens til flere blødningskomplikationer²³⁶. I en subgruppeanalyse af International Stroke Trial kunne der ikke påvises effekt af akut indsættende UFH-behandling hos patienter med AFLI²³⁷.

Akut antikoagulationsbehandling i terapeutiske doser ved akut iskæmisk apopleksi kan ikke anbefales anvendt som rutine (IA).

Antikoagulationsbehandling anbefales ikke rutinemæssigt inden for de første 48 timer efter akut iskæmisk apopleksi og samtidig atrieflimren (IA).

6.9.2. Akut transitorisk cerebral iskæmi

6.9.2.1 Antitrombotisk behandling

FASTER studiet var et dobbeltblindet pilotstudie, hvor 392 patienter med TCI eller mild apopleksi indenfor 24 timer blev randomiseret til clopidogrel 300 mg efterfulgt af 75 mg dagligt eller placebo²³⁸. Alle patienter fik 81 mg ASA, og hvis de ikke fik ASA i forvejen, fik de en loading dosis på 162 mg. Studiet blev stoppet tidligt på grund af lav rekrutteringsrate. Forekomsten af apopleksi indenfor 90 dage var 10,8 % i placebogruppen og 7 % i clopidogrelgruppen (p=0,19). Der

var to intrakranielle blødninger, begge i clopidogrel-gruppen (p = 0,5).

EXPRESS studiet var et engelsk observationsstudie af 644 patienter med TCI eller mild apopleksi set akut i en TCI-klinik. 59,1 % af patienterne blev set i klinikken indenfor 24 timer efter symptomdebut²³⁹. Antitrombotisk behandling (ASA i monoterapi, ASA kombineret med clopidogrel eller antikoagulantia) suppleret med statinbehandling og blodtryksænkende behandling blev iværksat umiddelbart efter diagnose. Det medførte en reduktion i apopleksi indenfor 90 dage fra 10,3 % til 2,1 %. Knap halvdelen (49 %) af patienterne fik kombinationsbehandling i form af ASA og clopidogrel i 30 dage. Lignende resultater er set i studier fra Paris og Aarhus^{240;241}.

Ved TCI og mild apopleksi anbefales start af behandling med ASA150-300 mg (IIaB)

Ved TCI og mild apopleksi hos patienter med storkarssygdom (præcerebrale eller intrakranielle stenoser) kan kombinationsbehandling med ASA og clopidogrel overvejes i en periode på 1-3 måneder (IIbC)

Ved TCI hos patienter med kardial embolikilde kan antikoagulationsbehandling opstartes med det samme (IIbC)

Det anbefales, at der foretages CT/MR scanning før antitrombotisk behandling startes (IIaC)

6.9.3. Sekundær profylakse efter apopleksi og TCI

Dette afsnit omhandler sekundærprofylaktisk antitrombotisk behandling efter apopleksi og TCI.

6.9.3.1. Non-kardioembolisk iskæmisk apopleksi (storkarssygdom og småkarssygdom)

6.9.3.1.1. Acetylsalicylsyre (ASA)

Antithrombotic Trialists' Collaborations metaanalyse omfatter 6.170 patienter med tidligere apopleksi eller TCI i 10 randomiserede kliniske studier⁵⁸, hvor ASA blev givet i doser fra 50-1.300 mg daglig. Studierne viser konsistente resultater, uden at en dosisafhængig effekt er påvist. Den trombocythæmmende behandling medfører en årlig absolut risikoreduktion på 1,3 % færre apopleksier (iskæmiske og sandsynlige iskæmiske) og 0,5 % færre ikke-letale AMI'er. Der var ingen forskel i vaskulær død. Behandlingen giver en signifikant øget risiko for hæmoragisk apopleksi med en årlig risikoøgning på 0,2%. I ESPES-II studiet var der henholdsvis 1649 patienter der fik ASA i monoterapi (25 mg 2 gange dagligt) og 1649 patienter der fik placebo. Der var en årlig absolut risikoreduktion på 1,2 % for total apopleksi²⁴². Under hensyntagen til antal patientforløb, behandlingseffekt og risiko for bivirkninger i disse studier er der konsensus om at anbefale 75 mg ASA som daglig vedligeholdelsesdosis.

6.9.3.1.2 Clopidogrel

Effekten af clopidogrel er undersøgt over for ASA i CAPRIE-studiet²⁴³, der havde en gennemsnitlig opfølgningstid på 1,9 år og inkluderede

knap 20.000 patienter med AMI, apopleksi eller perifer aterosklerotisk sygdom (perifer arteriel insufficiens). Der fandtes en signifikant, men beskedent absolut risikoreduktion for alle vaskulære hændelser på 0,51% i forhold til ASA. Clopidogrel 75 mg dagligt er sammenlignet med Asasantin R (kombinationskapsel: ASA 25 mg + Dipyridamol retard 200 mg x 2 dgl.). Se afsnit 6.9.3.1.4.

6.9.3.1.3 Kombinationsbehandling med ASA plus clopidogrel

Blandt 7.599 højrisiko-apopleksi-/TCl-patienter med yderligere mindst en vaskulær risikofaktor var der en ikke-signifikant absolut risikoreduktion (1 %) for vaskulære hændelser ved behandling med clopidogrel i kombination med ASA i forhold til behandling med clopidogrel alene over en periode på 18 måneder, men gevinsten blev opvejet af en signifikant øget forekomst af alvorlige blødninger²⁴⁴. Kombinationen af ASA + clopidogrel er også sammenlignet med ASA i monoterapi blandt 15.603 patienter med enten manifesteret aterosklerotisk sygdom eller multiple risikofaktorer²⁴⁵. Der kunne ikke påvises signifikant effekt af kombinationsbehandlingen, men der optrådte flere blødninger i studieperioden på gennemsnitlig 2,3 år. I begge studier var der tendens til gevinst af kombinationsbehandling med ASA og clopidogrel hos de patienter, der blev inkluderet tidligt efter deres cerebrovaskulære hændelse^{244;246}.

I SAMMPRIS (Stenting versus Aggressive Medical Therapy for Intracranial Arterial Stenosis) studiet blev patienter med iskæmisk apopleksi eller TCl indenfor de sidste 30 dage sekundær til svær intrakraniell stenose randomiseret til stentning eller aggressiv medicinsk behandling alene. Alle patienter fik ASA 325 mg dagligt og clopidogrel 75 mg dagligt i 90 dage. Studiet blev stoppet før tid da 30 dages risikoen for apopleksi eller død var 14,7 % i stent-gruppen og 5,8 % i den medicinske behandlingsarm²⁴⁷. Risikoen for apopleksi eller død var mindre i den medicinske behandlede gruppe end estimeret fra et tidligere studie hvor ASA blev sammenlignet med warfarin hos patienter med intrakranielle stenoser²⁴⁸. Der var en episode med symptomatisk intracerebral blødning (0,4%) i den medicinske behandlede gruppe med en gennemsnitlig opfølgningstid på 11,9 måneder²⁴⁷.

6.9.3.1.4. Kombinationsbehandling med ASA plus dipyridamol

Der er siden 1996 publiceret flere randomiserede kliniske studier blandt apopleksi/TCl patienter, hvor kombinationsbehandlingen ASA + dipyridamol (DP) retard er sammenlignet med ASA. I en Cochrane analyse konkluderes det, at der er effekt på vaskulære tilfælde, men ikke på vaskulær død af kombinationen ASA + DP retard hos patienter med aterosklerotisk sygdom, men effekten på vaskulære tilfælde var kun signifikant hos patienter med cerebrovaskulær sygdom²⁴⁹.

I det hidtil største apopleksistudie, der inkluderede 20,332 apopleksi- eller TCl patienter (PROFESS), er Asasantin R (kombinationskapsel: ASA 25 mg + DP retard 200 mg x 2 dgl.) sammenlignet med Clopidogrel 75 mg dgl. i monoterapi påbegyndt i den subakutte fase og fulgt i gennemsnit 2,5 år²⁵⁰. Det primære endepunkt var recidiv af apopleksi, og det forekom hos henholdsvis 9,0% og 8,8% (HR 1,01; 95% CI 0,92-1,11), men der var flere betydende blødninger med Asasantin R (4,1% versus 3,6%; HR 1,15; 95% CI 1,00-1,32) og flere tilfælde af intrakraniell blødning (1,4% versus 1,0%; HR 1,42; 95% CI 1,11-1,83). Blødningsproblemet var dog beskedent i begge behand-

lingsarme. Der var ikke forskel i antallet af kombinerede vaskulære hændelser (13,1% i begge grupper).

Der er ikke vist effekt på forebyggelse af AMI med kombinationsbehandlingen ASA plus dipyridamol sammenlignet med ASA i monoterapi²³¹. ASA 50 mg dagligt vurderes at være utilstrækkelig hos patienter med iskæmisk hjertesygdom.

Anbefalinger:

Nedenstående anbefalinger gælder efter at patienten har fået ASA (150-300 mg) som loadingdosis

Clopidogrel 75 mg daglig anbefales ved iskæmisk apopleksi eller TCl (1A)

ASA 75 mg daglig + DP retard 200 mg 2 gange daglig anbefales ved iskæmisk apopleksi eller TCl (IA)

Hos patienter med iskæmisk apopleksi/TCl med storkarssygdom (præcerebrale eller intrakranielle stenoser) kan kombinationsbehandling med ASA og clopidogrel overvejes i en periode på 1-3 måneder (IIBC)

ASA 75 mg daglig anbefales ved iskæmisk apopleksi eller TCl (IA)

6.9.3.2. Kardio-embolisk apopleksi/TCl: nonvalvulær atrieflimren

6.9.3.2.1. Vitamin-K-antagonister

Vitamin-K-antagonister som sekundær profylakse efter apopleksi/TCl hos patienter med atrieflimren er undersøgt i et randomiseret studie, hvor 225 patienter blev randomiseret til vitamin-K-antagonist behandling og 214 patienter blev randomiseret til placebo. Hos 43 % af patienterne blev behandlingen startet indenfor 4 uger. Risikoen for apopleksi blev reduceret fra 12% per år til 4% per år med vitamin-K-antagonist behandling²⁵¹. Incidensen af alvorligere blødningskomplikationer er relativt lav (2,8%) i forhold til 0,7% pr. år hos patienter uden antikoagulationsbehandling²⁵¹⁻²⁵³.

6.9.3.2.2. Acetylsalicylsyre (ASA)

Effekten af ASA 300 mg daglig til patienter med TCl eller apopleksi og atrieflimren var i en undersøgelse ikke signifikant forskellig fra effekten af placebo, hvad angår vaskulære komplikationer eller ny apopleksi²⁵². I AVERROES studiet blev patienter der ikke kunne modtage behandling med vitamin-K-antagonister randomiseret til ASA eller apixaban. I subgruppen med tidligere apopleksi/TCl var den årlige risiko for apopleksi 8,3 % i gruppen behandlet med ASA og 2,4 % i gruppen behandlet med apixaban²⁵⁴.

6.9.3.2.3. Dabigatran

En femtedel af patienterne i RELY studiet havde tidligere apopleksi eller TCl. Randomisering kunne tidligst ske 15 dage efter apopleksi (6 måneder for svær apopleksi). Resultatet af subgruppeanalyse²⁵⁵ af patienter med tidligere apopleksi/TCl fremgår af Tabel 6.8.

Tabel 6.8. Subgruppeanalyse af patienter med tidligere apopleksi/TCI i RELY studiet.

Tidligere apopleksi/TCI			
	Dabigatran 110 mg	Dabigatran 150 mg	Warfarin
Antal patienter (% af totale antal)	1195 (19,9 %)	1233 (20,3 %)	1195 (19,8 %)
Apopleksi % per år RR*	2,23 0,89 (0,61-1,29)	1,91 0,76 (0,52-1,11)	2,53
Iskæmisk apopleksi eller ukendt type % per år RR*	2,19 1,26 (0,84-1,90)	1,75 1,00 (0,65-1,54)	1,75
Hæmorrhagisk apopleksi % per år RR*	0,08 0,11 (0,03-0,47)	0,20 0,27 (0,10-0,72)	0,77
Intrakranielle blødninger % per år RR*	0,25 0,20 (0,08-0,47)	0,53 0,41 (0,21-0,79)	1,28

RR* sammenlignet med warfarin

Der var ingen signifikant forskel i forekomsten af apopleksi mellem begge doser dabigatran og warfarin, men der ses som i hovedstudiet signifikant færre intrakranielle blødninger for begge doser af dabigatran sammenlignet med warfarin.

6.9.3.2.4. Rivaroxaban

I ROCKET-AF studiet havde 55% af patienterne tidligere apopleksi eller TCI. Randomisering kunne tidligst ske 15 dage efter apopleksi (svær apopleksi 3 måneder). Patienter med TCI kunne tidligst inkluderes efter 4 dage. Resultatet af subgruppeanalyse²⁵⁶ af patienter med tidligere apopleksi/TCI fremgår af Tabel 6.9.

Tabel 6.9. Subgruppeanalyse af patienter med tidligere apopleksi/TCI i ROCKET-AF studiet.

Tidligere apopleksi/TCI		
	Rivaroxaban	Warfarin
Antal patienter (% af totale antal)	3754 (52,6 %)	3714 (52,1 %)
Apopleksi % per år RR*	2,66 0,98 (0,79-1,21)	2,71
Iskæmisk apopleksi eller ukendt type % per år RR*	2,34 1,03 (0,82-1,30)	2,27
Hæmorrhagisk apopleksi % per år RR*	0,34 0,73 (0,42-1,26)	0,46
Intrakranielle blødninger % per år RR*	0,45 0,84 (0,50-1,41)	0,54

Der var ingen signifikant forskel i forekomsten af apopleksi mellem de to behandlingsgrupper. Blødningskomplikationer forekom hyppigere i subgruppen med tidligere apopleksi eller TCI, men der var ingen forskel imellem de to behandlingsgrupper.

6.9.3.2.5. Apixaban

Apixaban versus ASA

I AVERROES studiet indgik også patienter med tidligere apopleksi/TCI. Som det ses af tabel 6.10. har patienter med atrieflimren og tidligere apopleksi/TCI behandlet med ASA en høj årlig risiko for apopleksi på 8,3²⁵⁴.

Tabel 6.10. Subgruppeanalyse af patienter med tidligere apopleksi/TCI i AVERROES studiet.

Tidligere apopleksi/TCI		
	Apixaban	Aspirin
Antal patienter (% af totale antal)	390 (13,9 %)	374 (13,4 %)
Apopleksi % per år RR*	2,39 0,33 (0,16-1,67)	8,26
Iskæmisk apopleksi eller ukendt type % per år RR*	2,12 0,33 (0,15-0,69)	7,46
Hæmorrhagisk apopleksi % per år RR*	0,27 0,25 (0,03-2,25)	1,07
Intrakranielle blødninger % per år RR*	1,17 0,80 (0,22-2,99)	1,56

Intrakranielle blødninger forekom tillige med samme hyppighed i gruppen behandlet med apixaban som gruppen behandlet med ASA²⁵⁴.

Apixaban versus warfarin

Som i RELY studiet havde en femtedel af patienterne i ARISTOTLE studiet tidligere apopleksi eller TCI. Randomisering kunne tidligst ske 8 dage efter apopleksi/TCI¹⁸¹. I subgruppen med tidligere apopleksi eller TCI (Tabel 6.11.) var der færre tilfælde af apopleksi i gruppen behandlet med apixaban sammenlignet med gruppen behandlet warfarin og færre intrakranielle blødninger, som i den samlede studiepopulation¹⁸¹. Apixaban er endnu ikke registreret med indikationen atrieflimren.

Tabel 6.11. Subgruppeanalyse af patienter med tidligere apopleksi/TCI i ARISTOTLE studiet.

Tidligere apopleksi/TCI		
	Apixaban	Warfarin
Antal patienter (% af totale antal)	1748 (19,2 %)	1790 (19,7 %)
Apopleksi % per år RR*	2,26 0,71 (0,52-0,98)	3,17
Iskæmisk apopleksi eller ukendt type % per år RR*	1,92 0,86 (0,60-1,22)	2,23
Hæmorrhagisk apopleksi % per år RR*	0,40 0,40 (0,21-0,78)	1,00
Intrakranielle blødninger % per år RR*	0,55 0,37 (0,21-0,67)	1,49

Det optimale tidspunkt for initiering af oral antikoagulansbehandling efter apopleksi er ikke klart defineret. Tidlig initiering af behandlingen medfører risiko for symptomatisk hæmragisk transformation. Ved lakunære infarkter kan VKA-behandling påbegyndes indenfor 1 uge og ved større infarkter foreslås behandlingsstart udsat til 2. uge. Effekten af vitamin-K-antagonister indtræder først dage efter opstart, mens effekten af de nye orale antikoagulantia indtræder med det samme, og behandlingen med disse bør derfor formentlig først opstartes lidt senere end tilfældet for vitamin-K-antagonister. Det skal pointeres, at blødningsrisikoen i den subakutte fase ikke er undersøgt for de nye orale antikoagulantia.

Anbefalinger:

Antikoagulansbehandling med vitamin K-antagonister kan anbefales ved iskæmisk apopleksi eller TCI samt atrieflimren (IA)

Hos patienter som opstarter behandling med vitamin K-antagonister kan ASA behandling initieret i den akutte fase ophøre, når INR er i niveau (IIBC)

ASA behandling kan ikke anbefales ved iskæmisk apopleksi eller TCI og atrieflimren som længerevarende sekundær profylakse, med mindre der er kontraindikation mod antikoagulansbehandling (IB)

Dabigatran kan anbefales ved iskæmisk apopleksi eller TCI og atrieflimren (IB)

Rivaroxaban kan anbefales ved iskæmisk apopleksi eller TCI og atrieflimren (IB)

6.9.3.3. Kardio-embolisk apopleksi/TCI: Hjerterinsufficiens

Ved reduktion af venstre ventrikelfunktion (fx hos patienter med tidligere AMI) er der en øget tromboembolisk risiko på op til 4,5% årlig, højest ved lav udrykningsfraktion (EF <35%) og kliniske tegn på hjerterinsufficiens og formentlig også hos TCI-/apopleksipatienter. Antikoagulansbehandling anbefales som forebyggende behandling blandt disse patienter, men behandlingens effekt i forhold til ASA er ikke dokumenteret.

Antikoagulansbehandling med warfarin anbefales ved kardio-embolisk apopleksi på baggrund af reumatisk hjerteklapsygdom eller reduceret venstre ventrikel-funktion (EF ≤30-40%), fx efter AMI (IIBC).

6.9.4. Akut koronar syndrom, troponinforhøjelse og apopleksi
Akut koronar syndrom hos patient med tidligere apopleksi (ikke akut)
Behandles efter sædvanlige retningslinjer, idet dog tidligere apopleksi er kontraindikation for nogle trombocyt hæmmere som omtalt i afsnit 4.8. og 6.1.3.

Akut koronar syndrom hos patient med akut iskæmisk apopleksi
Behandlingen bør baseres på en individuel vurdering, hvor bl.a. sværhedsgraden af patientens apopleksi bør indgå.

STEMI og NSTEMI

Der tilrådes konservativ behandling med dobbeltpladehæmmerbehandling med ASA og clopidogrel, med mindre patienten har refraktær iskæmi (vedvarende bryst smerter) eller udvikler hjerterinsufficiens, hvor angiografi med henblik på interventionel behandling bør overvejes. Der tilrådes forsigtighed med heparinbehandling (både ufraktioneret og lavmolekylært heparin) i terapeutiske doser på grund af risiko for hæmragisk transformation af patientens cerebrale infarkt^{232;234}. Da der ikke foreligger data vedrørende de nye ADP-receptor blokkere, ticagrelor og prasugrel, ved akut apopleksi kan anvendelse af disse stoffer ikke anbefales.

Akut apopleksi og samtidig troponinforhøjelse og/eller ST-T-forandringer på EKG

I et systematisk review af 15 studier inkluderende 2901 patienter med akut apopleksi, fandtes troponinforhøjelse hos 18 % af patienterne²⁵⁷. Der er i de 15 studier anvendt forskellige testmetoder og grænseværdier. Nogle studier inkluderede patienter med tidligere hjertesygdom, hvor andre studier ekskluderede patienter med tidligere hjertesygdom. Troponinforhøjelse er forbundet med en øget mortalitet og et dårligere funktionsniveau efter apopleksi, også selvom der blev korrigeret for alder og sværhedsgrad af apopleksi²⁵⁷. Årsagen til troponinforhøjelse ved akut apopleksi er uafklaret. Der er flere muligheder: Patienterne kan forud for eller i forbindelse med deres apopleksi have haft et stumt AMI og evt. sekundært hertil atrieflimren. Troponinforhøjelse kan være sekundær til hjerterinsufficiens, nyreinsufficiens eller en øget sympaticusaktivitet ved apopleksi.

ST-segment forandringer på EKG ses også hyppigt ved akut apopleksi. I et dansk studie med 692 patienter med cerebrale infarkter fandtes ST-segment forandringer hos 32,5 %, hvilket var forbundet med en øget 3 måneders mortalitet²⁵⁸. I et andet dansk studie med 244 patienter uden kendt iskæmisk hjertesygdom fandtes der ST-segment forandringer mindst 1 ud af 5 dage hos 24 % af patienterne. I dette studie fandtes der kun tegn på AMI hos 3 % af patienterne²⁵⁹.

Det kan således konkluderes, at troponinforhøjelse og ST-segment forandringer ses hyppigt ved akut apopleksi uden at patienten har symptomer på AMI. Det er formentlig sjældent udtryk for AMI, men synes at være associeret med øget mortalitet. Der foreligger ingen internationale retningslinjer for, hvorledes problemet optimalt håndteres mht behandling med antitrombotika samt evt. interventionel diagnostik/behandling²⁶⁰.

6.10. Antikoagulansbehandling under graviditet

Antikoagulationsbehandling af gravide er forbundet med særlige problemstillinger både for den gravide og for fosteret. Der findes kun få prospektive studier, der tillader en vurdering af behandlingseffektivitet og komplikationsrisiko. Behandlingen indebærer, at der tages hensyn til forebyggelse og behandling af mulige komplikationer både hos den gravide og fosteret under graviditeten samt fødslen²⁶¹. Graviditet, og ikke mindst puerperiet, inducerer hyperkoagabilitet²⁶². Under graviditeten og postpartum er der derfor en øget risiko for tromboemboliske komplikationer. Der foreligger ikke randomiserede studier, hvor VKA-behandlingen sættes op mod heparinbehandling,

men observationelle studier tyder på, at behandlingerne er ligeværdige ved graviditet²⁶³⁻²⁶⁵. Da behandling med VKA under graviditet fra producentens side angives at være kontraindiceret i 1. trimester og i slutningen af 3. trimester, skal behandlingens fordele og ulemper omhyggeligt diskuteres med den gravide. Den øgede risiko ved fx heparinbehandling i 1. trimester pga. trombose og blødningstendensen skal forklares, og at denne risiko for den gravide også er en trussel for fosteret^{266;267}. Det er ligeledes vigtigt at antikoagulationsbehandlingen planlægges nøje i forhold til fødselstidspunkt – og måde. Langt de fleste gravide i antikoagulationsbehandling kan føde normalt. Det tilrådes, at behandling af gravide foregår på få afdelinger med særlig interesse for denne behandling.

Der foreligger endnu ingen undersøgelser, hvor de nyere orale direkte trombinhæmmere (fx. dabigatran) eller anti-Xa hæmmere (eks. rivaroxaban, apixaban) er anvendt til gravide eller ammende.

6.10.1. VKA behandling

Der er langt størst erfaring med warfarinbehandling under graviditet. Phenprocoumon er ikke specielt godt undersøgt, hvorfor nedenstående om VKA-behandling primært gælder warfarin.

Ved VKA behandling er der en risiko på mindre end 5 % for embryopati i form af nasal hypoplasie og chondrodystrofi ved administration i uge 6-12 og en ganske lille risiko for CNS abnormiteter uafhængig af behandlingstidspunktet under graviditeten²⁶⁷⁻²⁷⁰. Ved VKA-behandling frem til fødselstidspunktet synes der ikke, som tidligere antaget, at være en øget risiko for dødfødsel eller perinatal mortalitet^{269;271-273}, men behandlingen bør konverteres til heparinbehandling forud for fødselen pga. øget blødningstendens hos fosteret. Indtræder fødslen uventet, skal forløsningen foregå ved sectio. Risikoen for føtale komplikationer er dosisafhængig: Patienter hvis warfarindosis holdes 5 mg dgl. kan fortsætte VKA-behandlingen gennem hele svangerskabet og forløses ved sectio i 38. uge^{271;272}.

Evt. kan der konverteres til heparinbehandling i 36. uge.

Man skal have følgende i mente mht. warfarin:

- Passerer placenta
- Risiko for abort, præmaturitet, embryopati og CNS-blødninger hos fosteret
- Warfarin embryopati i 6. – 12. gestationsuge, specielt ved doser > 5 mg/døgn
- Dosisbehov som udenfor graviditet

6.10.2. Heparin

Ufraktioneret heparin (UFH):

UFH passerer ikke placenta, og behandling med UFH øger derfor ikke blødningsrisikoen hos fosteret. Retroplacentale blødning kan forekomme, og derved kan abortrisikoen øges. Ved længerevarende behandling med UFH (> én måned) er der, for den gravide, en øget tendens til osteoporose og spontane frakturer i vertebrae²⁷⁴. UFH monitoreres ved APTT målinger, niveau 2-3 x kontrol værdi, 6 timer efter indgift.

Man skal være opmærksom på, at UFH:

- Passerer ikke placenta, men yder mindre effektiv maternal beskyttelse.

- Øget risiko for abort.
- Bør ikke anvendes ved høj tromboembolisk risiko, fx mekanisk klapprotese.
- Subkutan heparin medfører risiko for trombocytopeni og osteoporose (overvej D-vitamin og calcium tilskud).

Lavmolekylært heparin (LMH):

LMH er lige så effektivt og sikkert som UFH både ved initiering af antikoagulationsbehandlingen og i forbindelse med pauseringer i forbindelse med operative indgreb^{275;276}. LMH dosis gives i vægtbaserede terapeutiske doser x 2 dgl. s.c. Monitorering kan foregå ved måling af anti-Xa aktivitet 4 timer efter injektion med et niveau på 1,0 – 1,2 enh./mL. Dog er rutine monitorering af anti-Xa ikke indikeret, målingen er besværlig, dyr og formentlig ikke korrekt. For monitorering af UFH er der også begrænsninger, idet der under graviditeten sker en stigning i de heparin-bindende proteiner, FVIII og fibrinogen. Derfor vil anvendelsen af APTT-niveau, som korresponderer med det terapeutiske niveau hos ikke-gravide, medføre en højere dosering hos den gravide^{277;278}.

I henhold til de nye ACCP guidelines er LMH at foretrække fremfor UFH pga. lavere risiko for blødning ante- og postpartum, lavere risiko for HIT, osteoporose samt allergiske hudreaktioner²⁷⁹.

Man skal være opmærksom på, at LMH:

- Formentlig er et godt alternativ til UFH.
- Ikke dokumentation for sikkerhed/effekt hos gravide med mekaniske klapper.

Ved antikoagulationsbehandling af klappatienter er de fleste komplikationer for moderen beskrevet i forbindelse med heparinbehandling i forhold til VKA^{261;269}.

6.10.3. Kvinder med artificielle hjerteklapper (mekaniske)

Ved udebleven menstruation skal patienten straks (inden en uge efter forventet menstruation) have foretaget en graviditetstest. Ved konstateret graviditet indlægges patienten ofte.

6.10.3.1. Behandling med VKA

Antikoagulationsbehandling med VKA skal ikke seponeres forud for graviditeten, da langvarig behandling med UFH (> én måned) i de nødvendige doser indebærer en øget risiko for osteoporoseudvikling og spontane frakturer (rekommendationsklasse IIaB).

6.10.3.2. Heparinbehandling

VKA behandling seponeres, og der iværksættes samtidig behandling med LMH i vægtbaserede doser x 2 dgl.

6.10.3.3. Kombinationsbehandling

Ved behandling af patienter i høj risikogruppe (med ældre klapyper) bør supplerende ASA overvejes^{267;270-273}. ASA behandlingen fortsættes under fødslen.

Initialt behandles som under heparinbehandling med genoptagelse af VKA-behandlingen i 13. graviditetsuge under tæt INR-kontrol.

Heparin må først seponeres, når INR har ligget i terapeutisk niveau i mindst to døgn. I 36. graviditetsuge seponeres VKA-behandlingen samtidig med, at der atter iværksættes behandling med heparin. Behandlingen med heparin fortsætter indtil fødslen, og et døgn efter fødslen skiftes til VKA, idet heparinbehandlingen først må seponeres, når INR har været i terapeutisk niveau i to døgn.

6.10.4. Fødsel

Fødslen skal foregå på et landdelscenter:

Såfremt fødslen indtræder på et tidspunkt, hvor den gravide stadig er i behandling med VKA, seponeres denne behandling, og der foretages sectio for at minimere blødningsrisikoen hos barnet. VKA-behandlingen genoptages så hurtigt som muligt efter partus, og den gravide heparinbehandles i den mellemliggende periode. I tilfælde af antikoagulationsbehandling med VKA frem til selve fødselstidspunktet gives den nyfødte som vanligt K-vitamin umiddelbart efter fødselen. Ved vaginal fødsel pauseres med heparin når fødslen går i gang og den genoptages 6-12 timer efter partus. VKA-behandlingen påbegyndes atter et døgn efter fødslen, men heparinbehandling må først seponeres efter at INR har været i terapeutisk niveau i to døgn.

Forslag til praktisk gennemførelse af behandlingen ved graviditet:

Strategien for behandling og fødsel bør planlægges af landscenteret. Fødslen bør også ske på landscenter. Der er ingen international konsensus med hensyn til antikoagulationsbehandling under graviditet, men følgende anbefales under primær hensyntagen til:

- 1) Tromboembolirisiko og blødningsrisiko hos den gravide kvinde.
- 2) Embryopati- og blødningsrisiko hos fosteret.
- 3) Mater's ønske efter orientering om fordele/ulemper ved de forskellige regimer.

Anbefalinger:

Ved meget **høj tromboembolirisiko** hvor sikkerhed og effekt af LMH og UFH betvivles (fx ved mekaniske mitralklapproteser).

- Warfarin fortsættes til 36. gestationsuge.
- Herefter UFH eller LMH i terapeutiske doser givet s.c. x 2 dgl.
- Pauseres ved aktiv fødsel – veer eller vandafgang.
- Ved igangsættelse eller sectio gives kun første heparin dosis dagen før.
- Hvis fødselsvarighed over 1 døgn gives LMH i profylaktisk dosis.
- Heparin og warfarin genoptages postpartum efter aftale ml. obstetrik og kardiolog.
- Heparin seponeres, når INR har været i niveau i minimum 2 døgn.

Ved **moderat tromboembolirisiko** (fx ved mekaniske aortaklapper)

- I 1. trimester gives UFH eller LMH i vægtbaserede doser s.c. x 2
- Gennem 2. trimester og frem til 36. gestationsuge gives warfarin.
- Herefter UFH eller LMH i terapeutiske doser s.c. x 2.
- Pauseres ved aktiv fødsel – veer eller vandafgang.
- Ved igangsættelse eller sectio gives kun første heparin dosis dagen før.
- Hvis fødselsvarighed over 1 døgn gives LMH i profylaktisk dosis.

- Heparin og warfarin genoptages 12 timer postpartum eller ved blødningskontrol.
- Heparin seponeres når INR har været i niveau i minimum 2 døgn. Ved **lav tromboembolirisiko** (fx AFLI)
- UFH eller LMH i terapeutiske doser s.c. x 2 gennem hele graviditeten
- Pauseres ved aktiv fødsel – veer eller vandafgang.
- Ved igangsættelse eller sectio gives kun første heparin dosis dagen før.
- Hvis fødselsvarighed over 1 døgn gives LMH i profylaktisk dosis.
- Heparin og warfarin genoptages 6-12 timer postpartum eller ved blødningskontrol.
- Heparin seponeres når INR har været i niveau i minimum 2 døgn.

I udvalgte tilfælde kan det, oftest af hensyn til den gravides hjertesygdom, være hensigtsmæssigt at undgå konvertering fra peroral antikoagulationsbehandling til heparin i uge 36. I disse tilfælde anbefales elektivt sectio i uge 36, således at warfarinbehandlingen genoptages 12 timer postpartum eller ved blødningskontrol. I disse tilfælde skal alle fødsler foregå på et landsdelscenter.

6.10.5. Amning

VKA-behandling med warfarin kontraindicerer ikke amning. Warfarin har ikke kunne påvises i modermælken hos den warfarinbehandlede ammende kvinde, ligesom en antikoagulant aktivitet af warfarin ikke har kunnet påvises hos det ammende nyfødte barn²⁸⁰. UFH går ligeledes ikke over i modermælken og kan anvendes af den ammende kvinde²⁸¹. Phenprocoumonbehandling, direkte trombin og Xa-hæmmere er ikke undersøgt i denne situation. Anvendelse af ASA under amning antages at være sikkert²⁸².

6.10.6. Behandling og forebyggelse af venøs tromboemboli hos gravide

Nylige resultater fra en meta-analyse har vist, at 2/3 af DVT-tilfældene debuterer antepartum og er ligeligt fordelt over alle tre trimestre. I modsætning til dette forekommer LE oftest postpartum (4-6 uger efter fødslen)²⁸³.

VTE behandles med LMH i vægtbaserede doser. Behandlingen fortsætter indtil fødslen og efter partus konverteres til VKA-behandling, således at der gives behandling i mindst 6 uger efter partus dog altid efter vurderingen af risikofaktorer og i mindst 3 mdr.

Administration af LMH i forbindelse med fødslen:

I forbindelse med fødslen anbefales det, at LMH pauseres 24 timer før igangsættelse af fødslen eller planlagt sectio, hvis man anvender en LMH dosis, der administreres to gange dagligt, eller at LMH dosis reduceres med 50% morgenen før den planlagte igangsættelse/forløsning ved administration af LMH én gang dagligt. Ved spontan fødsel under LMH behandling kan anlæggelse af neuroaxial blokade vanskeliggøres i forhold til tidsvindue for anlæggelse i forhold til administration af LMH (se PRAB rapport; www.DSTH.dk).

I forhold til forebyggelse af DVT og LE hos gravide med **tidligere VTE** anbefales²⁷⁹ det at:

- Gravide med tidligere VTE tilbydes postpartum profylakse i 6 uger med LMH i profylaksedoser.
- Gravide med moderat til høj risiko for recediv VTE (idopatisk VTE, graviditet eller østrogenrelateret VTE eller multiple tidligere uprovokerede VTE) tilbydes ante- og postpartum profylakse med profylaktiske doser af LMH.

I forhold til forebyggelse af DVT og LE hos gravide som **ikke tidligere har haft VTE** anbefales²⁷⁹ det at:

- Gravide som ikke tidligere har haft VTE men som er homozygote for faktor V Leiden eller protrombin 20210A mutationen og har en familiær disposition tilbydes antepartum profylakse og postpartum profylakse i 6 uger med profylaktiske doser LMH.
- Uden familiær disposition anbefales at man skærper den kliniske opmærksomhed antepartum og tilbyder profylakse postpartum i 6 uger med profylaktiske doser af LMH.
- Gravide som ikke har haft VTE men som har alle andre former for trombofili end homozygoti for faktor V Leiden og protrombinmutation samt en familiær disposition for trombose, tilbydes postpartum profylakse i 6 uger med profylaktiske doser LMH.
- Uden familiær disposition anbefales det at man skærper den kliniske opmærksomhed ante- og postpartum, men ikke rutinemæssigt anvender LMH profylakse.

6.11. Antitrombotisk profylakse ved og efter hjertekirurgi

Patienter, der opereres for hjertesygdomme, skal i almindelighed følge retningslinjerne for hjertepatienter som angivet tidligere. Der bliver dog ofte tale om at modificere antikoagulationsbehandlingen samt iværksætte ny antitrombotisk behandling efter operationen. Specielle forhold gør sig gældende hos to kategorier af hjertekirurgiske patienter (revaskularisering (CABG) og hjerteklappatienter).

6.11.1. Revaskularisering af myokardiet

Generelt:

Den kirurgiske revaskulariseringsteknik består i overvejende grad af bypass-graftning med direkte anastomose til koronarkarrene. Som graftmateriale anvendes arterielle grafter i form af stilkede arteriae mammae, frie arteriae mammae eller frie arteriae radiales. Andre arterier kan også anvendes som fx arteria gastroepiploica. Herudover anvendes stadig hyppigt venegrafter, der hovedsagelig høstes fra underekstremiteterne. Venegrafter er mere trombogene end arterielle grafter peroperativt, hvilket skyldes at endotelet efter høstningen tabes og blodlægger en trombogen overflade. Proceduren foretages med eller uden anvendelse af hjerte-lungemaskine.

Postoperativ behandling:

ASA:

Talrige undersøgelser har vist, at ASA signifikant nedsætter risikoen for grafftillukning²⁸⁴. Der er ikke signifikant forskel på ASA, VKA-behandling eller ASA i kombination med dipyridamol mht. graftpatency²⁸⁵⁻²⁸⁷. ASA-behandling skal senest startes indenfor 24 timer postoperativt, og formentligt optimalt indenfor de første 6 timer²⁸⁸. Behandling i længere end et år øger ikke graftpatency²⁸⁴⁻²⁸⁷, men skal

gives pga. grundsygdommen (aterosklerose). Normal dosis er 75 mg dgl. Der er ikke påvist øget effekt af højere dosering²⁸⁴.

Clopidogrel:

Clopidogrel er også effektivt, men har ingen fordele, udover at det kan gives til patienter, som er intolerante over for ASA²⁸⁹. Patienter som gennemgår kirurgisk revaskularisering, og som har en koronarstent, skal fortsætte med clopidogrel efter vanlige retningslinier. Behandlingen kan evt. ophøre, hvis patienten er graftet til det kar, hvor stenten er placeret²⁸⁸, men det må bero på en individuel vurdering under hensyntagen til, om patienten er at betragte som havende UAP/NSTEMI/STEMI samt risikoen for blødning.

LMH:

Der foreligger ikke studier, der belyser dosis, og om der skal gives LMH postoperativt til bypass patienter. Det anbefales dog at give LMH til disse patienter, da deres risiko for DVT/LE er sammenlignelig med alm. kirurgiske patienter²⁸⁸. Man skal dog huske på, at patienterne har været på hjerte-lungemaskine med deraf følgende påvirkning af deres koagulationssystem. Der kan således på denne baggrund argumenteres for LMH i profylaktiske doser givet en gang dagligt (fx dalteparin 5000 enh x 1 dgl.), men konsensus er generelt LMH i profylaktiske doser givet to gange dagligt (fx dalteparin 5000 enh x 2 dgl.), da FRISC-II studiet ikke viste en større risiko for blødning under/efter CABG operation hos patienter, der fik LMH i høj profylaktisk dosering²⁹⁰.

Patienter med UAP/NSTEMI/STEMI, som er sat i ADP-receptorblokker (clopidogrel/ticagrelor/prasugrel) og ASA behandling præoperativt, og som skal gennemgå en CABG operation (akut/semia-kut), kan fortsætte med behandlingen indtil operationen, men med en øget risiko for blødning. Pausering af ASA og ADP-receptor blokker afhænger af en vurdering af risikoen for trombose på den ene side og risikoen for blødning på den anden side. Behandling med ASA fortsættes hos disse patienter, men hos stabile patienter, hvor operation kan udskydes, anbefales pause med clopidogrel og ticagrelor i 5 dage og prasugrel i 7 dage forud for CABG. Patienter bør postoperativt ud over ASA livslangt behandles med ADP-receptorblokker i 12 måneder^{291;292}. I et substudie til PLATO studiet¹² blev der fundet en signifikant risikoreduktion (i et kombineret endepunkt af kardiovaskulær død, AMI og apopleksi) samt en reduceret mortalitet hos CABG patienter ved anvendelse af ticagrelor sammenlignet med anvendelse af clopidogrel⁷⁹.

Anbefalinger:

ASA påbegyndes tidligst muligt, og helst senest 6 timer postoperativt og fortsættes livslangt (IA).

Ved UAP/NSTEMI/STEMI suppleres med clopidogrel 75 mg x 1 dgl. i 12 måneder, ticagrelor 90 mg x 2 eller prasugrel 10 mg x 1 dgl. i 12 måneder (IA).

Ved ASA-intolerans gives en ADP-receptorblokker livslangt (IA).

I de fem første postoperative døgn efter operation gives til alle patienter LMH i profylaktiske doser (fx dalteparin 5000 enh s.c.) x 2 dgl., alternativt x 1 dgl. (IIBB).

Præoperativ pausering af trombocythæmmere:

Pausering af ASA og ADP-receptorblokker afhænger af en vurdering af risikoen for trombose på den ene side og risikoen for blødning på den anden. Hvis de kan pauseres, gælder:

- ASA, clopidogrel og ticagrelor: 5 dages pause
- Prasugrel: 7 dages pause

6.11.2. Operationer for klaplidelser

Operationer for klaplidelser omfatter dels plastik på det bestående klapparat med bibeholdelse af de oprindelige strukturer, evt. med indsættelse af understøttende materiale, bibeholdelse af det subvalvulære apparat (fx ved mitralklappen) eller total fjernelse af klappen med indsættelse af en kunstig klap, enten en biologisk eller en mekanisk. Den biologiske klap består af fleksible flige af væv fra kalve eller svin (xenograft), der kan være fikserede til et stativ (stentet) eller fikseret til en form for rørprotese (ustentet). Pulmonalklappen kan evt. transponeres til aortaposition (autograft) (Ross procedure), eller det kan dreje sig om en homograft fra en anden person. I den mekaniske klap er fligene stive; materialet består af kulforstærkede kunststoffer²⁶⁷. En anden mulighed er en stentklap, som enten kan indføres transfemoralt eller transapikalt²⁹³. Denne er dog konstruktionsmæssigt at betragte som en biologisk hjerteklap.

6.11.2.1. Mekaniske klapprotoser

I Danmark forekommer generelt kun to forskellige typer af kunstige hjerteklapper:

- 1) Tofligede proteser (fx St. Jude, ATS og CarboMedic)
- 2) Enkelt vipeskive-protese (fx Medtronic Hall)

I klinisk brug synes der ikke at være forskel i komplikationsraten mellem de to klaptyper²⁹⁴. Såvel tofligede som enkelt vipeskive-proteser har været forsøgt anvendt uden antitrombotisk behandling i aortaposition med en meget høj forekomst af tromboemboliske komplikationer til følge²⁹⁵. Der foreligger adskillige randomiserede og retrospektive undersøgelser af INR niveaue. INR 2,0–3,0 har vist sig at give adækvat profylakse mod tromboemboliske komplikationer med en samtidig ringe risiko for blødningskomplikationer for klapprotoser i aortaposition. Ved substituering af mitralklappen er det optimale niveau 2,5–3,5^{16;296;297}.

Kombinationsterapi med trombocytfnktionshæmmer (ASA) er undersøgt i flere randomiserede undersøgelser og har vist sig at nedsætte den vaskulære mortalitet samt tromboembolier uden en samtidig signifikant øget risiko for livstruende blødninger, gældende både for klapprotoser i aorta- og mitralposition^{288;298-303}. ACCP anbefaler ASA til patienter med en øget risiko for tromboemboli (fx AFLI, hyperkoagulabel tilstand, lav EF samt atherosklerose), og ACC-AHA anbefaler ASA til alle patienter med mekaniske hjerteklapper³⁰³. Der er evidens for supplerende ASA til patienter med mekanisk mitralklap samt aortaklappatienter med en øget risiko for tromboemboli³⁰³. Hos patienter med mekanisk aortaklap uden risikofaktorer skal fordelene ved ASA vurderes i forhold til patientens risiko for blødning inden ASA behandling iværksættes.

Styring af VKA behandling er vist at være af stor betydning mht. reduktion af morbiditet og mortalitet, specielt for patienter med mekaniske hjerteklapper. Således er der en signifikant risikoreduktion hos patienter, der foretager selvstyring eller selvtesting⁴⁸. Selvstyring giver generelt bedre resultater end selvtesting⁴⁸.

6.11.2.2. Biologiske klapprotoser

Den største risiko ved biologiske hjerteklapper ligger i den umiddelbare postoperative periode og skyldes, at de stentedde klapper indeholder trombogene overflader, der skal endotelialiseres³⁰⁴. Tidligere har man på den baggrund anbefalet 3 mdr. VKA behandling, men der er ringe dokumentation for dette²⁸⁸. Samtidigt er risikoen for komplikationer med VKA behandling langt størst de først 3 mdr. af VKA behandling (formentlig pga. hyppige fluktuationer i INR ved starten af behandlingen). Der kan derfor ikke anbefales VKA behandling, medmindre patienten har andre indikationer herfor, fx AFLI^{288;305;306}.

6.11.2.3. Klappplastikker

Kan udføres på alle klapperne, dog hyppigst mitral- og tricuspidalklappen. Der foreligger ingen sikker dokumentation eller undersøgelse af tromboemboliske komplikationer efter klappplastikoperationer udover langtidsobservationer. Der må derfor ekstrapoleres ud fra erfaringer med biologiske klapprotoser.

6.11.2.4. Stentklapper (transfemorale og transapikale):

Der foreligger ikke studier, som har sammenlignet forskellige former for trombocythæmmende og antikoagulationsbehandling. Patienter som får indsat en stentklap er generelt patienter med en høj komorbiditet²⁹³. De har en høj risiko for tromboemboliske komplikationer, både per- og postoperativt, således at risikoen for apopleksi er 1.5 – 10 % de første 30 dage postoperativt^{307;308}. Der foreligger ingen sikker evidens for den optimale antitrombotiske behandling af disse patienter.

6.11.2.5. Postoperativ brug af heparin

Mekaniske hjerteklapper:

Det er mange steder praksis at anvende LMH i terapeutiske / høje profylaktiske doser umiddelbart efter afsluttet operation og frem til et passende INR-niveau er nået²⁶⁶. En sådan praksis er teoretisk begrundet og velindiceret, selvom der ikke er solid videnskabelig dokumentation herfor.

Biologiske hjerteklapper/andre klaptyper:

Der gælder samme argumentation som anført ovenfor under LMH til CABG opererede patienter. Hos patienter der ikke skal i VKA-behandling, bør man give LMH, da risikoen for DVT/LE er sammenlignelig med almindelige kirurgiske patienter²⁸⁸. I de fem første postoperative døgn (behandlingen fortsættes, hvis patienten ikke er mobiliseret) gives til alle patienter LMH i profylaktiske doser (fx dalteparin 5000 enh s.c.) x 2 daglig.

6.11.3. Atrieflimren efter hjertekirurgi

Ved AFLI skal der iværksættes behandling med VKA, såfremt arytmi-en ikke kan konverteres indenfor 48 timer. Hvis patienten konverteres til sinusrytme indenfor 48 timer, kan VKA behandling undlades.

6.11.4. Operation for AFLI:

Der er flere forskellige operationsmetoder/typer for AFLI (Cox-Maze, mini Maze etc., skopisk Maze +/- fjernelse af venstre aurikel) med forskellige resultater mht. postoperativ recidivrisiko samt risikoen for sene tromboemboliske komplikationer. Der er en ikke ubetydelig risiko for recidiv af AFLI. Selv efter Cox-Maze III operationen er risikoen for recidiv på ca. 16 % efter ca. 1 år³⁰⁹, og 10 % af patienterne vil indenfor ca. 2 år få en apopleksi, hvis ikke de er i VKA-behandling³¹⁰. Der forligger ingen randomiserede studier indenfor området. Anbefalingen er, at patienten følges livslangt. Antikoagulationsbehandlingen skal fortsættes, formentligt livslangt. Behandlingen kan evt. seponeres hos patienter med lav CHA2DS2-VASc score, når der med sikkerhed ikke er AFLI, fx bedømt med minimum 7 dages kontinuerlig EKG monitorering.

Anbefalinger:

Mekaniske klapper:

Alle patienter med mekaniske hjerteklapper bør antikoaguleres livslangt med VKA (IA). VKA bør kombineres med ASA 75 dgl. hos alle med mekanisk mitralklap samt hos patienter med mekanisk aortaklap og en øget risiko for tromboemboli (IB). Hos patienter med mekanisk aortaklap uden risikofaktorer må fordele for ASA vurderes i forhold til risikoen for blødning hos den enkelte patient (IB)

Moderne klapper antikoaguleres med VKA til nedenstående INR-niveau (IIaB):

Aortaposition: 2,0 – 3,0

Mitralposition: 2,5 – 3,5

Patienter med mekaniske hjerteklapper bør som standard have deres VKA behandling foretaget som selvstyret VKA behandling, og hvis det ikke er muligt, da selvtestet VKA behandling (IA).

Biologiske klapper:

Anbefalingen er ASA 75 *1 dgl. i 3 mdr., livslangt hvis patienten har indikation for ASA i øvrigt (IIaB).

Elanroot, homografter mv.: ASA 75 mg dgl. i 3 mdr., livslangt hvis patienten har indikation for ASA i øvrigt (IIbC).

Patienter med AFLI skal fortsætte med VKA eller anden antikoagulationsbehandling livslangt (IA)

Klapplastikker:

Anbefalingen er ASA 75 mg dgl. i 3 mdr., livslangt hvis patienten har indikation for ASA i øvrigt (IIbB).

Stentklapper:

Anbefalingen er livslang ASA 75 mg x 1 og 12 mdr. med clopidogrel 75 mg dgl (IIbC).

Som alternativ til clopidogrel behandling kan anvendes prasugrel 10 mg dgl (initialdosis 60 mg) eller ticagrelor 90 mg x 2 dgl (initialdosis 180 mg) (IIbC).

6.12. Kombinationsbehandling

Der er en række kliniske situationer, hvor kombinationsbehandling med antitrombotika er indiceret eller kan overvejes. I forhold til introduktion af nye trombocytæmmere og antikoagulantia kan opstå situationer, hvor kombinationsbehandling findes indiceret eller overvejes, men hvor kliniske data er mangelfulde eller helt mangler.

Tilstande hvor fast kombinationsbehandling anbefales:

Akutte koronare syndromer (AKS)

Kombinationen ASA og ADP-receptor blokker uafhængig af anvendt behandlingsstrategi indiceret i 12 måneder

Perkutan koronar intervention (PCI) hos patient med stabil angina pectoris

Kombinationen ASA og clopidogrel indiceret med behandlingsvarighed for clopidogrel afhængig af anvendt stenttype

Apopleksi

Kombinationen ASA plus dipyridamol anbefales anvendt som

langtidsbehandling hos patienter med apopleksi

Kombinationen ASA plus clopidogrel anbefales anvendt i op til 3 måneder hos subgruppe af patienter med apopleksi

Mekaniske hjerteklapprotoser

Kombinationen VKA plus ASA anbefales i nogle tilfælde.

Tilstande hvor fast kombinationsbehandling overvejes:

1. Tromboemboliske komplikationer under en igangværende antitrombotisk behandling

Baggrund: Det er vigtigt ved tromboemboliske komplikationer under pågående antitrombotisk behandling at vurdere compliance med hensyn til indtagelse af tabletter³¹¹ og kvalitet af VKA behandlingen (INR-niveau), hvis patienten er i behandling hermed. Endvidere undersøges grundigt for årsagen til den tromboemboliske komplikation, der hos den antikoagulerede patient med AFLI evt. kan være fremkaldt af aterosklerotisk sygdom. Herefter kan fastlægges en rationel behandlingsstrategi med baggrund i indikationen for VKA behandling og indikation for supplerende behandling for en mulig atherotrombotisk komplikation. Omvendt kan en patient i behandling med trombocytæmmer tænkes at udvikle apopleksi/TCI på baggrund af en asymptomatisk og endnu ikke erkendt (paroxysmal) AFLI. Væsentlig for valg af behandlingsstrategi er, at der ved AFLI ikke har kunnet påvises en øget effektivitet som apopleksiforebyggelse at kombinere ASA plus VKA eller trombinhæmmeren ximalagatran i forhold til AK-behandling alene³¹² men derimod en markant øget blødningsrisiko.

Anbefaling: Således overvejes hos patienten med god compliance

- Ved antikoagulationsbehandling: at undlade tillæg af ASA til en igangværende antikoagulationsbehandling, som anbefales intensivt.
- Ved behandling med trombocytæmmer: at skifte til anden og

mere effektiv trombocythæmmer alternativt dual trombocythæmmende behandling.

2. Atrieflimren og akut koronart syndrom (AKS) og/eller perkutan koronar intervention (PCI):

Baggrund: Den optimale antitrombotiske behandling til AFLI patienter, som udvikler AKS eller undergår PCI er behæftet med usikkerhed. Hos AFLI patienter er antikoagulansbehandling mere effektiv end trombocythæmmende behandling til beskyttelse mod tromboemboliske komplikationer. Omvendt giver 2-stofs trombocythæmmende behandling (ASA og ADP-receptor blokker) den mest effektive beskyttelse mod koronare hændelser efter AKS og/eller PCI. Derfor har AFLI patienter, som indlægges med AKS eller undergår PCI, ofte indikation for længerevarende antitrombotisk kombinationsbehandling med ASA, ADP-receptor blokker og antikoagulansbehandling (3-stofsterapi/triple terapi). Den kliniske gevinst ved 3-stofsterapi er dog ukendt, og flere studier har påvist en markant forøget blødningsrisiko^{3,14,32}. Blødningsrisikoen antages størst ved længerevarende behandling og i internationale konsensusrapporter anbefales 3-stofsterapi i en tidsbegrænset periode.

Anbefaling: Nedenstående tekst og tabel angiver et uddrag fra aktuelle anbefalinger fra ESC konsensusrapport om antitrombotisk behandling til AFLI patienter efter AKS og/eller PCI (Tabel 6.12).

Tabel 6.12. ESC konsensus anbefalinger vedrørende behandling af AFLI efter AKS og/eller PCI. Bemærk at tabellen kun gælder for clopidogrel og ikke de øvrige ADP-receptor blokkerende stoffer.

Blødningsrisiko	Klinik	Stenttype	Antitrombotisk regime
Lav eller intermedie, HAS-BLED score 0-2	Elektiv	BMS	1 måned: 3-stofsterapi: AK + Clopidogrel + ASA Livslang: AK-behandling som monoterapi
	Elektiv	DES	3-6 måneder: 3-stofsterapi: AK + Clopidogrel + ASA Op til 12 måneder: 2-stofsterapi: AK + Clopidogrel 4 AK-behandling som monoterapi
	AKS	BMS/DES	6 måneder: 3-stofsterapi: AK + Clopidogrel + ASA Op til 12 måneder: 2-stofsterapi: AK + Clopidogrel Livslang: AK-behandling som monoterapi
Høj, HAS-BLED score ≥3	Elektiv	BMS	2-4 uger: 3-stofsterapi: AK + Clopidogrel + ASA Livslang: AK-behandling som monoterapi
	AKS	BMS	4 uger: 3-stofsterapi: AK + Clopidogrel + ASA Op til 12 måneder: 2-stofsterapi: AK + Clopidogrel Livslang: AK-behandling som monoterapi
	AKS	DES	3-6 måneder: 3-stofsterapi: AK + Clopidogrel + ASA Op til 12 måneder: 2-stofsterapi: AK + Clopidogrel Livslang: AK-behandling som monoterapi

AK: antikoagulansbehandling; BMS: Bare-metal stent; DES: Drug-eluting stent

• Elektiv PCI ved stabil iskæmisk hjertesygdom:

Drug-eluting stent (DES) implantation bør undlades og kun bruges i situationer, hvor en signifikant gevinst kan forventes i forhold til bare-metal stent (BMS) implantation.
3-stofsterapi i mindst 4 uger ved BMS og i 3-6 måneder ved DES.

2-stofsterapi med antikoagulansbehandling og ADP-receptor blokker (alternativt ASA og protonpumpeinhibitor (PPI) afhængig af den individuelle risiko for trombose og blødning) efterfølgende i op til 12 måneder efter PCI (IIaC).

• Ustabil angina pectoris og NSTEMI

DES implantation bør undlades og kun bruges i situationer, hvor en signifikant gevinst kan forventes i forhold til BMS implantation. 3-stofsterapi i 3 – 6 måneder, evt. længere hos patienter med lav blødningsrisiko.

2-stofsterapi med antikoagulansbehandling og ADP-receptor blokker (alternativt ASA og PPI) efterfølgende i op til 12 måneder hos patienter med høj trombose risiko (Høj GRACE eller TIME score); dokumentationsniveau (IIa C).

• STEMI med primær PCI

DES implantation bør undlades og kun bruges i situationer, hvor en signifikant gevinst kan forventes i forhold til BMS implantation. 3-stofsterapi i 3 – 6 måneder, evt. længere hos patienter med lav blødningsrisiko.

2-stofsterapi med antikoagulansbehandling og ADP-receptor blokker (alternativt ASA og PPI) efterfølgende i op til 12 måneder efter primær PCI, dokumentationsniveau (IIa C).

• Patienter med høj blødningsrisiko (HAS-BLED ≥ 3)

DES implantation bør undlades og kun bruges i situationer, hvor en signifikant gevinst kan forventes i forhold til BMS implantation. 3-stofsterapi anbefales ved BMS af kort varighed i 2-4 uger, efterfulgt af antikoagulansbehandling som monoterapi.

Efter DES anbefales 3-stofsterapi i 3 - 6 måneder, afhængig af stent type, efterfulgt af antikoagulansbehandling som monoterapi.
Hos selekterede patienter med høj trombose risiko (Høj GRACE eller TIME score) kan 2-stofsterapi med antikoagulansbehandling og ADP-receptor blokker overvejes at fortsætte i op til 12 måneder på trods af en forhøjet blødningsrisiko ved kombinationsbehandling; dokumentationsniveau (IIa C).

• Monitorering af antikoagulansbehandlingen

Under pågående antitrombotisk kombinationsterapi anbefales stram styring af VKA-behandlingen (INR 2,0-2,5 ved VKA og regelmæssig kontrol af væsketal ved dabigatran); dokumentationsniveau (IIb C).

• AFLI og stabil vaskulær sygdom:

Hos patienter med AFLI og stabil iskæmisk hjertesygdom (mindst 12 måneder post-AKS) og/eller anden aterosklerotisk karsygdom anbefales ikke kombination af antikoagulansbehandling og trombocythæmmende behandling. Antikoagulansbehandling som monoterapi anbefales (IIb C).

3. Tilstande med anden indikation for antikoagulansbehandling end AFLI og AKS og/eller PCI:

Anbefaling:

- Antitrombotisk kombinationsbehandling anbefales efter samme retningslinier som hos patienter med AFLI med indikation for antikoagulansbehandling.
- Monitorering af antikoagulansbehandling med VKA: Under pågående antitrombotisk kombinationsterapi anbefales stram styring af VKA-behandlingen (INR niveau 2.0-2.5) (IIb C).

4. Patienter i fast antikoagulansbehandling, som udvikler apopleksi/TCI

Anbefaling:

- Ved akut apopleksi eller TCI på aterosklerotisk basis og samtidig indikation for antikoagulansbehandling anvendes ASA eller clopidogrel, såfremt patienten har manifest aterosklerotisk sygdom i flere kargebeter (IIbC). Dipyridamolbehandling undlades.

5. Patienter i fast behandling med trombocythæmmer, som får indikation for antikoagulansbehandling

Baggrund: Kombination af ASA og VKA i forhold til VKA alene ved stabil koronaraterosklerose øger ikke effektiviteten men fordobler blødningsrisikoen³¹³ (IIaB). Ved PCI behandling af patienter med AFLI reducerer VKA-behandling mortalitet og MACE vurderet med en multivariatanalyse³¹⁴ (IIaB).

- Hos patienter i behandling med trombocythæmmer, hvor antikoagulansbehandling findes indiceret, kan den trombocythæmmende behandling seponeres ved stabil vaskulær sygdom eller hvis indikationen er primær profylakse (IIbC)

Dabigatran og rivaroxaban

Under anvendelsen af nye antikoagulantia (dabigatran og rivaroxaban ved AFLI samt rivaroxaban ved VTE) kan opstå kliniske situationer (AKS med og uden PCI eller apopleksi/TCI), hvor anvendelse af én eller flere trombocythæmmere (ASA, dipyridamol, ADP-receptor blokker) er indiceret i en kortere eller længere periode. Data herpå er sparsomme og muliggør ikke anbefalinger på en solid videnskabelig baggrund.

Dabigatran baggrund: I RELY-studiet fik >7000 patienter ASA sammen med VKA-behandling, og skønt den absolutte risiko for større blødningskomplikationer var højere (ca 1,2% pr år) var forskellen i blødningsrisiko grupperne imellem uafhængig af, om patienterne fik ASA eller ej³¹⁵. I samme studie blev blødningsrisikoen vurderet hos de ca 1000 patienter, som fik kombination af ASA og clopidogrel og også her fandtes numerisk større blødningsrisiko hos de patienter, som fik dual trombocythæmmende behandling i forhold til dem, som ikke fik denne behandling, men igen var forskellen i blødningsrisiko grupperne imellem uafhængig af, om patienterne fik dual trombocythæmmende behandling eller ej.

I REDEEM studiet³¹⁶ blev AKS patienter behandlet med ASA og

clopidogrel randomiseret til placebo eller dabigatran 50 mg, 75 mg, 110 mg eller 150 mg to gange daglig i 6 måneder. Omkring halvdelen af patienterne fik foretaget PCI. Studiet viste en dosis-afhængig øget risiko for større blødningskomplikationer under behandling med dabigatran dog uden forskel for doserne 110 mg og 150 mg (henholdsvis 7,9 og 7,8% vs 2,2% for placebo). Patientpopulationen var relativ ung med en gennemsnitsalder på ca 62 år.

I RELY studiet fandtes en øget incidens af AMI under dabigatran behandling. Forskellen var ikke signifikant efter tillæg af »tavse« EKG-verificerede myokardieinfarkter, som ikke primært var blevet rapporteret af investigatorerne³¹⁷.

Anbefalinger:

På baggrund af de foreliggende data må det konkluderes, at patienter i behandling med dabigatran for AFLI kan fortsætte hermed, såfremt patienten får behov for dual trombocytfunktions hæmmende behandling med ASA og clopidogrel i forbindelse med AKS (IIaC).

Varighed af behandling med ASA og clopidogrel følger anbefalingerne skitseret i kapital 6 og dosis af dabigatran fastlægges på basis af HAS-BLED blødningscore og patientens alder ligesom for ikke-AKS patienter (IIaC).

Da der ikke foreligger langtidsdata for behandling af AFLI patienter, som har haft AKS anbefales at fortsætte trombocythæmmende behandling med ASA eller clopidogrel (polyvaskulær sygdom eller ASA intolerans) sammen med dabigatran ud over 12 måneder (IIbC).

På grund af den øgede risiko for spontane blødninger under behandling med ticagrelor og prasugrel og mangel på data kan det ikke anbefales at kombinere disse stoffer med dabigatran (IIaC).

Rivaroxaban baggrund: Rivaroxaban anvendes til behandling af patienter med AFLI samt til patienter med akut DVT og sekundær profylakse til patienter med VTE. Doseringen er for disse indikationer 20 mg daglig. I ATLAS-2 studiet³¹⁸ blev undersøgt effekten af rivaroxaban 2,5 mg og 5 mg givet to gange daglig til patienter med AKS, hvor 90% tillige fik behandling med ASA og clopidogrel. Patienter med AFLI deltog ikke i studiet. Patienterne blev behandlet i gennemsnitligt 13 måneder, og begge doser reducerede risikoen for kardiovaskulær død, AMI og apopleksi, mens kun den lave dosis reducerede kardiovaskulær død og total død signifikant. Risikoen for større blødninger og for intrakraniell blødning var signifikant øget for begge doseringer af rivaroxaban, men numerisk større for den høje dosis. I ROCKET-AF studiet³¹⁹ var 38% af patienterne i ASA behandling ved baseline, og vurderes blødningsrisikoen med og uden ASA var der ingen forskel i de to behandlingsgrupper.

Anbefalinger:

Da blødningsrisikoen ved AKS behandlet med ASA, clopidogrel og rivaroxaban er markant øget ved dosis af rivaroxaban på 5

mg vs 2,5 mg 2 gange daglig kan det ikke anbefales at anvende rivaroxaban dosering 20 mg daglig som ved AFLI og VTE hos AKS patienter (IIaC).

Der foreligger ikke data, som dokumenterer effekt af rivaroxaban i lav dosis 2,5 mg 2 gange daglig frem for 20 mg daglig ved AFLI og VTE (IIaC).

Baseret på data fra ROCKET-AF kan ASA, såfremt det indiceret, anvendes til patienter i behandling med rivaroxaban for AFLI eller VTE (IIaC).

På grund af den øgede risiko for spontane blødninger under behandling med ticagrelor og prasugrel og mangel på data kan det ikke anbefales at kombinere disse stoffer med rivaroxaban (IIaC).

Ticagrelor og prasugrel

Disse nye ADP-receptor blokerende stoffer er clopidogrel overlegen ved AKS og anbefales frem for clopidogrel (afsnit 6.1.3. og 6.2.). I den seneste NSTE-AKS guideline fra ESC, hvor disse farmaka anbefales beskrives kombinationen af VKA-behandling og trombocytæmmende behandling, dog uden at de nye antitrombotika specifikt nævnes³²⁰.

Kombination af ticagrelor og prasugrel med de nye antikoagulantia dabigatran og rivaroxaban anbefales ikke på grund af mangel på data og begrænset klinisk erfaring med anvendelse af disse farmaka i terapeutisk dosis (IIaC).

For ticagrelor foreligger en separat publikation, som analyserer forekomsten af blødningskomplikationer under behandling med stoffet i PLATO, og det fremgår, at risikoen for ikke-CABG og ikke-procedure relaterede blødninger ikke er øget i de første 30 dage, hvorefter risikoen stiger⁷⁸.

Hos patienter i VKA-behandling foreligger ingen publicerede data vedrørende ticagrelor og prasugrel og derfor kan en generel anvendelse af stofferne hos disse patienter ikke anbefales (IIaC).

Ved clopidogrel behandlingssvigt (aterotrombotiske tilfælde under behandling herunder stenttrombose) samt clopidogrel-intolerens kan ticagrelor eller prasugrel anvendes efter vanlige retningslinier (afsnit 6.1.3. og 6.2.), og der udvises sædvanlig forsigtighed og tæt kontrol under VKA-behandling (IIaC).

Ved AFLI og høj AKS-relateret blødningsrisiko kan behandling med ticagrelor overvejes i de første 30 dage ved (IIbC).

Fondaparinux, lav-molekylære hepariner, ufraktioneret heparin

Omkring 15% af patienter med AKS har erkendt eller nyopdaget atriflimren. Således er det ikke sjældent, at patienter, der allerede er i behandling med VKA, dabigatran eller rivaroxaban, udvikler AKS og således i princippet har indikation for et af ovennævnte stoffer.

Patienter med NSTE-AKS, der er i VKA behandling, bør monitore-

res med INR målinger. Såfremt INR er < 2 startes vanlig behandling med fondaparinux s.c. Ved INR 2-3 bør diagnostisk KAG, såfremt det er indiceret, gennemføres snarest, således at den antitrombotiske behandlingsstrategi hurtigt kan fastlægges. Ved INR > 3 pauseres VKA behandlingen, og der afventes fald i INR før KAG gennemføres. ASA og clopidogrel doseres som vanligt.

Ved STEMI hos patienter i VKA behandling afstås fra præhospital heparinadministration, idet patientens koagulationsstatus er ukendt. Antikoagulationsbehandling under P-PCI proceduren med bivalirudin eller heparin bør guides af ACT-målinger. Clopidogrel og ASA administreres som vanligt

Patienter, som indlægges med NSTE-AKS og som er i behandling med dabigatran eller rivaroxaban, formodes at være sufficient antikoagulerede og skal derfor ikke behandles med supplerende fondaparinux. ASA og clopidogrel tillægges som vanligt. VKA anvendes i stedet for rivaroxaban i perioden med triple terapi, og INR kontrolleres tæt. Dabigatran kan fortsættes med dosis, som fastlægges på basis af HAS-BLED score og patientens alder (se bl.a. afsnit 6.7.5.4.).

Ved STEMI hos patienter i samtidig behandling med dabigatran eller rivaroxaban afstås fra præhospital heparin administration og antikoagulationsbehandling under PCI proceduren guides af ACT målinger. Behandling med rivaroxaban og dabigatran som nævnt for NSTE-AKS.

7. Invasive procedurer under antitrombotisk behandling

7.1. Baggrund – vurdering af risiko for blødning contra risiko for trombose

Der er en høj grad af evidens for effekten af behandling med trombo-cytohæmmere og antikoagulantia i forhold til progression af trombose samt primær og sekundær profylakse af tromboembolisk sygdom. Derfor opstår der ofte et dilemma, når patienter i trombo-cytohæmmende eller antikoagulationsbehandling skal have foretaget et invasivt eller operativt indgreb, idet pausering eller ændret intensitet kan øge risikoen for udvikling eller progression af trombose og tromboemboliske komplikationer, medens fortsættelsen af behandlingen kan medføre en øget risiko for blødning. Forud for ethvert indgreb må den overordnede risiko for blødning således vurderes mod risikoen for trombose.

Tabel 7.1. Blødning contra trombose:

Risikoen for blødning afhænger bl.a. af:	Risikoen for trombose afhænger bl.a. af:
Patientens blødningskarakteristika	Indikationen for behandlingen med trombo-cytohæmmere eller antikoagulantia
Typen og intensiteten af behandlingen med trombo-cytohæmmere eller antikoagulantia	Patientens co-morbiditet
Det specifikke invasive indgreb/kirurgiske traume	Det specifikke invasive indgreb/kirurgiske traume

Det betyder, at der for den individuelle patient må foretages en risikostratifikation i forhold til patientrelaterede risikofaktorer, behandlingen og det invasive indgreb. Når denne risikostratifikation er gjort, og hvis man ønsker at pausere den trombo-cytohæmmende eller antikoagulerende behandling, er det desuden nødvendigt at overveje tidspunktet for pausering og genoptagelse af behandlingen, samt om der er behov for, at en alternativ overlappende antikoagulerende behandling skal iværksættes.

7.2. Pausering af trombo-cytohæmmende behandling ved invasive indgreb

Principperne for håndtering af trombo-cytohæmmende behandling i forbindelse med invasive procedurer er illustreret i Tabel 7.2.

Tabel 7.2. Overordnede principper for håndtering af trombo-cytohæmmende behandling i forbindelse med invasive procedurer

		Indgrebets blødningsrisiko	
		Lav	Høj
Pt.s blødningsrisiko	Lav	Hold evt. pause med antitrombotisk behandling	Hold pause med antitrombotisk behandling
	Høj	Fortsæt med antitrombotisk behandling	Hold kort pause med antitrombotisk behandling

Selvom principperne er enkle kan beslutningen om hvorvidt der skal pauseres være kompliceret, blandt andet fordi indgrebets blødningsrisiko afhænger af typen af trombo-cytohæmmende behandling. Men også fordi der kan tillades forskellige »grader« af blødning afhængig af om man skal foretage kompliceret neurokirurgi, hvor selv en mindre blødning, kan medføre fatale konsekvenser eller om man skal foretage simple kirurgiske indgreb, hvor selv en større blødning let kan håndteres af en erfaren kirurg. Patienter med høj trombo-cytohæmmende risiko udgør måske den største udfordring, og her er det absolut nødvendigt at få skabt klarhed over, hvad der kan foretages under fortsat trombo-cytohæmmende behandling, hvad der er absolut nødvendigt at foretage, hvordan det trombo-cytohæmmende/antikoagulerende regime skal håndteres i forbindelse med et uopsætteligt indgreb, samt at en eventuel pause i behandlingen er så kort som overhovedet muligt og kun omfatter de farmaka som bidrager væsentlig til blødningsrisikoen.

Herunder i Tabel 7.3. er der angivet forslag til perioperativ håndtering af patienter i trombo-cytohæmmende behandling med acetylsalicylsyre (ASA) og ADP-receptorhæmmere (ADP-RH) vurderet ud fra både tromboembolisk risiko og blødningsrisiko.

7.3. Pausering af vitamin-K-antagonister

Idet anvendelsen af INR og vitamin-K-antagonister har været udbredt gennem mange år, har det været muligt at fastlægge optimale antikoagulationsniveauer og at fastlægge specielt de invasive indgreb, som har lav risiko for blødning. Forslag til INR-niveauer i forbindelse med forskellige invasive og kirurgiske indgreb med forskellig blødningsrisiko findes i Tabel 7.4.

Generelt anbefales det at tilstræbe INR niveau på < 1,5 ved kirurgia major med stor blødningsrisiko og INR niveau < 2,0 ved kirurgia minor med lille blødningsrisiko. I forhold til de enkelte indgreb kan der læses mere om disse i klaringsrapporten »Retningslinier for Perioperativ regulering af antitrombotisk behandling« (»PRAB-rapporten« er tilgængelig på www.dsth.dk).

Revertering af behandling med vitamin-K-antagonist:

Hvis vitamin-K-antagonist behandlingen ønskes reverteret er der følgende muligheder:

- Seponering/pausering af VKA. Fuldstændig effekt ≥ 3 dage. Ved lave doser længere pauser. Ved anvendelse af phenprocoumon kræves tre gange længere pause end for warfarin.
- Indgift af vitamin K. Begyndende effekt efter af vitamin K 4-6 timer efter i.v. injektion. Fuldstændig effekt 36 timer efter i.v. eller oral indgift.
- Frisk Frosset plasma. 15-20 ml/kg. Fuldstændig effekt 2 timer efter indgift. Protrombin kompleks koncentrat. Fuldstændig effekt efter 10 minutter. Dosis afhænger af den ønskede stigning i de vitamin-K-afhængige koagulationsfaktorer (se PRAB-rapporten).

7.4. Heparin bridging

En række invasive procedurer kræver pausering af trombo-cytohæmmende eller antikoagulerende behandling i forbindelse med indgrebet. Ved pausering af en antikoagulerende behandling, der elimineres lang-

Tabel 7.3. Perioperativ håndtering af patienter i trombocythæmmende behandling med acetylsalicylsyre (ASA) og ADP-receptorhæmmere (ADP-RH)

Tromboembolisk risiko	Blødningsrisiko		
	LAV: Overfladiske indgreb, hvor der sjældent er transfusionsbehov.	INTERMEDIÆR: Større kirurgiske indgreb, hvor der ofte er behov for blodtransfusion.	HØJ: Fx CNS-indgreb, dybe biopsier og indgreb med risiko for vanskeligt tilgængelig blødning.
LAV: >9-12 mdr efter ukompliceret AKS (beh. med PCI/BMS, CABG). >12 mdr efter DES.	Fortsæt ASA. Fortsæt ADP-RH.	Fortsæt ASA. Stop ADP-RH 5 dage præoperativt.	Stop ASA 3 dage, præoperativt. Stop ADP-RH 7 dage præoperativt.
INTERMEDIÆR: Fra 6 uger til 9-12 mdr efter ukompliceret AKS (beh. med PCI/BMS, CABG). 6-12 mdr efter DES. ≥6 mdr efter apopleksi/TCI.	Fortsæt ASA. Fortsæt ADP-RH.	Fortsæt ASA. Fortsæt ADP-RH.	Udsæt elektiv kirurgi. Ved subakut kirurgi: Fortsæt ASA. Stop ADP-RH 5 dage præoperativt.
HØJ: <6 uger efter AKS(beh. med PCI/BMS, CABG). eller <9-12 mdr efter komplikation hertil. <6 mdr efter DES. <6 mdr efter apopleksi/TCI.	Fortsæt ASA. Fortsæt ADP-RH.	Fortsæt ASA. Fortsæt ADP-RH.	Udsæt elektiv kirurgi. Ved vital indikation: Fortsæt ASA. Stop ADP-RH 5 dage præoperativt, overvej LMH bridging.

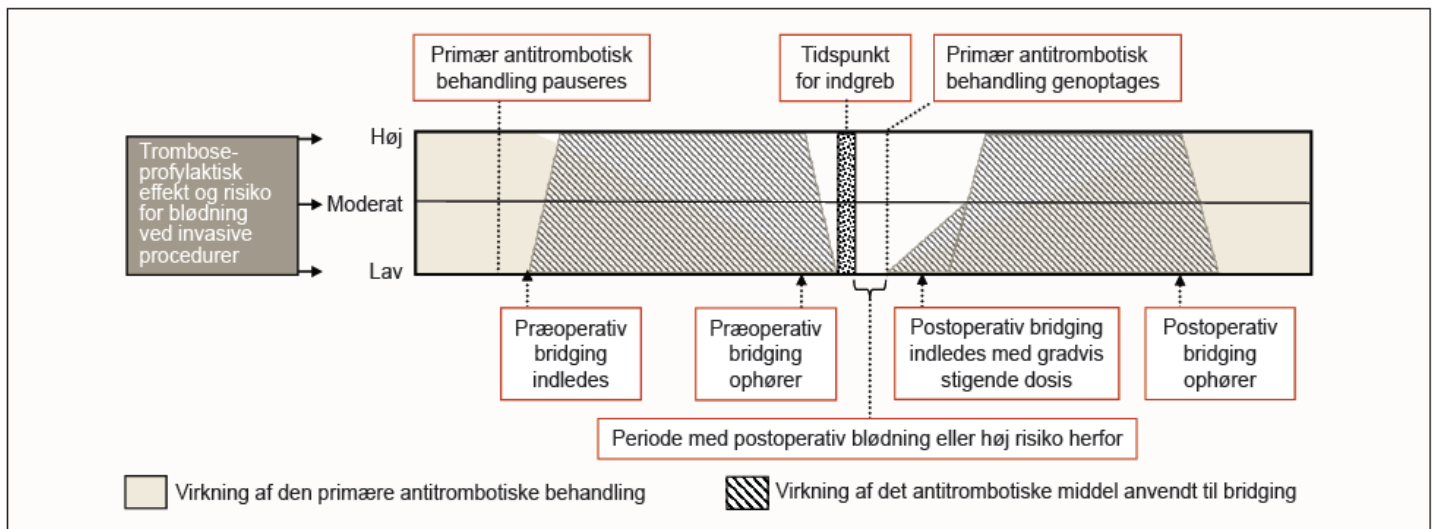
AKS: akut koronart syndrom, BMS: bare metal stent, DES: drug eluting stent, CABG: coronary artery bypass graft, PCI: percutaneous coronary intervention.

Tabel 7.4. Anbefalede INR-niveauer i forbindelse med invasive og kirurgiske indgreb

Lav risiko	Intermediær risiko	Høj risiko
<ul style="list-style-type: none"> » Kataraktoperation » Mindre mundkirurgiske indgreb » Tandekstraktion » Kutan kirurgi » Pacemakerimplantation » Ledpunktur » TUR-P ved laserablation » Transrektal prostatabiopsi » Knoglemarvsbiopsi/aspiration » Endoskopiske lavrisikoprocedurer 	<ul style="list-style-type: none"> » Indgreb, hvor risikoen hverken er lav eller høj, f.eks.: » Anlæggelse af centralt vena-kateter » Angiografi » Bronkoskopi » Laparoskopisk kirurgi 	<ul style="list-style-type: none"> » Neuraksial blokade » Neurokirurgi » Leverbiopsi og andre dybe biopsier med kanyler ≥1,2 mm » Operation i rigt vaskulariseret eller inflammatorisk væv – se i øvr. afnit 5.1.1.2. » Endoskopiske højrisikoprocedurer
<p>Målværdi for INR: 2,5 Acceptinterval for INR: 2,0-3,0 Marevanpause: 0-1 dag</p>	<p>Målværdi for INR: 2,0 Acceptinterval for INR: 1,5-2,5 Marevanpause: 2-3 dage</p>	<p>Målværdi for INR: <1,5 Acceptinterval for INR: <1,5 Marevanpause: 3-5 dage</p>

Blødningsrisiko ved indgreb stratificeret udfra lav, intermediær og høj blødningsrisiko ved indgreb.

Figur 7.1. Principper for bridging



somt (fx VKA) eller hvor effekten forsvinder langsomt (fx clopidogrel og prasugrel), anbefales det hos patienter med høj tromboserisiko at udfylde pausen med et hurtigere eliminerbart antikoagulant som heparin for at nedsætte tromboserisikoen i denne pause (Figur 7.1).

Indikationer for heparin bridging:

Heparin bridging, hvor heparin gives i terapeutisk dosering, skal kun

anvendes, når patienter med høj risiko for tromboembolisk komplikation skal have foretaget indgreb (Tabel 7.5). Patienter med lav til moderat tromboserisiko skal blot have heparin i profylaksedoser postoperativt, indtil den primære antikoagulante behandling er re-etableret (Tabel 7.6). Vurderingen af tromboserisikoen hos patienter i behandling med VKA fremgår af Tabel 7.7.

Tabel 7.5. Forslag til heparinbridging hos patienter med høj tromboserisiko.

Ptt. med høj trombose-risiko	Præoperativt			Operationsdag	Postoperativt	
	≥3 dg. før	2 dg. før	1 dg. før	Dag 0	1 dg. efter	≥ 2 dg. Efter
INR-kontrol			+	(+)	+	(+)
Marevan	0	0	0	+	+	+
Fragmin	100 IE/kg x 2	100 IE/kg x 2	100 IE/kg x 1	5.000 IE 6-12 t. postoperativt	100 IE/kg x 1	100 IE/kg x 2 dgl. indtil INR > 2,0
Innohep	100 IE/kg x 2	100 IE/kg x 2	100 IE/kg x 1	4.500 IE 6-12 t. postoperativt	100 IE/kg x 1	100 IE/kg x 2 dgl. indtil INR > 2,0
Klexane	1 mg/kg x 2	1 mg/kg x 2	1 mg/kg x 1	40 mg 6-12 t. postoperativt	1 mg/kg x 1	1 mg/kg x 2 dgl. indtil INR > 2,0

Tabellen viser forslag til dosering af lavmolekylære hepariner (LMH) under pause med Marevan før et operativt indgreb, der kræver lav INR. Typisk holdes pause med Marevan i 3-4 døgn før indgrebet. Patienter, som får Marcoumar eller meget lav dosis af Marevan (<1 tablet dgl), bør holde pause i 5-7 døgn. Længere pause er påkrævet, hvis INR ved pausens indledning ligger over terapeutisk niveau. Der gives LMH i terapeutisk dosis morgen og aften frem til dagen før indgrebet, hvor der kun gives 100 IE/kg om morgenen. Samme dag kontrolleres INR. Hvis INR ikke er faldet passende gives Konaktion® 2-4 mg, og INR gentages inden indgrebet. I operationsdøgnet gives høj profylaksedosis af LMH (4.000-5.000 IE dgl.) 6-12 timer postoperativt, og samtidig genoptages behandling med vitamin K-antagonist, idet patienten får sin normale vedligeholdelsesdosis. Hvis patienten ikke bløder, øges dosis af LMH til 100 IE/kg et døgn senere og til fuld terapeutisk dosis de følgende døgn, indtil INR er > 2,0. INR kontrolleres med 1-3 dages mellemrum den første uge.

Tabel 7.6. Forslag til heparinbridging hos patienter med lav til moderat tromboiserisiko

Ptt. med lav til moderat tromboiserisiko	Præoperativt			Operationsdag	Postoperativt	
	≥3 dg. før	2 dg. før	1 dg. før	Dag 0	1 dg. efter	≥ 2 dg. efter
INR-kontrol			+	(+)	+	(+)
Marevan	0	0	0	+	+	+
Fragmin	0	0	0	5.000 IE 6-12 t. postoperativt	5.000 IE	5.000 IE dgl indtil INR > 2,0
Innohep	0	0	0	4.500 IE 6-12 t. postoperativt	4.500 IE	4.500 IE dgl indtil INR > 2,0
Klexane	0	0	0	40 mg 6-12 t. postoperativt	40 mg	40 mg dgl indtil INR > 2,0

Tabellen viser forslag til dosering af lavmolekylære hepariner (LMH) under pause med Marevan før et operativt indgreb, der kræver lav INR. Typisk holdes pause med Marevan i 3-4 døgn før indgrebet. Patienter, som får Marcoumar eller meget lav dosis af Marevan (<1 tablet dgl), bør holde pause i 5-7 døgn. Længere pause er påkrævet, hvis INR ved pausens indledning ligger over terapeutisk niveau. INR kontrolleres dagen før indgrebet. Hvis INR ikke er faldet passende gives Konakion® 2-4 mg, og INR gentages inden indgreb. I operationsdøgnet gives høj profylaksedosis af LMH (4.000-5.000 IE dgl.) 6-12 timer postoperativt, og samtidig genoptages behandling med vitamin K-antagonist, idet patienten får sin normale vedligeholdelsesdosis. Hvis patienten ikke bløder, fortsættes med høj profylaksedosis af LMH de følgende døgn, indtil INR er > 2,0. INR kontrolleres med 1-3 dages mellemrum den første uge.

Tabel 7.7. Vurdering af tromboiserisiko hos patienter i behandling med VKA

Trombose risiko	Indikation for VKA-behandling		
	Mekaniske hjerteklapper	Atrieflimren	Venøs tromboemboli
Høj > 10%	<ul style="list-style-type: none"> Nylig (<6 mdr.) apopleksi eller TCI. Alle mitralklapprotoser. Ældre (kugleventil eller enkelt vippeskive). aortaklapprotoser. 	<ul style="list-style-type: none"> CHADS₂-score på 4-6 Nylig (<3 mdr.) apopleksi eller TCI. Reumatisk hjerteklapsygdom. 	<ul style="list-style-type: none"> Nylig (<3 mdr.) VTE. Recidiverende VTE. Trombofili - højrisikofaktorer; fx mangel på antitrombin, protein C eller protein S, homozygot faktor V Leiden, lupusantikoagulans eller Kombination af risikofaktorer. Højmalig cancer.
Moderat 5-10%	<ul style="list-style-type: none"> Dobbelt vippeskive aortaklap + ≥ 1 af følgende risikofaktorer: atrieflimren, tidligere apopleksi eller TCI, hypertension, diabetes, hjertein-sufficiens, alder ≥ 75 år 	<ul style="list-style-type: none"> CHADS₂-score på 1-3 	<ul style="list-style-type: none"> VTE for 3-12 mdr. siden. Trombofili - lavrisikofaktorer; fx heterozygoti for faktor V Leiden eller protrombin G20210A. Lavmalig cancer.
Lav < 5%	<ul style="list-style-type: none"> Dobbelt vippeskive aortaklap uden supplerende risikofaktorer 	<ul style="list-style-type: none"> CHADS₂-score på 0. 	<ul style="list-style-type: none"> 1 tilfælde af VTE for >12 mdr. siden og ingen supplerende risikofaktorer.

Udførelse af heparin bridging med terapidoser:

Til heparin bridging anvendes oftest LMH. LMH anvendes i vægtjusteret dosering og kræver ingen monitorering.

- Heparinbehandlingen i terapeutisk dosering er forbundet med en blødningsrisiko på niveau med VKA behandling (INR niveau 2-3). Timing af heparinbehandlingen præoperativt og genoptagelsen postoperativt skal derfor nøje afstemmes i forhold til det invasive indgreb.
- Pauser VKA-behandlingen 3 dage før det invasive indgreb (monitorer INR og tag hensyn til patientens dosering – ved lave doser er det nødvendigt med længere pauser)
- Start heparinbehandlingen i terapeutiske doser 3 dage før det operative indgreb. Dosis deles på to døgndoser.
- Fortsæt denne behandling indtil 24 timer før indgrebet.
- 24 timer før indgrebet gives den sidste præoperative døgndosis af LMH. Der gives kun 50% af den totale døgndosis her dagen før. Så det er kun morgendosis, som gives.

- LMH genoptages i profylaksedoser 6-12 timer efter indgrebet – afhængig af blødningsrisiko.
- I løbet af de næste 1-2 døgn øges dosis til terapeutiske doser såfremt, der ikke er betydende blødning. Ved større kirurgiske indgreb med høj blødningsrisiko genoptages LMH sædvanligvis i terapeutiske doser efter 2 døgn. Ved mindre kirurgi med mindre blødningsrisiko efter 1 døgn.
- VKA-behandling genoptages sædvanligvis om aftenen efter det operative indgreb i vanlige vedligeholdelsesdoser. Ved pågående blødning da afventes genoptagelsen af VKA til hæmostase er sikret.
- LMH i terapeutiske doser fortsættes i mindst 5 dage, og indtil INR har været i niveau på to på hinanden følgende dage.

Udførelsen af heparin bridging med profylaksedoser: se tabeltekst til tabel 7. 6.

Tabel 7.8. Perioperativ dosering af dabigatran

Dabigatran 150 mg x 2 dgl. *	Kreatinin-clearance	Blødningsrisiko	
		Lav	Høj
Præoperativt	>50 ml/min	1½ døgns pause	3 døgns pause
	30-50 ml/min **	2 døgns pause	4 døgns pause
Postoperativt	>50 ml/min	1-4 t. postop.: 110 mg Derefter 110 mg x 2 dgl. Evt. øgning efter 2-3 dage [§]	6-12 t. postop.: 75 mg Derefter 75 mg x 2 dgl. Evt. øgning efter 4-5 dage [§]
	30-50 ml/min **	1-4 t. postop.: 75 mg Derefter 110 mg x 1 dgl. Evt. øgning efter 2-3 dage [§]	6-12 t. postop.: 75 mg Derefter 75 mg x 1 dgl. Evt. øgning efter 4-5 dage [§]

*Den præoperative pause halveres, hvis patienten præoperativt har fået profylaksedosis af dabigatran.

**Gælder også for patienter over 75 år med normal nyrefunktion.

§Øgning af dosis vedrører patienter, som præoperativt fik terapeutisk dosering.

Tabel 7.9. Perioperativ dosering af rivaroxaban

Rivaroxaban 20 mg x 1 dgl. *	Kreatinin-clearance	Blødningsrisiko	
		Lav	Høj
Præoperativt	>50 ml/min	1 døgns pause	2 døgns pause
	30-50 ml/min	1½ døgns pause	3 døgns pause
Postoperativt	>30 ml/min	6-10 t. postop.: 10 mg Derefter 10 mg x 1 dgl. Evt. øgning efter 2-3 dage [§]	8-12 t. postop.: 10 mg Derefter 10 mg x 1 dgl. Evt. øgning efter 4-5 dage [§]

*Den præoperative pause halveres, hvis patienten præoperativt har fået profylaksedosis af rivaroxaban.

§Øgning af dosis vedrører patienter, som præoperativt fik terapeutisk dosering.

Nye Faktor IIa og Xa-hæmmere:

I forhold til perioperativ håndtering af de nye IIa- og Xa-hæmmere savner vi erfaring. De anbefalinger, som følger her, er derfor baseret på viden om midlernes farmakokinetik og analogisering til behandling med andre antikoagulantia specielt LMH.

Dabigatran og rivaroxaban elimineres henholdsvis overvejende og ca 1/3 renalt, og derfor kræves der længere præoperativ pause hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Præoperativt kan den antikoagulerende effekt af apixaban, rivaroxaban og dabigatran vurderes ved bestemmelse af henholdsvis antikoagulant aktivitet udtrykt ved anti-Xa enheder kalibreret henholdsvis til apixaban og rivaroxaban og ved bestemmelse af ECT og fortyndet trombin tid (dTT) for dabigatrans vedkommende (se afsnit 8.8, 8.9. og 8.10.). PT-tid og APTT har ringe følsomhed for dabigatran, rivaroxaban og apixaban og kan derfor formentlig ikke anvendes til sikring af at midlerne er elimineret præoperativt. Med den undtagelse dog, at hvis både PT-tiden og APTT er normale, da er sandsynligheden for en tilbageværende antikoagulant effekt af disse tre midler ringe. Forslag til perioperativ dosering for patienter i behandling med dabigatran, rivaroxaban og apixaban ses i tabel 7.8, 7.9 og 7.10.

Tabel 7.10. Perioperativ dosering af apixaban

Apixaban 5 mg x 2 daglig	Blødningsrisiko lav	Blødningsrisiko høj
Præoperativt	1 døgn pause	2 døgn pause
Postoperativt	6-10 t. postoperativt: 2.5 mg. Derefter 2.5 mg x 2 dagligt, evt. øgning efter 2-3 dage*	8-12 t. postop.: 2.5 mg x 2 dagligt, evt. øgning efter 4-5 dage*

*Øgning af dosis vedrører patienter, som præoperativt fik terapeutisk dosering.

8. Praktisk håndtering af antitrombotisk behandling

Vitamin-K-antagonist behandling er en udfordring idet der: 1) er et snævert terapeutisk vindue for behandlingen, 2) er betydelig variation i dosis og respons mellem individer, 3) er betydelig tilfældig variation på INR-værdier fra samme individ, 4) er interaktion med andre lægemidler, kosttilskud, naturlægemidler og kosten, 5) er involvering af en standardiseret målemetode, 6) er behov for god patient compliance samt 7) er behov for god kommunikation mellem patient og behandler.

8.1. Behandling med vitamin-K-antagonist

I Danmark anvendes enten phenprocoumon (Marcoumar[®]) eller warfarin (Marevan[®]). Warfarin foretrækkes generelt, idet, 1) warfarin, til forskel for phenprocoumon, er anvendt og evalueret i store kliniske randomiserede undersøgelser ved både venøs og arteriel tromboemboli og 2) har en kortere halveringstid end phenprocoumon. Sidstnævnte er både vigtig i forhold til behandlingens startfase og i tilfælde af overdosering. Som tidligere nævnt (afsnit 4.2.) kan der i forbindelse med indledning af behandlingen med VKA opstå en prokoagulant tilstand i blodet, idet de K-vitamin-afhængige koagulationsinhibitorer (protein S og C) har en kortere plasmahalveringstid end de K-vitamin-afhængige koagulationsfaktorer. Derfor anbefales det at indlede VKA-behandlingen under heparindække. Samtidig heparinindgift kan også vælges i de tilfælde, hvor man ønsker en hurtig antikoagulant virkning.

8.1.1. Behandlingskontrol og kvalitetssikring.

Før initiering af antikoagulationsbehandling med VKA, skal der tages individuelt stilling til indikationen for behandlingen, kontraindikationer for behandlingen (se afsnit 4.2. og Kapitel 6), og der skal tilrettelægges en omhyggelig behandlingskontrol. På baggrund af den snævre terapeutiske margin mellem den ønskede antikoagulerende effekt og de alvorlige komplikationer som blødning og trombose, er en omhyggelig behandlingskontrol nødvendig.

8.1.2. Initieringsdoser

Det anbefales, at anvende initieringsdoser^{321;322} af warfarin på 5-10 mg dagligt i de første 2-4 dage. Herefter vil den initiale effekt af behandlingen kunne monitoreres på INR-bestemmelsen, og der doseres efter INR-værdien, som tages hveranden dag indtil terapeutisk niveau er opnået. Patienter der har gennemgået et større kirurgisk indgreb med anvendelse af hjerte-lungemaskine bør initialt få målt deres INR lidt hyppigere pga. depletering af koagulationsfaktorer. Ældre, alvorligt syge, patienter med leverpåvirkning, patienter med lavt BMI, hjertesvigtspatienter i forværring, feber, thyreotoksikose eller patienter med øget blødningstendens kan forventes at skulle indledes med lavere initieringsdoser. INR er ikke defineret udenfor det terapeutiske interval, men erfaringerne viser, at det er praktisk muligt også at anvende denne i forbindelse med initieringsfasen og fastlæggelsen af vedligeholdelsesdosis (se afsnit 5.1+ 8.1.3.).

8.1.3. Vedligeholdelsesdoser

Vedligeholdelsesdosis for voksne er for warfarin gennemsnitlig 5 mg dagligt, men der ses stor variation (fra < 1 til > 20 mg dagligt). Høj

vedligeholdelsesdosis forventes ved ung alder, høj vægt, myksødem og hvis patienten er vegetar og indtager store mængder K-vitamin, eller hvis patienten samtidig behandles med lægemidler, der hæmmer virkningen af VKA-behandlingen. Lav vedligeholdelsesdosis forventes derimod ved høj alder, lav vægt, leversygdom, hjerteinsufficiens, thyreotoksikose, feber, alkoholisme og ved samtidig indtagelse af lægemidler, som øger virkningen af VKA-behandlingen. Hvis behovet for warfarin overstiger 25 mg dagligt skal warfarin resistens overvejes^{323;324} (afsnit 8.1.9).

Genetiske faktorer kan også influere på behovet for warfarin. Polymorfier i genet som koder for CYP2C9 er fundet associeret med et behov for lavere warfarindoser og en højere risiko for udvikling af blødningskomplikationer under warfarinbehandling³²⁵, hvorimod mutationer i vitamin-K-oxidase-reductase-genet (VKORC1 genet) medfører en øget resistens overfor warfarinbehandling³²⁶.

Når INR efter initieringsfasen er i niveau, doseres primært med intervaller på 1 uge. Når stabil INR er opnået, kan intervallerne øges. Det anbefales, at der under behandling med warfarin maksimalt doseres med intervaller på 4 uger. Ved dosering er det vigtigt at tage højde for, at der ses stor tilfældig variation på serielle INR-værdier målt på patienter i steady-state antikoagulationsbehandling. Det betyder, at der skal være tale om ret store ændringer (>0.7 INR for et terapeutisk INR-niveau mellem 2 – 3, se nedenfor) på to på hinanden følgende INR-værdier, før det bør medføre dosisændringer³²⁷. Ved store eller umiddelbart uforståelige ændringer i INR-værdierne må man overveje om der er tale om ændringer udløst af patientens medicinske tilstand, interaktion med lægemidler, kosttilskud eller naturlægemidler, feber, leverlidelse, fedtmalabsorption, kostændringer, alkoholindtagelse, compliance eller problemer med målemetoderne.

8.1.4. Terapeutisk kontrol af antikoagulationsbehandling med VKA

VKA-behandling monitoreres med serielle INR-målinger, hvor INR måleresultatet vurderes i forhold til et behandlingsinterval (ofte INR 2.0-3.0). Generelt er der hos det enkelte normale individ en direkte sammenhæng mellem dosis af VKA og den antikoagulerende effekt, men selv under »steady-state« VKA-behandling er alle underlagt en tilfældig variation i INR over tid. Herudover er der også ofte stor variation i dosisresponsen hos forskellige individer i AK-behandling³²⁷. Denne variation kan give problemer ved kontrol og fremdosering af VKA-behandlede patienter, idet det kan være vanskeligt at tolke udsvingene i patienternes INR-værdier^{328;329}. Før man tager beslutning om en evt. dosisændring pga. en målt INR-værdi udenfor terapeutisk interval bør man derfor først overveje om forskellen på to på hinanden følgende målinger er reel eller blot skyldes tilfældig variation^{328;329}.

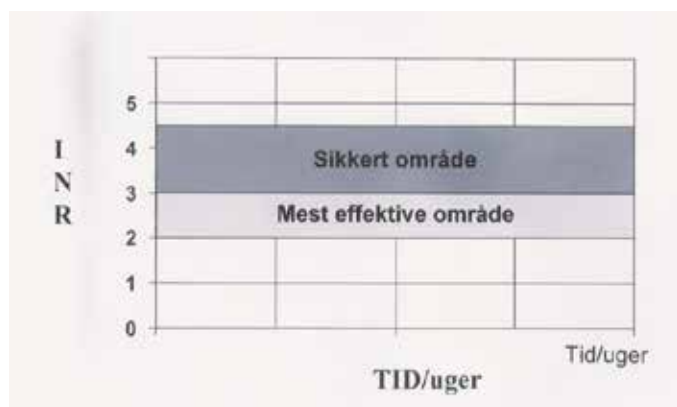
Totalvariationen for en given analyse er en sum af en biologisk-, en præanalytisk- og en analytisk variation. Denne sum beskriver den tilfældige variation (stokastiske variation) der vil være på serielle målinger fra en person i en homøostatisk tilstand³²⁹. Ved at estimere totalvariationen på et analyseresultat er det muligt at korrigere for tilfældig variation før resultatet fortolkes. Konkret kan man besvare spørgsmålet: Hvad er sandsynligheden for, at en ændring fra en tidligere målt værdi er reel (dvs. klinisk relevant) og ikke kun skyldes tilfældigheder. Størrelsen af den tilfældige variation kan udtrykkes som

den kritiske difference, som er den forskel, der skal være mellem to på hinanden følgende måleresultater, for at de netop er forskellige fra hinanden ved et givet signifikansniveau.

Den korresponderende kritiske difference, på 95% sikkerhedsgrænse niveau, estimeres til 0.7 ved et INR-niveau på 2.5 og til 1.0 ved et INR-niveau på 3.5³²⁹. I praksis betyder dette, at en forskel på to på hinanden målte INR-værdier skal overskride 0.7 INR (eller ca. 30 %) før man kan være sikker på, at forskellen er reel og ikke blot udtryk for en tilfældig variation. For hyppige dosisændringer på grundlag af tilfældige INR-udsving øger risiko for over og underdosering («ping-pong effekt») ³²⁸.

Der foreligger flere velgennemførte studier over rutinemæssig VKA-behandling, hvor man har relateret sidst målte INR-værdi til behandlingskomplikationer i form af henholdsvis blødning og tromboemboli. Studierne dækker samtlige indikationsområder for VKA-behandling og omfatter mere end 25.000 patient observations år^{296;330-333}. Studierne dokumenterer, et INR-interval mellem 2.0 og 4.5 med kun få tromboemboliske og blødningsrelaterede komplikationer³³⁴. Dette bredere interval er kun udtryk for et relativt sikkert interval, mens de smallere intervaller ved den enkelte indikation (oftest INR 2.0 – 3.0), udtrykker det optimale terapeutiske interval for den pågældende indikation (Figur 8.1.).

Denne skelnen har betydning ved dosering af VKA. Hyppige dosisændringer, for store dosisændringer og dosisændringer på baggrund af tilfældige INR-fluktuationer øger risikoen for fejljustering (manglende steady-state og evt. ping-pong effekt). Derfor kan man ofte med lav risiko og stor fordel acceptere enkeltstående værdier over terapeutisk interval (men under INR 4.5) (Figur 8.1). Rent praktisk udelades dosisændringer og der afventes en INR-værdi efter 1-(2) uger. Hvis dosis fortsat er udenfor det terapeutiske interval ændres dosis.



Figur 8.1 »Sikkert«- og terapeutisk INR-interval ved monitorering af VKA-behandling. For stor afstand mellem kontrol af INR-værdier øger risikoen for komplikationer (blødning og trombose). For kort afstand øger risikoen for fejljusteringer (ping-pong effekt pga manglende steady-state). Der er stor biologisk variation (tilfældig fluktuation) på serielle INR-værdier fra patienter i steady-state VKA-behandling. Generelt bør der være mere end 30% ændring før en forskel er signifikant og ikke blot udtryk for tilfældige udsving. Risikoen for spontan blødning er minimal ved INR-værdier under 4.5. Risikoen for tromboemboli er høj ved INR-værdier under 2.0.

8.1.5. Kontraindikationer for antikoagulationsbehandling

Antikoagulationsbehandlingen er potentielt risikofyldt, og det er derfor nødvendigt, at man nøje overholder kontraindikationerne. Fravigelsen

herfra er en specialisstopgave. Kontraindikationerne for behandlingen med vitamin K antagonist, heparin og trombocytfunktions hæmmere er anført i afsnit 4.8.1.

8.1.6. Interaktioner med andre lægemidler

Et stort antal lægemidler øger eller hæmmer virkningen af VKA-behandlingen (www.medicin.dk eller www.interaktionsdatabasen.dk, www.micromedex.com)³³⁵. Interaktionerne kan inddeles i farmakokinetiske og farmakodynamiske interaktioner. Fra starttidspunktet af en ny og interaktion med anden behandling vil der ofte ses en tidsforskydning af effekten af interaktionen. Denne tidsforskydning er afhængig af VKA-behandlingens halveringstid, de interagerende lægemidlers halveringstid og syntesetiden af koagulationsfaktorerne. Det betyder i praksis, at der ofte først vil være fuld effekt af en evt. interaktion efter 7 dage ved anvendelsen af warfarin og efter 20 dage ved anvendelse af phenprocoumon. De fleste interaktionsstudier vedrører warfarin, som er den hyppigst anvendte og bedst undersøgte vitamin-K-antagonist. Hvis ikke andet er vist, må det dog antages, at de beskrevne interaktioner må gælde for begge præparater. Generelt gælder, at man ved start af nye lægemidler udviser ekstra opmærksomhed og gennemfører hyppigere INR-målinger i en periode i efterforløbet, indtil INR atter er i steady-state.

8.1.7. Naturlægemidler, kosttilskud og antikoagulationsbehandling

Naturlægemidler og kosttilskud er hyppigt anvendt, og brugerne anser disse som værende sikre og effektive, og tænker ikke på, at der kan være en mulig interaktion med VKA-behandlingen eller andre former for medicinsk behandling. Mange urter kan dog potentielt øge risikoen for spontan blødning, forstærke den antikoagulerende effekt af warfarin eller medføre en risiko for trombose gennem en svækket virkning af warfarin på grund af en øget metabolisme via cytokrom P450 systemet. Disse interaktioner skyldes dels ændringer i farmakokinetikken af warfarin, dels intrinsic antikoagulerende coumarinlignende og trombocyt hæmmende egenskaber³³⁶⁻³³⁸. Kombineres naturlægemidler eller kosttilskud med VKA-behandling anbefales det derfor at udvise en øget opmærksomhed vedrørende dosering og monitorering. Det anbefales ligeledes, at informere patienterne om de mulige interaktioner, og opfordre til at patienterne henvender sig til den ansvarlige læge for VKA-behandlingen, hvis ny behandling med naturlægemidler eller kosttilskud ønskes påbegyndt.

8.1.8. Kost og antikoagulationsbehandling

K-vitamin indtagelse via kosten kan påvirke VKA-behandlingen. Det kan derfor med fordel anbefales patienterne at holde indtagelsen af K-vitamin-holdige fødeemner nogenlunde konstant^{339;340} og helst under 250 µg dagligt. En indtagelse af K-vitamin på ≥ 250 µg nedsætter sensitiviteten over for warfarin³⁴¹, og høje K-vitamin doser via kosten er ligeledes vist at have samme effekt på protrombin tiden som oralt administreret phytomenadion³⁴². Det er imidlertid en klar misforståelse at forbyde patienter indtagelse af fødeemner indeholdende K-vitamin. Flere studier har således vist, at en konstant indtagelse af K-vitamin via kosten spiller en vigtig rolle for opretholdelsen af stabil VKA-behandling^{339;340}. Langvarig højere eller lavere indtagelse af K-vitamin-holdige fødeemner bør frarådes og kan være en klinisk be-

tydende årsag til instabilitet i VKA-behandling. K-vitamin indholdet i forskellige fødeemner kan ses på: <http://ods.od.nih.gov/factsheets/cc/coumadin1.pdf>

8.1.9. Warfarinresistens

I de tilfælde hvor compliance er god, og hvor ingen andre interagerende faktorer kan identificeres, og hvor meget høje doser af warfarin (>25 mg dagligt) skal anvendes for opnåelse af et terapeutisk niveau, må warfarinresistens mistænkes^{324;343}. Baggrunden for warfarinresistens er ikke fuldstændig klarlagt, men det drejer sig formentlig om ændrede farmakokinetiske og farmakodynamiske forhold^{323;344}. Nyligt har punktmutationer i genet, der koder for vitamin K epoxide reductase enzymkomplekset (VKORC1), vist sig associeret til et behov for høje doser af warfarin og en farmakodynamisk resistens^{323;345}. Ved begrundet mistanke om warfarinresistens kan patienten skiftes til behandling med phenprocoumon.

8.1.10. Svært regulerbar VKA-behandling

Overvej:

- Lægemedelinteraktioner.
- Øget følsomhed ved feber.
- Øget indtagelse af K-vitamin holdige fødevarer (kål, broccoli, salat, spinat, jordbær og meget andet).
- Indtagelse af ≥ 250 mikrogram K-vitamin nedsætter sensitiviteten for warfarin.
- Alkoholindtagelse.
- Compliance (phenprocoumon og warfarin kan måles i serum).
- Leverlidelse.
- Fedtmalabsorption.
- Ping-pong-effekt (optræder ved dosisændringer før ny steady-state er indtrådt).
- Stofskiftesygdomme (thyreotoksikose, myksødem).
- Warfarinresistens

Husk:

- Fast indtagelse af > 100 mikrogram K-vitamin dagligt kan øge stabiliteten af VKA-behandlingen.
- Man kan konferere / diskutere patienter med det lokale trombosecenter/AK-klinik

8.2. Komplikationer til behandling med vitamin-K-antagonister

Den vigtigste komplikation til VKA-behandling er blødning. Erfaringen fra flere serier af VKA-behandlede patienter viser følgende blødningsrisiko, hvor større blødning er defineret som fatal, intrakranielt eller retroperitoneal, og blødning, der kræver indlæggelse, transfusion eller kirurgisk indgreb (Tabel 8.1.^{220;346} og www.nice.org.uk).

Tabel 8.1. Blødningsrisiko ved antitrombotisk behandling (% per år)

Blødninger	VKA	ASA	Placebo
Større	1,3 – 6,0	0,2	0,05
heraf intrakranielle	0,3	0,025	0,01
Mindre	12,0	6,7	5,4

Der har tidligere været usikkerhed om betydningen af alder og (ukontrolleret) hypertension som selvstændige blødningsrisici³⁴⁷. Konsensus er nu, at alder > 75 år (mest pga. ko-morbiditet) er en selvstændig blødningsrisiko, og at ukontrolleret hypertension også er det²²⁰ (www.nice.org.uk). Der er enighed om, at både intensiteten, varigheden samt kombinationsbehandling med ASA og clopidogrel er væsentlige for blødningsrisikoen^{33;32}. Hertil skal lægges de mulige medicininteraktioner ved VKA-behandling (NSAID, polyfarmaci), anamnestiske blødninger (især intrakranielt) samt anæmi og aktivt ulcus. En ikke uvæsentlig blødningsrisiko udgøres af dårlig INR-kontrol med stærkt svingende værdier³⁴⁸. Paracetamolbehandling kan øge INR, men det er ikke sikkert at blødningsrisikoen øges tilsvarende²²⁰.

Et INR-niveau på 2,0-3,0 synes at være det optimale balancepunkt mellem antitrombotisk effekt og blødningsrisiko, og kan anbefales til de fleste indikationer³⁴⁹ (Tabel 5.1.)

Et arbejde angiver en prospektivt valideret metode til risikoscorening af blødningsraten¹⁷². Baseret på fire enkle kliniske data (alder > 65 år; anamnestisk apopleksi; tidligere gastrointestinal blødning eller én eller flere af følgende: nyligt AMI, lav hæmatocrit, høj kreatinin og diabetes) kunne man hos over 500 patienter præcist forudsige raten af større blødninger i hhv. lav, middel og høj risiko (Tabel 8.2). Metoden er prospektivt valideret i 2003³⁵⁰. Se også afsnit 6.7.4. med en lignende risikoscorening (HAS-BLED) hos patienter med AFLI. Kombinationsbehandling med VKA og andre antitrombotika er i alle tilfælde forbundet med en variabelt øget risiko for blødning^{3;32;351}, se også afsnit 6.12.

Tabel 8.2. Risikoscorening for større blødninger ved VKA-behandling

Blødnings risikofaktorer (1 point per boks: I alt 0 – 4 point):		
Alder > 65	Tidligere apopleksi	Tidligere G-I blødning
Nyligt AMI; DM; Hct. < 30 %	Hct. < 30 %	Creatinin > 130 mmol/l
Risiko for større blødning	Procent blødninger per år	Valideret i 2003
Lav risiko: 0 points	3 %	0 %
Middel risiko 1-2 point	7 %	4,3 %
Høj risiko 3-4 point	30 %	-

Andre bivirkninger til VKA-behandlingen:

Foruden blødninger angives også en øget risiko for ryghvirvel- og ribbensfrakturer hos kvinder i hhv. heparin og langtids VKA-behandling^{274;352}. Langtids VKA-behandling har kunnet associeres til en beskedent øget risiko for osteoporotisk fraktur risiko vurderet ud fra målinger af knogletæthed^{353;354}. Blandt andre men sjældnere bivirkninger er hårtab, diarre, dermatitis og hudnekroser. Sidstnævnte især ved protein C mangel.

8.2.1. Forholdsregler ved overdosering og blødningskomplikationer

Pausering må altid afvejes i forhold til indikation. Ved akut kritisk blødning under VKA-behandling kan indgives frisk frosset plasma (indeholder koagulationsfaktorerne II + VII + X, sædvanligvis i doesering 15 mL/kg legemsvægt), der hurtigt vil normalisere koagulationsevnen. Hos patienter med høj INR og blødning bør indgift af phytomenadion dog altid overvejes. De vitamin K-afhængige plasmakoagulationsfaktorer begynder at stige inden for et par timer, men klinisk effektive niveauer opnås tidligst efter 1 døgn.

Pausering er at foretrække, hvis der under VKA-behandling alene er mistanke om blødning (fx ved forekomst af lav blodprocent). Mulig blødningskilde efterspores.

Større afvigelser i INR skal altid undersøges (medicininteraktion, feber, kostomlægning, fejl dosering etc.), og evt. konfereres med Trombosecenter. Ved INR > 6 måles INR dagligt.

Hos patienter med høj tromboseisiko, som under VKA-behandlingen får målt INR < 1,5 skal man overveje alternativ antitrombotisk behandling med LMH (terapeutiske doser), indtil INR igen er i terapeutisk niveau.

Følgende procedure kan anvendes ved den blødende patient:

INR i sikkert interval (2 < INR < 4,5)

- Pausér VKA-behandlingen og afsøg årsager til blødningen.
- Hvis årsag ikke identificeres, genoptages VKA-behandlingen i reduceret dosis.

INR > 4,5

- Der pauseres altid med VKA-behandling.
- Ved mindre blødning overvejes, afhængig af INR, at give 1-2,5 mg Phytomenadion peroralt eller i.v.
- Ved større og livstruende blødninger indlægges patienten akut med henblik på stillingtagen til i.v. indgift af phytomenadion (10 mg), frisk frosset plasma (15 mL/kg legemsvægt). I stedet for frisk frosset plasma kan det overvejes at give protrombin complex koncentrat (Octaplex®). Endvidere kan anvendes NovoSeven (20 mikrog/kg legemsvægt) eller indgift af koagulationsfaktor IX-koncentrat. Behandlingen konfereres med Trombosecenter.

Følgende procedure kan anvendes, når der ikke er blødning:

4,5 < INR < 10:

- Pausér VKA-behandling.

INR > 10:

- VKA-behandlingen pauseres, og der gives 2,5 mg vitamin K peroralt eller i.v.

Dosering af Phytomenadion:

Phytomenadion fås som injektionsvæske (10 mg/mL) i ampuller af 0,2 mL og 1 mL. Væsken kan gives som injektion eller peroralt. Fås endvidere som tabletter a 10 mg til peroral administration (har én delekærv).

8.3. Forslag til organisation af VKA-behandling

VKA-behandlingens dilemmaer: underbehandling, blødningskomplikationer, insufficient INR-kontrol, usikre patientpræferencer og –information, snævre terapeutiske intervaller har næppe nogen let løsning.

Hvem som helst kan foranledige VKA-behandling, men ikke alle lige godt og effektivt – og da margenen imellem gevinst og tab i virkeligheden balancerer omkring 1-2%, må bestræbelser gå i retning af at optimere behandlingsorganisationen.

- Umiddelbart må man anbefale, at afdelinger, praksis og ambulatorier med mange VKA-patienter organiserer VKA-behandlingen på så få hænder som muligt, og med et effektivt laboratoriesamarbejde.
- Løbende kvalitetssikring af behandlingen med årlig opgørelse af blødningskomplikationer og tromboser.
- Vurdering af tid i terapeutisk INR-interval, som skal være mindst 70%.
- På langt sigt organisere regionale antikoagulationsambulatorier, for selvom VKA-behandlingen måske bliver erstattet af nyere og lettere håndterbare medikamenter, er hele det komplekse problem med risikofaktorstratificering, blødningsbivirkninger, polyfarmaci og compliance hos det stigende antal ældre AFLI-patienter ganske uændret
- Udbyde selvtestning og selvstyret VKA-behandling i tiltagende grad.

8.4 Komplikationer ved behandling med hepariner (LMH og UFH)

Den hyppigste bivirkning under heparinbehandling (både UFH og LMH) er blødning. Under behandling med UFH er blødningsrisikoen fundet størst ved intermitterende intravenøs bolusinjektion og mindst ved subkutan administration (større blødninger hos henholdsvis 14 % og 4 %).

LMH og UFH givet sammen med ASA og clopidogrel øger blødningsrisikoen, men er acceptabel hos patienter med AKS, når heparin gives efter de anførte retningslinjer hvad angår behandlingsindikation, kontrol under behandling samt behandlingsvarighed.

Omkring 3-5% af patienter som behandles med UFH og mindre end 1% i behandling med LMH udvikler såkaldt heparin-induceret trombocytopeni (HIT) under eller efter behandlingen. En mindre del af disse patienter udvikler efterfølgende arterielle eller venøse tromboser^{355;356}. Ofte debuterer trombocytopenien efter 5 dages terapi, men kan optræde tidligere hvis patienten tidligere har været behandlet med heparin. Trombocytopenien giver sjældent anledning til blødning, og det er de alvorlige trombotiske manifestationer som øger morbiditeten og mortaliteten.

HIT findes i to typer, type 1 og type 2²³⁵⁷⁻³⁵⁹. Patogenesen for HIT type 1 og type 2 er forskellig. HIT type 1 optræder hos omkring 10 % af alle patienter, som får behandling med UFH. Faldet i trombocyt-koncentration optræder som regel inden for få dage og skyldes en ikke-immunologisk binding af heparin til trombocytoverfladen. Trombocyt-koncentrationen falder sjældent til under $100 \times 10^9/L$ på trods af fortsat heparinbehandling. HIT type 2 optræder hos 0,5–2 % af patienter, som behandles med UFH i mere end 5 dage. Risikoen for HIT type 2 er uafhængig af heparindosis og synes at optræde langt sjældnere under behandling med LMH end UFH. Der er ofte tale om svær trombocytopeni med fald i trombocyt-koncentration til $40-60 \times 10^9/L$, og tilstanden kan kompliceres med tromboemboliske manifestationer. Fænomenet skyldes dannelsen af antistoffer over for pladefaktor IV-heparinkompleks.

HIT er en klinisk diagnose som kan underbygges af forskellige laboratorieanalyser (påvisning af antistoffer mod heparin/PF4 komplekser, trombocytaktivitets test, serotonin frigivelses test samt trombocyt-aggregations test). Det er ikke muligt at forudsige hvilke patienter, der vil udvikle HIT. Idet HIT er en potentielt livstruende tilstand, anbefales

det ved heparinterapi at foretage en: 1) Regelmæssig monitorering af trombocyt-koncentrationen i forbindelse med initieringen af heparin-behandling, og at 2) Registrere eventuelle sammenfald mellem fald i trombocyt-koncentration og initiering af heparinterapi (> 50% fald i trombocyt-koncentrationen fra dag 0 til dag 5 af behandlingen eller tidligere hvis patienten tidligere har været i behandling med hepariner) 3) Være opmærksom på HIT ved samtidig tilstedeværelse af trombose og 4) Udelukke andre årsager til trombocytopeni. Der er udviklet et scoringssystem baseret på disse informationer »the four T's« som med udgangspunkt i Trombocytopeni, Timing, Thrombosis og Other cause for trombocytopenia estimerer sandsynligheden for tilstedeværelsen af HIT^{356;359}. Behandlingen er en specialistopgave.

Af andre bivirkninger kan der under behandling med heparin optræde osteoporose og alopeci. Ses sjældnere for LMH end UFH. Osteoporose (og evt. frakturer) synes kun at optræde ved mere end tre måneders behandling med mere end 20.000 enh. heparin daglig²⁷⁴.

8.5. Komplikationer ved behandling med trombocyt-funktionshæmmere

ASA-allergi findes hos ca. 10 % af befolkningen. Total blødningsrisiko ved ASA-behandling kendes fra TPT-studiet 6,7 % vs. 5,4 % årligt hos ubehandlede kontroller^{274;360}. Øvre gastrointestinale blødninger udgør heraf ca. 0,2 % per år, hvilket er 2-3 gange baggrundspopulationens risiko^{274;361;362}, og i begge studier var der tale om lav-dosis ASA. Brug af enterocoatede tabletter reducerede ikke risikoen. De gastrointestinale blødninger er ligesom gastritgenerne dosisafhængige og kan i nogen grad forebygges ved samtidig protonhæmmerbehandling³⁵¹.

I store placebokontrollerede undersøgelser kan der beregnes en let øget risiko for intrakraniell blødning under ASA behandling på ca. ét tilfælde per 4.200 personårs behandling^{274;363;364}. Det er fortsat uafklaret, om ASA bør gives som primær profylakse (til ikke-høj-risiko personer), idet cerebrale og gastrointestinale blødningsbivirkninger synes at overskygge behandlingsgevinsten^{274;365}. Når ASA gives sammen med streptokinase ved AMI er der set en 0,3 % øgning i frekvensen af større blødninger og 0,1 % flere intrakranielle blødninger. Samtidig er der dog fundet 0,3 % færre apopleksi tilfælde (cerebrale infarkter) end i placebogruppen. Kombinationsbehandlingen reducerede mortaliteten med 42 %^{105;274}. ASA bør ikke gives i forbindelse med ekstrakorporal cirkulation pga. øget blødningsrisiko.

Hos patienter med ASA intolerans kan anvendes clopidogrel. Risikoen for gastrointestinale blødningskomplikationer og gastritsymptomer optræder sjældnere under clopidogrel end under ASA behandling. Under behandling med clopidogrel kan ses udslæt eller diaré hos sammenlagt omkring 5 af hver 1.000 behandlede patienter. Der er ingen øget risiko for neutropeni under clopidogrel behandling.

Under behandling med prasugrel er fundet øget blødningsrisiko, især hos patienter >75 år, legemsvægt <60 kg eller tidligere cerebrovaskulært tilfælde. Den irreversible hæmning af trombocyt-funktionen medfører en langvarig effekt af behandlingen. Der findes ingen antidot til administration i forbindelse med blødningskomplikationer, som behandles symptomatisk efter samme retningslinier som clopidogrel (www.dsth.dk – PRAB rapporten).

Ticagrelor behandlede patienter kan i 8-10% af tilfældene få dyspnø, der opleves som en kortåndethed. Symptomet forsvinder ved

fortsat behandling og skyldes ikke nedsat lunge- eller hjertefunktion. Ved monitorering af hjerterytmen i PLATO-studiet viste ticagrelor en øget tendens til under starten af behandling (registreret den første uge), men ikke senere (registreret efter 30 dage) en tendens til pauser på >3 og >5 sekunder. Var dog ikke symptomatisk og medførte ikke behov for implantation af pacemaker eller lipotymi. Der er således ikke behov for særlig observation på denne baggrund. En ca 10% øgning i serum kreatinin niveau under behandlingen er reversibel og forsvinder ved behandlingsophør.

Blødning under behandling med ticagrelor ses ikke hos særlige patientgrupper og risikoen herfor er ikke øget sammenlignet med clopidogrel hos ældre. Behandlingen af blødning er symptomatisk som for de øvrige trombocyt-funktionshæmmere (www.sth.dk – PRAB rapporten).

Behandling med GP-hæmmere (abciximab, tirofiban eller eptifibatid) gives ofte sammen med heparin behandling³². Kombinationsbehandlingen øger blødningsrisikoen. Der er ikke øget risiko for intrakraniell blødning under behandling med GP-hæmmere. Blødninger som optræder under behandling med GP-hæmmere behandles med trombocyt-koncentrat. Under behandling med abciximab kan optræde reversibel trombocytopeni hurtigt efter opstart af behandling, hvorfor trombocyttallet kontrolleres efter ca. 4 timers behandling, én gang dagligt under behandling samt ved behandlingens afslutning.

8.6. Komplikationer ved behandling med fondaparinux

Fraset blødning er der ikke iagttaget bivirkninger under behandling med fondaparinux. I modsætning til hepariner giver stoffet ikke anledning til HIT og har formentlig mindre udtalt effekt på knoglerne. Da der ikke findes en specifik antidot, som ophæver effekten af fondaparinux, behandles blødningskomplikationer symptomatisk med plasma samt i sværere tilfælde med aktiveret faktor VII (Novo Seven), (Specialistopgave).

8.7. Komplikationer ved behandling med bivalirudin

Blødningskomplikationer er eneste bivirkning beskrevet for bivalirudin. Der findes ingen specifik antidot for stoffet, og blødninger behandles symptomatisk. Der kan anvendes plasma og koncentrat af vitamin K afhængige koagulationsfaktorer. I svære tilfælde kan aktiveret faktor VII (Novo Seven) forsøges (Specialistopgave).

8.8. Komplikationer ved behandling med dabigatran

Blødningskomplikationer er beskrevet ved anvendelse af dabigatran. Dabigatran udskilles renalt, og derfor skal særlig forsigtighed udvises ved moderat nedsat nyrefunktion (GFR 30-50 ml/min). Det er kontraindiceret at sætte patienter med stærkt nedsat nyrefunktion (GFR ≤ 30 ml/min) i behandling med dabigatran. Nyrefunktionen skal kontrolleres før påbegyndelsen af behandlingen, og desuden vurderes i særlige kliniske situationer, hvor der er mistanke om fald i nyrefunktionen. Alle patienter som sættes i behandling med dabigatran skal have kontrolleret nyrefunktionen efter 3, 6, 9, 12 måneder og herefter hvert år.

Dabigatranetexilat forlænger PT-tiden og APTT. Protrombin tiden har lav sensitivitet i forhold til at forudsige den antikoagulerende effekt og eventuel overdosering. Erfaring savnes dog i forhold til de forskellige tromboplastiners følsomhed. APTT er mere sensitiv, men stadig relativt insensitiv, idet sensitiviteten tabes når den antikoagulerende effekt når terapeutisk niveau (> 200 ng/mL), og kurven flader ud^{54;55}. Det ser dog ud til, at den antikoagulerende effekt kan vurderes ved Ecarin Clot Tids bestemmelsen (ECT) og ved en fortyndet trombin tid (dTT). Her ses lineære dosis-respons kurver svarende til de koncentrationer, som må forventes ved anvendelse af dabigatran som profylakse og behandling^{55;56}. I forhold til vurderingen af de angivne niveauer, i forhold til risiko for blødning, vurdering af manglende compliance og mulighederne for invasive indgreb, operation eller trombolysebehandling, så mangler vi endnu meget viden, men i forhold til ECT vil en 3-4 gange forhøjet måling lige inden næste dosis (dal-værdi) formentlig være forbundet med en øget blødningsrisiko. I forhold til dTT-måling vil en værdi lige inden næste dosis på > 200 ng/mL i dabigatran plasmakonzentration teoretisk være forbundet med en øget blødningsrisiko. På grund af den relative korte halveringstid af dabigatran er det af stor betydning at tage højde for doserings- og prøvetagningstidspunkt, før man vurderer medikamentets antikoagulerende effekt udtrykt ved én af de ovenstående koagulationsanalyser.

Der er ingen specifik antidot udviklet til dabigatran. Blødninger behandles symptomatisk. Dog antages det, at der i blødningssituationer kan anvendes frisk frosset plasma (15 mL/kg) og/eller protrombin complex koncentrat. I særlige tilfælde aktiveret faktor VII (Novo Seven)(specialistopgave)^{55;366}. Ved hæmodialyse kan man indenfor henholdsvis 2 og 4 timer fjerne henholdsvis 62% og 68% af den cirkulerende mængde af dabigatran. In vitro studier har ligeledes vist, at tidlig indgift af aktiveret kul kan reducere absorptionen af dabigatran⁵⁵. Flere oplever dyspepsi og må ophøre med behandlingen som følge af dette. Nedsat virkning af dabigatran kan ses ved samtidig anvendelse af kraftige induktorer af P-gp (fx rifampicin) og andre P-gp-induktorer, så som naturlægemidler indeholdende perikon og carbamazepin. Systemisk behandling med kraftige P-gp-hæmmere (fx ketoconazol, itraconazol, tacrolimus og ciclosporin) er kontraindiceret. Andre P-gp-hæmmere som fx verapamil, amiodaron og clarithromycin kan forstærke dabigatrans virkning. Påbegyndes behandling med verapamil anbefales det at reducere dosis af dabigatran til 110 mg x 2 daglig (fra 150 mg x 2 daglig ved atrieflimren) og verapamil gives samtidig med dabigatran. Der er ingen specifikke anbefalinger vedrørende amiodaron og clarithromycin. Dronedaron og dabigatran må ikke gives samtidig. Der findes studier, som beskriver, at et morgenmåltid højt i kalorier og fedt indhold kan forlænge tiden til Cmax fra 2 til 4 timer efter indtagelse af 150 mg dabigatran etexilate³⁶⁷, samt at optagelsen kan nedsættes og forsinket postoperativt. Sidstnævnte er beskrevet i et studie på hoftepatienter, hvor dabigatran administreres 4-8 timer postoperativt, og hvor optagelsen er forsinket og nedsat (tid til peak plasmakonzentration forsinket 6 timer, og både Cmax og AUC reduceret)⁵⁶.

Kombinationsbehandling med andre antitrombotika og antikoagulantia frarådes på baggrund af forhøjet blødningsrisiko (se afsnit 6.12). UFH kan dog gives i katetre for at holde disse åbent. Erfaring savnes fortsat til gravide og børn.

8.9. Komplikationer ved behandling med apixaban

Blødningskomplikationer kan ses ved anvendelse af apixaban, men idet kun 20% udskilles renalt, antages det, at nyrefunktionen ikke i samme grad som ved dabigatran og rivaroxaban, påvirker plasmakonzentrationen. Apixaban forlænger PT-tiden, men viden om de forskellige tromboplastiners følsomhed i forhold til den antikoagulerende effekt mangler. Anti-Xa-aktiviteten vil formentlig vise sig at være mere sensitiv. Der findes ingen specifik antidot for apixaban, men det antages, at blødninger kan behandles med frisk frosset plasma (15mL/kg) og/eller protrombin complex koncentrat. Apixaban bør ikke anvendes til patienter som samtidig får stærke hæmmere af CYP3A4 (fx azolantimykotika, makrolidantibiotika, proteasehæmmere), idet disse farmaka kan øge plasmakonzentrationen af apixaban. Kombinationsbehandling med andre antitrombotika frarådes p.g.a. forøget blødningsrisiko, (afsnit 6.12).

8.10. Komplikationer ved behandling med rivaroxaban

Blødningskomplikationer kan ses ved anvendelse af rivaroxaban. Idet rivaroxaban udskilles delvist renalt (1/3 uomdannet og 1/3 omdannet), skal der udvises opmærksomhed ved påvirket nyrefunktion. Ved svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 mL/min) kan plasmakonzentrationer af rivaroxaban være signifikant forhøjede og medføre øget farmakodynamisk effekt og dermed øget blødningsrisiko. Rivaroxaban anbefales ikke ved kreatininclearance < 15 mL/min.

Hos cirrosepatienter med moderat nedsat leverfunktion kan plasmakonzentrationerne for rivaroxaban være betydeligt øgede, hvilket kan medføre en øget blødningsrisiko. Forsigtighed skal udvises. Rivaroxaban bør desuden ikke anvendes til patienter som samtidigt får azolantimykotika (fx ketoconazol, itraconazol) eller HIV-proteasehæmmere (fx ritonavir). Disse farmaka er hæmmere af både CYP3A4 og P-gp og kan øge plasmakonzentrationen af rivaroxaban og medføre en øget blødningsrisiko. Fluconazol forventes at have en mindre indvirkning på rivaroxabans farmakodynamiske effekt og kan anvendes med forsigtighed. Kombinationsbehandling med andre antitrombotika frarådes, idet det giver anledning til en øget blødningsrisiko (afsnit 6.12).

Rivaroxaban forlænger PT-tiden, APTT, fortyndende Russell Viper venom ratio og heptest (LMH aktivitets test). Protrombintiden er ikke følsom ved lave koncentrationer. Ligesom ved apixaban savnes erfaring i forhold til de enkelte anvendte tromboplastiners følsomhed i forhold til angivelse af en antikoagulerende effekt. APTT forlænges, men er mindre sensitiv end PT-bestemmelsen. Heparin clotting tiden forlænges og der ses en dosisafhængig stigning i den fortyndede Russell viper venom ratio⁵⁷. Bestemmelse af anti-Xa aktiviteten og/eller PT-tiden korrelerer rigtig godt med plasmakonzentrationen af rivaroxaban ($r=0,949$ og $r=0,935$)^{368;369}. På trods af disse lovende fund, findes der endnu ingen validerede koagulationsanalyser, som kan anbefales i forhold til monitoreringen af rivaroxaban i plasma. Der findes ingen specifik antidot, men det antages at blødninger kan behandles med frisk frosset plasma (15mL/kg) og/eller protrombin complex koncentrat³⁶⁶.

9. Forkortelser, definitioner og akronymer

ACCP	American College of Chest Physicians	RCT	randomised clinical trial
ACT	activated clotting time	rt-PA	rekombinant human vævsplasminogen aktivator
ADP	adenosindifosfat	TCI	transitorisk cerebral iskæmi
AFLI	atrieflimren	TE	tromboemboli
AK	antikoagulans	TEE	transøsofageal ekkokardiografi
AKS	akut koronar syndrom	(r)t-PA el. t-PA	rekombinant vævsplasminogenaktivator
AMI	akut myokardieinfarkt	TxA ₂	tromboksen A ₂
AP	angina pectoris	uAP	Ustabil angina pectoris
APSAC	plasminogenaktivator kompleks	UFH	ufraktioneret heparin
APTT	P-Koagulation, intern + fælles vej; aktiveret partiel tromboplastintid	UK	urokinase
ASA	acetylsalicylsyre	VKA	vitamin-K-antagonist
BMS	bare-metal stent	VTE	venøs tromboemboli
BMI	body mass index	WHO	World Health Organisation
BT	blodtryk	WPW	Wolf Parkinson White-præexcitation
CABG	coronary artery by-pass grafting (koronar bypassoperation)		
cAMP	cyklisk adenosinmonofosfat		
CHF	kongestiv hjerteinsufficiens		
COX	cyclooxygenase		
CT	computeriseret tomografi		
DC	direct current		
DES	drug-eluting stent		
DP	dipyridamol		
dTT	fortyndet trombin tid		
DVT	dyb venøs trombose		
ECT	Ecarin Clot Tid		
EF	venstre ventrikel's (ejection) fraktion		
FXa	faktor Xa		
GP1Ib/IIIa	glykoproteiner (membranreceptorer på trombocytter)		
HIT	heparin-induceret trombocytopeni		
ICH	intrakraniell blødning		
IHD	iskæmisk hjertesygdom		
ISI	international sensitivity index		
INR	International normalized ratio		
LA	venstre atrium		
LE	lungeemboli		
LV	venstre ventrikel		
LMH	lavmolekylært heparin		
MVP	mitralprolaps		
MR	mitral regurgitation		
MS	mitralstenose		
NEMT	nordisk evaluering af medicinsk teknologi		
NSTE-AKS	non-ST-elevations AKS		
NSTEMI	non-STEMI		
PE eller LE	lungeemboli		
PFO	persisterende forarmen ovale		
PGI ₂	prostacyclin		
PCI	perkutan koronar intervention		
P-PCI	primær perkutan koronar intervention		
POCT	point-of-care test		
PPI	Protonpumpe hæmmer		
PT	P-Koagulationsfaktorer II+VII+X; protrombintid		
PTS	posttrombotisk syndrom		
SK	streptokinase		

Referencer

1. Phillips DR, Conley PB, Sinha U, Andre P. Therapeutic approaches in arterial thrombosis. *J Thromb Haemost* 2005;3:1577-1589.
2. Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS et al. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006;114:774-782.
3. Grove EL, Storey RF. The right oral antithrombotics in acute coronary syndromes. *Lancet* 2009;374:1947-1948.
4. Koch CG, Li L, Sessler DI et al. Duration of red-cell storage and complications after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2008;358:1229-1239.
5. Wang TY, Xiao L, Alexander KP et al. Antiplatelet therapy use after discharge among acute myocardial infarction patients with in-hospital bleeding. *Circulation* 2008;118:2139-2145.
6. Spencer FA, Moscucci M, Granger CB et al. Does comorbidity account for the excess mortality in patients with major bleeding in acute myocardial infarction? *Circulation* 2007;116:2793-2801.
7. Christensen TD, Johnsen SP, Hjortdal VE, Hasenkam JM. Self-management of oral anticoagulant therapy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2007;118:54-61.
8. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005;3:692-694.
9. Cannon CP, Battler A, Brindis RG et al. American College of Cardiology key data elements and definitions for measuring the clinical management and outcomes of patients with acute coronary syndromes. A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Data Standards (Acute Coronary Syndromes Writing Committee). *J Am Coll Cardiol* 2001;38:2114-2130.
10. Lindh JD, Holm L, Dahl ML, Alfredsson L, Rane A. Incidence and predictors of severe bleeding during warfarin treatment. *J Thromb Thrombolysis* 2008;25:151-159.
11. Koertke H, Zittermann A, Wagner O et al. Efficacy and safety of very low-dose self-management of oral anticoagulation in patients with mechanical heart valve replacement. *Ann Thorac Surg* 2010;90:1487-1493.
12. Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-1057.
13. Steg PG, Mehta SR, Jukema JW et al. RUBY-1: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the safety and tolerability of the novel oral factor Xa inhibitor darexaban (YM150) following acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2011;32:2541-2554.
14. Steg PG, Huber K, Andreotti F et al. Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2011;32:1854-1864.
15. Green D, Hirsh J, Heit J et al. Low molecular weight heparin: a critical analysis of clinical trials. *Pharmacol Rev* 1994;46:89-109.
16. Acar J, lung B, Boissel JP et al. AREVA: multicenter randomized comparison of low-dose versus standard-dose anticoagulation in patients with mechanical prosthetic heart valves. *Circulation* 1996;94:2107-2112.
17. Hirsh J, Siragusa S, Cosmi B, Ginsberg JS. Low molecular weight heparins (LMWH) in the treatment of patients with acute venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1995;74:360-363.
18. Nieuwenhuis HK, Albada J, Banga JD, Sixma JJ. Identification of risk factors for bleeding during treatment of acute venous thromboembolism with heparin or low molecular weight heparin. *Blood* 1991;78:2337-2343.
19. Leizorovicz A, Bara L, Samama MM, Haugh MC. Factor Xa inhibition: correlation between the plasma levels of anti-Xa activity and occurrence of thrombosis and haemorrhage. *Haemostasis* 1993;23 Suppl 1:89-98.
20. Grove EL, Gregersen S. Antiplatelet Therapy in Patients with Diabetes Mellitus. *Curr Vasc Pharmacol* 2012.
21. Hedegaard SS, Hvas AM, Grove EL et al. Optical platelet aggregation versus thromboxane metabolites in healthy individuals and patients with stable coronary artery disease after low-dose aspirin administration. *Thromb Res* 2009;124:96-100.
22. Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2010;363:930-942.
23. Huang ES, Strate LL, Ho WW, Lee SS, Chan AT. Long-term use of aspirin and the risk of gastrointestinal bleeding. *Am J Med* 2011;124:426-433.
24. Sharis PJ, Cannon CP, Loscalzo J. The antiplatelet effects of ticlopidine and clopidogrel. *Ann Intern Med* 1998;129:394-405.
25. Jakubowski JA, Winters KJ, Naganuma H, Wallentin L. Prasugrel: a novel thienopyridine antiplatelet agent. A review of preclinical and clinical studies and the mechanistic basis for its distinct antiplatelet profile. *Cardiovasc Drug Rev* 2007;25:357-374.
26. Brandt JT, Close SL, Iturria SJ et al. Common polymorphisms of CYP2C19 and CYP2C9 affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic response to clopidogrel but not prasugrel. *J Thromb Haemost* 2007;5:2429-2436.
27. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-2015.
28. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K et al. Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and effect of switching therapies: the RESPOND study. *Circulation* 2010;121:1188-1199.
29. Bliden KP, Tantry US, Storey RF et al. The effect of ticagrelor versus clopidogrel on high on-treatment platelet reactivity: combined analysis of the ONSET/OFFSET and RESPOND studies. *Am Heart J* 2011;162:160-165.
30. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation* 2009;120:2577-2585.
31. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1502-1517.
32. Sorensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ et al. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet* 2009;374:1967-1974.
33. WHO Expert Committee on Biological Standardization. 31st Report. *WHO Tech Rep Ser* 1983;687:81-105.
34. International Committee for Standardization in Haematology, International Committee on Thrombosis and Haemostasis: ICSH/ICTH recommendations for reporting prothrombin time in oral anticoagulant control. *Thromb Haemost* 1985;53:155-156.
35. Jespersen J. Den standardiserede protrombintidsbestemmelse. [International Normalized Ratio (INR) og dens terapeutiske intervaller. [The standardized prothrombin time determination, International Normalized Ratio (INR) and the therapeutic intervals]. *Ugeskr Læger* 1988;150:3038-3041.
36. Jespersen J, Hansen MS, Dyerberg J et al. Den standardiserede protrombintidsbestemmelse og optimal antikoagulationsbehandling [Standardized prothrombin time determinations and optimal anticoagulant therapy]. *Ugeskr Læger* 1991;153:355-360.
37. Raskob GE, Carter CJ, Hull RD. Anticoagulant therapy for venous thromboembolism. *Prog Hemost Thromb* 1989;9:1-27.
38. Pathophysiology and clinical aspects of fibrinolysis and inhibition of coagulation. Experimental and clinical studies with special reference to women on oral contraceptives and selected groups of thrombosis prone patients. 1-49. 1987. Copenhagen, Lægeforeningens Forlag.
39. Weiss P, Soff GA, Halkin H, Seligsohn U. Decline of proteins C and S and factors II, VII, IX and X during the initiation of warfarin therapy. *Thromb Res* 1987;45:783-790.
40. Gram J, Jespersen J. Protein C mangel og trombose - fysiologiske og kliniske aspekter [Protein C deficiency and thrombosis. Physiological and clinical aspects]. *Ugeskr Læger* 1986;148:1670-1672.
41. Wessler S, Gitel SN. Warfarin. From bedside to bench. *N Engl J Med* 1984;311:645-652.
42. Broekmans AW, Bertina RM, Loeliger EA, Hofmann V, Klingemann HG. Protein C and the development of skin necrosis during anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1983;49:251.
43. 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;322:1260-1264.
44. Husted SE, Lassen JF, Nielsen HK et al. Praktiske aspekter ved peroral antikoagulationsbehandling. Klaringsrapport nr. 13. *Ugeskr Læger* 2001.
45. Grip L, Blomback M, Schulman S. Hypercoagulable state and thromboembolism following warfarin withdrawal in post-myocardial-infarction patients. *Eur Heart J* 1991;12:1225-1233.
46. Ansell J, Hirsh J, Poller L et al. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:204S-233S.
47. Christensen TD, Larsen TB. Precision and accuracy of point-of-care testing coagulometers used for self-testing and self-management of oral anticoagulation therapy. *J Thromb Haemost* 2012;10:251-260.
48. Heneghan C, Ward A, Perera R et al. Self-monitoring of oral anticoagulation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2012;379:322-334.

49. Hommes DW, Bura A, Mazzolai L, Buller HR, ten Cate JW. Subcutaneous heparin compared with continuous intravenous heparin administration in the initial treatment of deep vein thrombosis. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1992;116:279-284.
50. 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;287:324-327.
51. Barrowcliffe TW, Gray E. Studies of phospholipid reagents used in coagulation II: factors influencing their sensitivity to heparin. *Thromb Haemost* 1981;46:634-637.
52. Brandt JT, Triplett DA. Laboratory monitoring of heparin. Effect of reagents and instruments on the activated partial thromboplastin time. *Am J Clin Pathol* 1981;76:530-537.
53. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;355:2203-2216.
54. Stangier J, Rathgen K, Stahle H, Gansser D, Roth W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64:292-303.
55. van RJ, Stangier J, Haertter S et al. Dabigatran--a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010;103:1116-1127.
56. Troconiz IF, Tillmann C, Liesenfeld KH, Schafer HG, Stangier J. Population pharmacokinetic analysis of the new oral thrombin inhibitor dabigatran (BIBR 1048) in patients undergoing primary elective total hip replacement surgery. *J Clin Pharmacol* 2007;47:371-382.
57. Samama MM, Martinoli JL, LeFlem L et al. Assessment of laboratory assays to measure rivaroxaban--an oral, direct factor Xa inhibitor. *Thromb Haemost* 2010;103:815-825.
58. Baigent C, Blackwell L, Collins R et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-1860.
59. Ridker PM, Manson JE, Gaziano JM, Buring JE, Hennekens CH. Low-dose aspirin therapy for chronic stable angina. A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1991;114:835-839.
60. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* 1994;308:81-106.
61. Juul-Moller S, Edvardsson N, Jahnmatz B et al. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. *Lancet* 1992;340:1421-1425.
62. Nyman I, Larsson H, Wallentin L. Prevention of serious cardiac events by low-dose aspirin in patients with silent myocardial ischaemia. The Research Group on Instability in Coronary Artery Disease in Southeast Sweden. *Lancet* 1992;340:497-501.
63. Wallentin L. Long-term management--the way forward? *Clin Cardiol* 2000;23 Suppl 1:113-117.
64. Ip JH, Stein B, Fuster V, Badimon L. Antithrombotic therapy in cardiovascular diseases. Future directions based on pathogenesis and risk. *Ann NY Acad Sci* 1991;614:289-311.
65. Waters D, Lam J, Theroux P. Newer concepts in the treatment of unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1991;68:34C-41C.
66. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet* 2010;376:1233-1243.
67. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR et al. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
68. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527-533.
69. Yusuf S, Mehta SR, Zhao F et al. Early and late effects of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;107:966-972.
70. Muller I, Seyfarth M, Rudiger S et al. Effect of a high loading dose of clopidogrel on platelet function in patients undergoing coronary stent placement. *Heart* 2001;85:92-93.
71. von BN, Taubert D, Pogatsa-Murray G et al. Absorption, metabolism, and antiplatelet effects of 300-, 600-, and 900-mg loading doses of clopidogrel: results of the ISAR-CHOICE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect) Trial. *Circulation* 2005;112:2946-2950.
72. Patti G, Colonna G, Pasceri V et al. Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention: results from the ARMYDA-2 (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) study. *Circulation* 2005;111:2099-2106.
73. Ailei B, Jacquemin L, De PF et al. Clopidogrel 150 mg/day to overcome low responsiveness in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention: results from the VASP-O2 (Vasodilator-Stimulated Phosphoprotein-02) randomized study. *JACC Cardiovasc Interv* 2008;1:631-638.
74. Mega JL, Close SL, Wiviott SD et al. Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON-TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis. *Lancet* 2010;376:1312-1319.
75. Mega JL, Simon T, Collet JP et al. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA* 2010;304:1821-1830.
76. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS et al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA* 2011;305:1097-1105.
77. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 2010;363:1909-1917.
78. Becker RC, Bassand JP, Budaj A et al. Bleeding complications with the P2Y12 receptor antagonists clopidogrel and ticagrelor in the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J* 2011;32:2933-2944.
79. Held C, Asenblad N, Bassand JP et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:672-684.
80. Hildebrandt PR, Gøtzsche CO. Akut koronar syndrom. Retningslinier for diagnostik og behandling. Klaringsrapport nr. 3. *Ugeskr Læger* 2001.
81. Rasmussen LH, Husted SE, Clemmensen PM et al. Kliniske studier med glycoprotein IIb/IIIa-receptorantagonist [Clinical studies on glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonist]. *Ugeskr Læger* 2000;162:5944-5947.
82. Kristensen SD, Wurtz M, Grove EL et al. Contemporary use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. *Thromb Haemost* 2012;107:215-224.
83. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition in acute coronary syndromes. Gradient of benefit related to the revascularization strategy. *Eur Heart J* 2002;23:1441-1448.
84. Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ et al. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA* 2006;295:1531-1538.
85. Giugliano RP, White JA, Bode C et al. Early versus delayed, provisional eptifibatid in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;360:2176-2190.
86. Stone GW, Bertrand ME, Moses JW et al. Routine upstream initiation vs deferred selective use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: the ACUITY Timing trial. *JAMA* 2007;297:591-602.
87. Kastrati A, Neumann FJ, Schulz S et al. Abciximab and heparin versus bivalirudin for non-ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2011;365:1980-1989.
88. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease, Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) study group. *Lancet* 1996;347:561-568.
89. Gurfinkel EP, Manos EJ, Mejail RI et al. Low molecular weight heparin versus regular heparin or aspirin in the treatment of unstable angina and silent ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:313-318.
90. Kaul S, Shah PK. Low molecular weight heparin in acute coronary syndrome: evidence for superior or equivalent efficacy compared with unfractionated heparin? *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1699-1712.
91. Goodman SG, Fitchett D, Armstrong PW, Tan M, Langer A. Randomized evaluation of the safety and efficacy of enoxaparin versus unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes receiving the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor eptifibatid. *Circulation* 2003;107:238-244.
92. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM et al. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA* 2004;292:45-54.
93. Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V et al. Efficacy and bleeding

- complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview. *JAMA* 2004;292:89-96.
94. Blazing MA, de Lemos JA, White HD et al. Safety and efficacy of enoxaparin vs unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes who receive tirofiban and aspirin: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:55-64.
 95. Cohen M, Theroux P, Borzak S et al. Randomized double-blind safety study of enoxaparin versus unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes treated with tirofiban and aspirin: the ACUTE II study. The Antithrombotic Combination Using Tirofiban and Enoxaparin. *Am Heart J* 2002;144:470-477.
 96. Effects of recombinant hirudin (lepirudin) compared with heparin on death, myocardial infarction, refractory angina, and revascularisation procedures in patients with acute myocardial ischaemia without ST elevation: a randomised trial. Organisation to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS-2) Investigators. *Lancet* 1999;353:429-438.
 97. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;354:1464-1476.
 98. Williams DO, Kirby MG, McPherson K, Phear DN. Anticoagulant treatment of unstable angina. *Br J Clin Pract* 1986;40:114-116.
 99. Effects of long-term, moderate-intensity oral anticoagulation in addition to aspirin in unstable angina. The Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS) Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:475-484.
 100. Simoons ML, Bobbink IW, Boland J et al. A dose-finding study of fondaparinux in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the Pentasaccharide in Unstable Angina (PENTUA) Study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2183-2190.
 101. Steg PG, Jolly SS, Mehta SR et al. Low-dose vs standard-dose unfractionated heparin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes treated with fondaparinux: the FUTURA/OASIS-8 randomized trial. *JAMA* 2010;304:1339-1349.
 102. Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA et al. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA* 2003;289:853-863.
 103. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003;361:13-20.
 104. Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K et al. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349:733-742.
 105. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988;2:349-360.
 106. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005;352:1179-1189.
 107. Dorler J, Edlinger M, Alber HF et al. Clopidogrel pre-treatment is associated with reduced in-hospital mortality in primary percutaneous coronary intervention for acute ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2011;32:2954-2961.
 108. Koul S, Smith JG, Schersten F et al. Effect of upstream clopidogrel treatment in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2011;32:2989-2997.
 109. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:723-731.
 110. Steg PG, James S, Harrington RA et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. *Circulation* 2010;122:2131-2141.
 111. Wijns W, Kolh P, Danchin N et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2010;31:2501-2555.
 112. Ferguson JJ, Dougherty KG, Gaos CM et al. Relation between procedural activated coagulation time and outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1061-1065.
 113. Chew DP, Bhatt DL, Lincoff AM et al. Defining the optimal activated clotting time during percutaneous coronary intervention: aggregate results from 6 randomized, controlled trials. *Circulation* 2001;103:961-966.
 114. Boccaro A, Benamer H, Juliard JM et al. A randomized trial of a fixed high dose vs a weight-adjusted low dose of intravenous heparin during coronary angioplasty. *Eur Heart J* 1997;18:631-635.
 115. Zijlstra F, Ernst N, de Boer MJ et al. Influence of prehospital administration of aspirin and heparin on initial patency of the infarct-related artery in patients with acute ST elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1733-1737.
 116. Liem A, Zijlstra F, Ottervanger JP et al. High dose heparin as pretreatment for primary angioplasty in acute myocardial infarction: the Heparin in Early Patency (HEAP) randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:600-604.
 117. Hermanides RS, Ottervanger JP, Dambrink JH et al. Suboptimal anticoagulation with pre-hospital heparin in ST-elevation myocardial infarction. *Thromb Haemost* 2011;106:636-640.
 118. de Queiroz Fernandes Araujo JO, Veloso HH, Braga De Paiva JM, Filho MW, Vincenzo De Paola AA. Efficacy and safety of abciximab on acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary interventions: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am Heart J* 2004;148:937-943.
 119. Montalescot G, Zeymer U, Silvain J et al. Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: the international randomised open-label ATOLL trial. *Lancet* 2011;378:693-703.
 120. Parodi G, Antoniucci D, Nikolsky E et al. Impact of bivalirudin therapy in high-risk patients with acute myocardial infarction: 1-year results from the HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:796-802.
 121. Ellis SG, Tendera M, de Belder MA et al. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358:2205-2217.
 122. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. *Lancet* 2006;367:569-578.
 123. Israel DH, Fuster V, Ip JH, Chesebro JH. Antithrombotic therapy in acute myocardial infarction. *Thromb Haemorrh Disorders* 1991;4:33-41.
 124. Harjai KJ, Shenoy C, Orshaw P et al. Low-dose versus high-dose aspirin after percutaneous coronary intervention: analysis from the guthrie health off-label Stent (GHOST) registry. *J Interv Cardiol* 2011;24:307-314.
 125. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1607-1621.
 126. Left ventricular thrombosis and stroke following myocardial infarction. *Lancet* 1990;335:759-760.
 127. Egeblad H. Intracardiac thrombus-systemic arterial embolism. Contribution of echocardiography. *Acta Med Scand Suppl* 1988;730:1-112.
 128. Motro M, Barbash GI, Hod H et al. Incidence of left ventricular thrombi formation after thrombolytic therapy with recombinant tissue plasminogen activator, heparin, and aspirin in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1991;122:23-26.
 129. Randomised controlled trial of subcutaneous calcium-heparin in acute myocardial infarction. The SCATI (Studio sulla Calciparina nell'Angina e nella Trombosi Ventricolare nell'Infarto) Group. *Lancet* 1989;2:182-186.
 130. Turpie AG, Robinson JG, Doyle DJ et al. Comparison of high-dose with low-dose subcutaneous heparin to prevent left ventricular mural thrombosis in patients with acute transmural anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989;320:352-357.
 131. Vaitkus PT, Barnathan ES. Embolic potential, prevention and management of mural thrombus complicating anterior myocardial infarction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1004-1009.
 132. Stratton JR, Resnick AD. Increased embolic risk in patients with left ventricular thrombi. *Circulation* 1987;75:1004-1011.
 133. Cregler LL. Antithrombotic therapy in left ventricular thrombosis and systemic embolism. *Am Heart J* 1992;123:1110-1114.
 134. Simpson EL, Stevenson MD, Rawdin A, Papaioannou D. Thrombophilia testing in people with venous thromboembolism: systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 2009;13:iii, ix-91.
 135. Baglin T, Gray E, Greaves M et al. Clinical guidelines for testing for heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 2010;149:209-220.
 136. Larsen TB, Husted SE, Nybo M, Nielsen JD, Jørgensen M. Behandlingsvejledning for trombofili (Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase). 2012.
 137. Chung I, Lip GY. Antithrombotic therapy for congestive heart failure. *Int J Clin Pract* 2006;60:36-47.

138. SZEKELY P. SYSTEMIC EMBOLISM AND ANTICOAGULANT PROPHYLAXIS IN RHEUMATIC HEART DISEASE. *Br Med J* 1964;5392:1209-1212.
139. Salem DN, Stein PD, Al-Ahmad A et al. Antithrombotic therapy in valvular heart disease--native and prosthetic: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:457S-482S.
140. Pengo V, Barbero F, Biasiolo A et al. Prevention of thromboembolism in patients with mitral stenosis and associated atrial fibrillation: effectiveness of low intensity (INR target 2) oral anticoagulant treatment. *Thromb Haemost* 2003;89:760-764.
141. Perez-Gomez F, Salvador A, Zumalde J et al. Effect of antithrombotic therapy in patients with mitral stenosis and atrial fibrillation: a sub-analysis of NASPEAF randomized trial. *Eur Heart J* 2006;27:960-967.
142. Hirsh J, Fuster V. Guide to anticoagulant therapy. Part 2: Oral anticoagulants. American Heart Association. *Circulation* 1994;89:1469-1480.
143. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006;114:119-125.
144. Go AS, Hylek EM, Phillips KA et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;285:2370-2375.
145. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace* 2010;12:1360-1420.
146. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-988.
147. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98:946-952.
148. Marini C, De SF, Sacco S et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke* 2005;36:1115-1119.
149. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-867.
150. The Atrial Fibrillation Investigators (AFI). Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154:1449-1457.
151. Conway DS, Lip GY. Comparison of outcomes of patients with symptomatic peripheral artery disease with and without atrial fibrillation (the West Birmingham Atrial Fibrillation Project). *Am J Cardiol* 2004;93:1422-5, A10.
152. Transesophageal echocardiographic correlates of thromboembolism in high-risk patients with nonvalvular atrial fibrillation. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators Committee on Echocardiography. *Ann Intern Med* 1998;128:639-647.
153. Zabalgoitia M, Halperin JL, Pearce LA et al. Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1622-1626.
154. Hughes M, Lip GY. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemost* 2008;99:295-304.
155. Fang MC, Singer DE, Chang Y et al. Gender differences in the risk of ischemic stroke and peripheral embolism in atrial fibrillation: the AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation* 2005;112:1687-1691.
156. Hart RG, Pearce LA, McBride R, Rothbart RM, Asinger RW. Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. *Stroke* 1999;30:1223-1229.
157. Friberg J, Scharling H, Gadsboll N, Truelsen T, Jensen GB. Comparison of the impact of atrial fibrillation on the risk of stroke and cardiovascular death in women versus men (The Copenhagen City Heart Study). *Am J Cardiol* 2004;94:889-894.
158. Dargès N, Nieuwlaar R, Vardas PE et al. Gender-related differences in presentation, treatment, and outcome of patients with atrial fibrillation in Europe: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:572-577.
159. Wang TJ, Massaro JM, Levy D et al. A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *JAMA* 2003;290:1049-1056.
160. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ* 2011;342:d124.
161. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology* 2007;69:546-554.
162. Hughes M, Lip GY. Risk factors for anticoagulation-related bleeding complications in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *QJM* 2007;100:599-607.
163. Gage BF, Waterman AD, Shannon W et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864-2870.
164. Lip GY, Nieuwlaar R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137:263-272.
165. Van Staa TP, Setakis E, Di Tanna GL, Lane DA, Lip GY. A comparison of risk stratification schemes for stroke in 79,884 atrial fibrillation patients in general practice. *J Thromb Haemost* 2011;9:39-48.
166. Boriani G, Botto GL, Padeletti L et al. Improving stroke risk stratification using the CHADS2 and CHA2DS2-VASc risk scores in patients with paroxysmal atrial fibrillation by continuous arrhythmia burden monitoring. *Stroke* 2011;42:1768-1770.
167. Go AS, Hylek EM, Chang Y et al. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? *JAMA* 2003;290:2685-2692.
168. Palareti G, Cosmi B. Bleeding with anticoagulation therapy - who is at risk, and how best to identify such patients. *Thromb Haemost* 2009;102:268-278.
169. Shireman TI, Mahnken JD, Howard PA et al. Development of a contemporary bleeding risk model for elderly warfarin recipients. *Chest* 2006;130:1390-1396.
170. Gage BF, Yan Y, Milligan PE et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J* 2006;151:713-719.
171. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138:1093-1100.
172. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med* 1998;105:91-99.
173. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Final results. *Circulation* 1991;84:527-539.
174. Sato H, Ishikawa K, Kitabatake A et al. Low-dose aspirin for prevention of stroke in low-risk patients with atrial fibrillation: Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial. *Stroke* 2006;37:447-451.
175. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:493-503.
176. Connolly S, Pogue J, Hart R et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903-1912.
177. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:2066-2078.
178. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806-817.
179. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-1151.
180. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010;376:975-983.
181. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-992.
182. Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM et al. Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: design and rationale for the Effective aNticoagulation with factor xA next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 48 (ENGAGE AF-TIMI 48). *Am Heart J* 2010;160:635-641.
183. Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation* 2011;123:131-136.

184. Calkins H, Kuck KH, Cappato R et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: Recommendations for Patient Selection, Procedural Techniques, Patient Management and Follow-up, Definitions, Endpoints, and Research Trial Design: A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation. Developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA), a registered branch of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); and in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed by the governing bodies of the American College of Cardiology Foundation, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, the Asia Pacific Heart Rhythm Society, and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm* 2012.
185. Lakkireddy D, Reddy YM, Di BL et al. Feasibility and safety of dabigatran versus warfarin for periprocedural anticoagulation in patients undergoing radiofrequency ablation for atrial fibrillation: results from a multicenter prospective registry. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1168-1174.
186. Winkle RA, Mead RH, Engel G, Kong MH, Patrawala RA. The use of dabigatran immediately after atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012;23:264-268.
187. Israel DH, Fuster V, Ip JH, Chesebro JH. Antithrombotic therapy in acute myocardial infarction. *Thromb Haemorrh Disorders* 1991;4:33-41.
188. Hull R, Delmore T, Genton E et al. Warfarin sodium versus low-dose heparin in the long-term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med* 1979;301:855-858.
189. Lagerstedt CI, Olsson CG, Fagher BO, Oqvist BW, Albrechtsson U. Need for long-term anticoagulant treatment in symptomatic calf-vein thrombosis. *Lancet* 1985;2:515-518.
190. 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;315:1109-1114.
191. Hirsh J. Antithrombotic therapy in deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Am Heart J* 1992;123:1115-1122.
192. Marder VJ, Bell WR, Victor J. Fibrinolytic therapy. The agents and their mode of actions. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW, eds. *Hemostasis and Thrombosis*. 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott Co; 1987;1393-437.
193. Goldhaber SZ, Meyerovitz MF, Green D et al. Randomized controlled trial of tissue plasminogen activator in proximal deep venous thrombosis. *Am J Med* 1990;88:235-240.
194. Kakkar VV, Lawrence D. Hemodynamic and clinical assessment after therapy for acute deep vein thrombosis. A prospective study. *Am J Surg* 1985;150:54-63.
195. Ouriel K, Gray B, Clair DG, Olin J. Complications associated with the use of urokinase and recombinant tissue plasminogen activator for catheter-directed peripheral arterial and venous thrombolysis. *J Vasc Interv Radiol* 2000;11:295-298.
196. Gallus A, Jackaman J, Tillett J, Mills W, Wycherley A. Safety and efficacy of warfarin started early after submassive venous thrombosis or pulmonary embolism. *Lancet* 1986;2:1293-1296.
197. Dolovich LR, Ginsberg JS, Douketis JD, Holbrook AM, Cheah G. 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;160:181-188.
198. 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;334:677-681.
199. 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;334:682-687.
200. Low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. The Columbus Investigators. *N Engl J Med* 1997;337:657-662.
201. Brandjes DP, Buller HR, Heijboer H et al. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet* 1997;349:759-762.
202. Ginsberg JS, Hirsh J, Julian J et al. Prevention and treatment of postphlebotic syndrome: results of a 3-part study. *Arch Intern Med* 2001;161:2105-2109.
203. Prandoni P, Frulla M, Mosen L et al. Benefit of below-knee elastic compression stockings for prevention of the post-thrombotic syndrome in patients with proximal-vein thrombosis. A prospective controlled randomized study. *Haemost Thromb* 2002;32 (supplement):2-72.
204. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499-2510.
205. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008;29:2276-2315.
206. Hull R, Delmore T, Carter C et al. Adjusted subcutaneous heparin versus warfarin sodium in the long-term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med* 1982;306:189-194.
207. Hull R, Hirsh J, Jay R et al. Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1982;307:1676-1681.
208. Romualdi E, Donadini MP, Ageno W. Oral rivaroxaban after symptomatic venous thromboembolism: the continued treatment study (EINSTEIN-Extension study). *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2011;9:841-844.
209. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1995;332:1661-1665.
210. Optimum duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. Research Committee of the British Thoracic Society. *Lancet* 1992;340:873-876.
211. Levine MN, Hirsh J, Gent M et al. Optimal duration of oral anticoagulant therapy: a randomized trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with proximal deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1995;74:606-611.
212. Kearon C, Gent M, Hirsh J et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999;340:901-907.
213. Palareti G, Legnani C, Cosmi B et al. Risk of venous thromboembolism recurrence: high negative predictive value of D-dimer performed after oral anticoagulation is stopped. *Thromb Haemost* 2002;87:7-12.
214. Cosmi B, Legnani C, Cini M, Guazzaloca G, Palareti G. D-dimer levels in combination with residual venous obstruction and the risk of recurrence after anticoagulation withdrawal for a first idiopathic deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 2005;94:969-974.
215. Palareti G, Legnani C, Cosmi B et al. Predictive value of D-dimer test for recurrent venous thromboembolism after anticoagulation withdrawal in subjects with a previous idiopathic event and in carriers of congenital thrombophilia. *Circulation* 2003;108:313-318.
216. Palareti G, Cosmi B, Legnani C et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med* 2006;355:1780-1789.
217. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH et al. Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2002;137:955-960.
218. Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003;348:1425-1434.
219. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003;349:631-639.
220. Levine MN, Raskob G, Beyth RJ, Kearon C, Schulman S. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:287S-310S.
221. Schulman S, Granqvist S, Holmstrom M et al. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1997;336:393-398.
222. Huisman MV, ten Cate JW, Buller HR. Oral anticoagulants after calf-vein thrombosis. *Lancet* 1985;2:1011.
223. Nielsen HK, Husted SE, Krusel LR et al. Anticoagulant therapy in deep venous thrombosis. A randomized controlled study. *Thromb Res* 1994;73:215-226.
224. Nielsen HK, Fasting H, Husted SE. Venøs tromboembolisme. »Kejsers nye klæder« eller den tavse fare. [Venous thromboembolism. »The emperor's new clothes« or a silent menace?]. *Nord Med* 1990;105:139-143.
225. Hirsh J, Hoak J. Management of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. A statement for healthcare professionals. Council on Throm-

- basis (in consultation with the Council on Cardiovascular Radiology), American Heart Association. *Circulation* 1996;93:2212-2245.
226. Buller HR, Agnelli G, Hull RD et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:401S-428S.
 227. Lees KR, Bluhmki E, von KR et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* 2010;375:1695-1703.
 228. Diedler J, Ahmed N, Sykora M et al. Safety of intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in patients receiving antiplatelet therapy at stroke onset. *Stroke* 2010;41:288-294.
 229. Chen ZM, Sandercock P, Pan HC et al. Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke: A combined analysis of 40 000 randomized patients from the chinese acute stroke trial and the international stroke trial. On behalf of the CAST and IST collaborative groups. *Stroke* 2000;31:1240-1249.
 230. Sandercock PA, Counsell C, Gubitz GJ, Tseng MC. Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD000029.
 231. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
 232. Sandercock PA, Counsell C, Kamal AK. Anticoagulants for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD000024.
 233. Bath PM, Lindenstrom E, Boysen G et al. Tinzaparin in acute ischaemic stroke (TAIST): a randomised aspirin-controlled trial. *Lancet* 2001;358:702-710.
 234. Sandercock PA, Gibson LM, Liu M. Anticoagulants for preventing recurrence following presumed non-cardioembolic ischaemic stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD000248.
 235. Low molecular weight heparinoid, ORG 10172 (danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. The Publications Committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. *JAMA* 1998;279:1265-1272.
 236. Berge E, Abdelnoor M, Nakstad PH, Sandset PM. Low molecular-weight heparin versus aspirin in patients with acute ischaemic stroke and atrial fibrillation: a double-blind randomised study. HAEST Study Group. Heparin in Acute Embolic Stroke Trial. *Lancet* 2000;355:1205-1210.
 237. Saxena R, Lewis S, Berge E, Sandercock PA, Koudstaal PJ. Risk of early death and recurrent stroke and effect of heparin in 3169 patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation in the International Stroke Trial. *Stroke* 2001;32:2333-2337.
 238. Kennedy J, Hill MD, Ryckborst KJ et al. Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomised controlled pilot trial. *Lancet Neurol* 2007;6:961-969.
 239. Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A et al. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet* 2007;370:1432-1442.
 240. Lavalley PC, Meseguer E, Abboud H et al. A transient ischaemic attack clinic with round-the-clock access (SOS-TIA): feasibility and effects. *Lancet Neurol* 2007;6:953-960.
 241. von Weitzel-Mudersbach P, Johnsen SP, Andersen G. Low risk of vascular events following urgent treatment of transient ischaemic attack: the Aarhus TIA study. *Eur J Neurol* 2011;18:1285-1290.
 242. Diener HC, Cunha L, Forbes C et al. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996;143:1-13.
 243. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348:1329-1339.
 244. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:331-337.
 245. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706-1717.
 246. Hankey GJ, Johnston SC, Easton JD et al. Effect of clopidogrel plus ASA vs. ASA early after TIA and ischaemic stroke: a substudy of the CHARISMA trial. *Int J Stroke* 2011;6:3-9.
 247. Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP et al. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2011;365:993-1003.
 248. Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H et al. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2005;352:1305-1316.
 249. De Schryver EL, Algra A, van GJ. Dipyridamole for preventing stroke and other vascular events in patients with vascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD001820.
 250. Sacco RL, Diener HC, Yusuf S et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1238-1251.
 251. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet* 1993;342:1255-1262.
 252. Saxena R, Koudstaal PJ. Anticoagulants for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD000185.
 253. Hart RG, Pearce LA, Koudstaal PJ. Transient ischemic attacks in patients with atrial fibrillation: implications for secondary prevention: the European Atrial Fibrillation Trial and Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III trial. *Stroke* 2004;35:948-951.
 254. Diener HC, Eikelboom J, Connolly SJ et al. Apixaban versus aspirin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a predefined subgroup analysis from AVERROES, a randomised trial. *Lancet Neurol* 2012;11:225-231.
 255. Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol* 2010;9:1157-1163.
 256. Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR et al. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol* 2012;11:315-322.
 257. Kerr G, Ray G, Wu O, Stott DJ, Langhorne P. Elevated troponin after stroke: a systematic review. *Cerebrovasc Dis* 2009;28:220-226.
 258. Christensen H, Fogh CA, Boysen G. Abnormalities on ECG and telemetry predict stroke outcome at 3 months. *J Neurol Sci* 2005;234:99-103.
 259. Jensen JK, Bak S, Flemming Hoiland-Carlson P, Mickley H. Prevalence of electrocardiographic ST-T changes during acute ischemic stroke in patients without known ischemic heart disease. *Int J Cardiol* 2008;128:137-138.
 260. Agewall S, Giannitsis E, Jernberg T, Katus H. Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease. *Eur Heart J* 2011;32:404-411.
 261. Ginsberg JS, Greer I, Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 2001;119:1225-1315.
 262. Schafer AL. The hypercoagulable states. *Ann Intern Med* 1985;102:814-828.
 263. Laurent P, Dussarat GV, Bonal J et al. Low molecular weight heparins: a guide to their optimum use in pregnancy. *Drugs* 2002;62:463-477.
 264. Oran B, Lee-Parritz A, Ansell J. Low molecular weight heparin for the prophylaxis of thromboembolism in women with prosthetic mechanical heart valves during pregnancy. *Thromb Haemost* 2004;92:747-751.
 265. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood* 2005;106:401-407.
 266. Levine HJ, Pauker SG, Salzman EW, Eckman MH. Antithrombotic therapy in valvular heart disease. *Chest* 1992;102:434S-444S.
 267. Bonow RO, Carabello B, de LA Jr. et al. Guidelines for the management of patients with valvular heart disease: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease). *Circulation* 1998;98:1949-1984.
 268. Elkayam U. Pregnancy through a prosthetic heart valve. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1642-1645.
 269. Oakley CM. Anticoagulation during pregnancy. In: Butchart EG, Bodnar E, eds. *Thrombosis, embolism and bleeding*. London: ICR Publishers; 1992:339-45.
 270. Sbarouni E, Oakley CM. Outcome of pregnancy in women with valve prostheses. *Br Heart J* 1994;71:196-201.
 271. Vitale N, De FM, De Santo LS et al. Dose-dependent fetal complications of warfarin in pregnant women with mechanical heart valves. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1637-1641.
 272. Meschengieser SS, Fondevila CG, Santarelli MT, Lazzari MA. Anticoagulation in pregnant women with mechanical heart valve prostheses. *Heart* 1999;82:23-26.
 273. Chan WS, Anand S, Ginsberg JS. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review of the literature. *Arch Intern Med* 2000;160:191-196.
 274. Dahlman TC. Osteoporotic fractures and the recurrence of thromboembolism during pregnancy and the puerperium in 184 women undergoing

- thromboprophylaxis with heparin. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1265-1270.
275. Montalescot G, Polle V, Collet JP et al. Low molecular weight heparin after mechanical heart valve replacement. *Circulation* 2000;101:1083-1086.
 276. Turpie AGG, Johnson J. Temporary discontinuation of oral anti-coagulants; role of low molecular weight heparin (Dalteparin). International symposium on thromboembolism: new insights and future prospects. -09.-11. juni. 2000. Palma de Mallorca.
 277. Kovacs MJ, Keeney M, MacKinnon K, Boyle E. Three different chromogenic methods do not give equivalent anti-Xa levels for patients on therapeutic low molecular weight heparin (dalteparin) or unfractionated heparin. *Clin Lab Haematol* 1999;21:55-60.
 278. Kitchen S, Iampietro R, Woolley AM, Preston FE. Anti Xa monitoring during treatment with low molecular weight heparin or danaparoid: inter-assay variability. *Thromb Haemost* 1999;82:1289-1293.
 279. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S et al. VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e691S-e736S.
 280. Orme ML, Lewis PJ, de SM et al. May mothers given warfarin breast-feed their infants? *Br Med J* 1977;1:1564-1565.
 281. O'Reilly R. Anticoagulant, antithrombotic and thrombolytic drugs. In: Gillman AGLSGA, ed. *The pharmacologic basic of therapeutics*. 6 ed. New York: Macmillan; 2012;1347.
 282. Ito S, Blajchman A, Stephenson M, Eliopoulos C, Koren G. Prospective follow-up of adverse reactions in breast-fed infants exposed to maternal medication. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1393-1399.
 283. Ray JG, Chan WS. Deep vein thrombosis during pregnancy and the puerperium: a meta-analysis of the period of risk and the leg of presentation. *Obstet Gynecol Surv* 1999;54:265-271.
 284. Stein PD, Dalen JE, Goldman S, Theroux P. Antithrombotic therapy in patients with saphenous vein and internal mammary artery bypass grafts. *Chest* 2001;119:278S-282S.
 285. van der MJ, Brutel de la RA, van Gilst WH et al. Effects of low dose aspirin (50 mg/day), low dose aspirin plus dipyridamole, and oral anticoagulant agents after internal mammary artery bypass grafting: patency and clinical outcome at 1 year. CABADAS Research Group of the Interuniversity Cardiology Institute of The Netherlands. Prevention of Coronary Artery Bypass Graft Occlusion by Aspirin, Dipyridamole and Acenocoumarol/Phenprocoumon Study. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1181-1188.
 286. van der MJ, Hillege HL, Kootstra GJ et al. Prevention of one-year vein-graft occlusion after aortocoronary-bypass surgery: a comparison of low-dose aspirin, low-dose aspirin plus dipyridamole, and oral anticoagulants. The CABADAS Research Group of the Interuniversity Cardiology Institute of The Netherlands. *Lancet* 1993;342:257-264.
 287. Goldman S, Copeland J, Moritz T et al. Long-term graft patency (3 years) after coronary artery surgery. Effects of aspirin: results of a VA Cooperative study. *Circulation* 1994;89:1138-1143.
 288. Dunning J, Versteegh M, Fabbri A et al. Guideline on antiplatelet and anticoagulation management in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;34:73-92.
 289. Limet R, David JL, Magotteaux P, Larock MP, Rigo P. Prevention of aorta-coronary bypass graft occlusion. Beneficial effect of ticlopidine on early and late patency rates of venous coronary bypass grafts: a double-blind study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;94:773-783.
 290. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease Investigators. *Lancet* 1999;354:708-715.
 291. Bhatt DL, Chew DP, Hirsch AT et al. Superiority of clopidogrel versus aspirin in patients with prior cardiac surgery. *Circulation* 2001;103:363-368.
 292. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
 293. Nielsen HH, Thuesen L, Egeblad H et al. Single center experience with transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN Valve. *Scand Cardiovasc J* 2011;45:261-266.
 294. Stein PD, Alpert JS, Bussey HI, Dalen JE, Turpie AG. Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves. *Chest* 2001;119:220S-227S.
 295. Andersen V, Alstrup P. Langtidsprognosen for patienter med mekaniske aortaklapper uden anticoagulation. [Long-term prognosis in patients with mechanical aortic valves without anticoagulant therapy. A follow-up study over 1-15 years]. *Ugeskr Læger* 1993;155:1050-1053.
 296. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR et al. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 1995;333:11-17.
 297. Horstkotte D, Schulte HD, Bircks W, Strauer BE. Lower intensity anticoagulation therapy results in lower complication rates with the St. Jude Medical prosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:1136-1145.
 298. Turpie AG, Gent M, Laupacis A et al. A comparison of aspirin with placebo in patients treated with warfarin after heart-valve replacement. *N Engl J Med* 1993;329:524-529.
 299. Laffort P, Roudaut R, Roques X et al. Early and long-term (one-year) effects of the association of aspirin and oral anticoagulant on thrombi and morbidity after replacement of the mitral valve with the St. Jude medical prosthesis: a clinical and transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:739-746.
 300. Hayashi J, Nakazawa S, Oguma F, Miyamura H, Eguchi S. Combined warfarin and antiplatelet therapy after St. Jude Medical valve replacement for mitral valve disease. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:672-677.
 301. Meschengieser SS, Fondevila CG, Frontrath J, Santarelli MT, Lazzari MA. Low-intensity oral anticoagulation plus low-dose aspirin versus high-intensity oral anticoagulation alone: a randomized trial in patients with mechanical prosthetic heart valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113:910-916.
 302. Nagarajan DV, Lewis PS, Botha P, Dunning J. Is addition of anti-platelet therapy to warfarin beneficial to patients with prosthetic heart valves? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2004;3:450-455.
 303. Douketis JD. Combination warfarin-ASA therapy: which patients should receive it, which patients should not, and why? *Thromb Res* 2011;127:513-517.
 304. Heras M, Chesebro JH, Fuster V et al. High risk of thromboemboli early after bioprosthetic cardiac valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1111-1119.
 305. El-Husseiny M, Salhiyyah K, Raja SG, Dunning J. Should warfarin be routinely prescribed for the first three months after a bioprosthetic valve replacement? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2006;5:616-623.
 306. Colli A, D'Amico R, Mestres CA et al. Is early antithrombotic therapy necessary after tissue mitral valve replacement? *J Heart Valve Dis* 2010;19:405-411.
 307. Daneault B, Kirtane AJ, Kodali SK et al. Stroke associated with surgical and transcatheter treatment of aortic stenosis: a comprehensive review. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2143-2150.
 308. Vallabhajosyula P, Bavaria JE. Transcatheter aortic valve implantation: complications and management. *J Heart Valve Dis* 2011;20:499-509.
 309. Ad N, Henry L, Hunt S, Barnett S, Stone L. The Cox-Maze III procedure success rate: comparison by electrocardiogram, 24-hour holter monitoring and long-term monitoring. *Ann Thorac Surg* 2009;88:101-105.
 310. Buber J, Luria D, Sternik L et al. Left atrial contractile function following a successful modified Maze procedure at surgery and the risk for subsequent thromboembolic stroke. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1614-1621.
 311. Husted S. Evidence-based prescribing and adherence to antiplatelet therapy--how much difference do they make to patients with atherothrombosis? *Int J Cardiol* 2009;134:150-159.
 312. Flaker GC, Gruber M, Connolly SJ et al. Risks and benefits of combining aspirin with anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: an exploratory analysis of stroke prevention using an oral thrombin inhibitor in atrial fibrillation (SPORTIF) trials. *Am Heart J* 2006;152:967-973.
 313. Andreotti F, Testa L, Biondi-Zoccai GG, Crea F. Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: an updated and comprehensive meta-analysis of 25,307 patients. *Eur Heart J* 2006;27:519-526.
 314. Ruiz-Nodar JM, Marin F, Hurtado JA et al. Anticoagulant and antiplatelet therapy use in 426 patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention and stent implantation implications for bleeding risk and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:818-825.
 315. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011;123:2363-2372.
 316. Oldgren J, Budaj A, Granger CB et al. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J* 2011;32:2781-2789.
 317. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010;363:1875-1876.
 318. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:9-19.

319. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-891.
320. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2999-3054.
321. Harrison L, Johnston M, Massicotte MP et al. Comparison of 5-mg and 10-mg loading doses in initiation of warfarin therapy. *Ann Intern Med* 1997;126:133-136.
322. Crowther MA, Ginsberg JB, Kearon C et al. A randomized trial comparing 5-mg and 10-mg warfarin loading doses. *Arch Intern Med* 1999;159:46-48.
323. Harrington DJ, Underwood S, Morse C et al. Pharmacodynamic resistance to warfarin associated with a Val66Met substitution in vitamin K epoxide reductase complex subunit 1. *Thromb Haemost* 2005;93:23-26.
324. Alving BM, Strickler MP, Knight RD et al. Hereditary warfarin resistance. Investigation of a rare phenomenon. *Arch Intern Med* 1985;145:499-501.
325. Lindh JD, Holm L, Andersson ML, Rane A. Influence of CYP2C9 genotype on warfarin dose requirements--a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65:365-375.
326. D'Andrea G, D'Ambrosio RL, Di PP et al. A polymorphism in the VKORC1 gene is associated with an interindividual variability in the dose-anticoagulant effect of warfarin. *Blood* 2005;105:645-649.
327. Lassen JF, Kjeldsen J, Antonsen S, Hyltoft PP, Brandslund I. Interpretation of serial measurements of international normalized ratio for prothrombin times in monitoring oral anticoagulant therapy. *Clin Chem* 1995;41:1171-1176.
328. Lassen JF, Brandslund I, Antonsen S. International normalized ratio for prothrombin times in patients taking oral anticoagulants: critical difference and probability of significant change in consecutive measurements. *Clin Chem* 1995;41:444-447.
329. Kjeldsen J, Lassen JF, Petersen PH, Brandslund I. Biological variation of International Normalized Ratio for prothrombin times, and consequences in monitoring oral anticoagulant therapy: computer simulation of serial measurements with goal-setting for analytical quality. *Clin Chem* 1997;43:2175-2182.
330. van der Meer FJ, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP, Briet E. Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. An analysis of risk factors. *Arch Intern Med* 1993;153:1557-1562.
331. Azar AJ, Cannegieter SC, Deckers JW et al. Optimal intensity of oral anticoagulant therapy after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1349-1355.
332. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia. The European Atrial Fibrillation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:5-10.
333. Lassen JF. *Peroral antikoagulationsbehandling - en kvalitetsvurdering. Ph.d. afhandling.* Odense: Odense Universitet, 1996.
334. Holm T, Lassen JF, Husted SE, Heckendorff L. The quality of routine oral anticoagulant therapy in a large geographical area. A survey of 310,300 inhabitants. *Dan Med Bull* 2002;49:252-255.
335. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med* 2005;165:1095-1106.
336. Norred CL, Brinker F. Potential coagulation effects of preoperative complementary and alternative medicines. *Altern Ther Health Med* 2001;7:58-67.
337. Heck AM, DeWitt BA, Lukes AL. Potential interactions between alternative therapies and warfarin. *Am J Health Syst Pharm* 2000;57:1221-1227.
338. Samuels N. Herbal remedies and anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 2005;93:3-7.
339. Sorano GG, Biondi G, Conti M et al. Controlled vitamin K content diet for improving the management of poorly controlled anticoagulated patients: a clinical practice proposal. *Haemostasis* 1993;23:77-82.
340. Franco V, Polanczyk CA, Clausell N, Rohde LE. Role of dietary vitamin K intake in chronic oral anticoagulation: prospective evidence from observational and randomized protocols. *Am J Med* 2004;116:651-656.
341. Lubetsky A, kel-Stern E, Chetrit A, Lubin F, Halkin H. Vitamin K intake and sensitivity to warfarin in patients consuming regular diets. *Thromb Haemost* 1999;81:396-399.
342. Pedersen FM, Hamberg O, Hess K, Ovesen L. The effect of dietary vitamin K on warfarin-induced anticoagulation. *J Intern Med* 1991;229:517-520.
343. O'Reilly RA, Pool JG, Aggeler PM. Hereditary resistance to coumarin anticoagulant drugs in man and rat. *Ann NY Acad Sci* 1968;151:913-931.
344. Hallak HO, Wedlund PJ, Modi MW et al. High clearance of (S)-warfarin in a warfarin-resistant subject. *Br J Clin Pharmacol* 1993;35:327-330.
345. Rost S, Fregin A, Ivaskevicius V et al. Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2. *Nature* 2004;427:537-541.
346. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. *Lancet* 1998;351:233-241.
347. Levine MN, Raskob G, Landefeld S, Kearon C. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 2001;119:108S-121S.
348. McCormick D, Gurwitz JH, Goldberg RJ, Ansell J. Long-term anticoagulation therapy for atrial fibrillation in elderly patients: efficacy, risk, and current patterns of use. *J Thromb Thrombolysis* 1999;7:157-163.
349. Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1996;335:540-546.
350. Wells PS, Forgie MA, Simms M et al. The outpatient bleeding risk index: validation of a tool for predicting bleeding rates in patients treated for deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2003;163:917-920.
351. Hallas J, Dall M, Andries A et al. Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ* 2006;333:726.
352. Caraballo PJ, Heit JA, Atkinson EJ et al. Long-term use of oral anticoagulants and the risk of fracture. *Arch Intern Med* 1999;159:1750-1756.
353. Caraballo PJ, Gabriel SE, Castro MR, Atkinson EJ, Melton LJ, III. Changes in bone density after exposure to oral anticoagulants: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 1999;9:441-448.
354. Wawrzynska L, Tomkowski WZ, Przedlacki J, Hajduk B, Torbicki A. Changes in bone density during long-term administration of low-molecular-weight heparins or acenocoumarol for secondary prophylaxis of venous thromboembolism. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003;33:64-67.
355. Chong BH. Heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2003;1:1471-1478.
356. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: pathogenesis and management. *Br J Haematol* 2003;121:535-555.
357. Aster RH. Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *N Engl J Med* 1995;332:1374-1376.
358. Hirsh J, Raschke R, Warkentin TE et al. Heparin: mechanism of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 1995;108:258S-275S.
359. Hvas AM, Grove EL, Kristensen SD. Coagulation and thrombosis. In: Tubaro M, Danchin N, Filippatos G, Goldstein P, Vranckx P, Zaher D, eds. *The ESC Textbook of Intensive and Acute Cardiac Care.* Oxford University Press; 2011.
360. Meade TW. Aspirin, myocardial infarction, and gastrointestinal bleeding. *Lancet* 1999;353:676.
361. Kelly JP, Kaufman DW, Jurgelson JM et al. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. *Lancet* 1996;348:1413-1416.
362. Sorensen HT, Mellekjaer L, Blot WJ et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with use of low-dose aspirin. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2218-2224.
363. Peto R, Gray R, Collins R et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988;296:313-316.
364. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. *N Engl J Med* 1989;321:129-135.
365. Cleland JG, Alamgir F. Aspirin, myocardial infarction, and gastrointestinal bleeding. *Lancet* 1999;353:676.
366. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK et al. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011;124:1573-1579.
367. Stangier J, Eriksson BI, Dahl OE et al. Pharmacokinetic profile of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran in healthy volunteers and patients undergoing total hip replacement. *J Clin Pharmacol* 2005;45:555-563.
368. Kubitzka D, Becka M, Voith B, Zuehlsdorf M, Wensing G. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Clin Pharmacol Ther* 2005;78:412-421.
369. Kubitzka D, Becka M, Wensing G, Voith B, Zuehlsdorf M. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of BAY 59-7939--an oral, direct Fac-

- tor Xa inhibitor--after multiple dosing in healthy male subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61:873-880.
370. Holm T, Lassen JF, Genefke J, Melciorsen H, Hybel U et al. Tværsektorielt samarbejde mellem almen praksis og hospital - shared care belyst ved antikoagulansbehandling som eksempel. En medicinsk teknologivurdering. Medicinsk teknologivurdering - puljeprojekter 2006. 16-7-2006. Sundhedsstyrelsen. Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering.

Appendix A:

Medicolegale aspekter og lovgivning ved antitrombotisk behandling³⁷⁰

- a Lægeloven, LBK. Nr.272 af 19. april 2001
- b Bekendtgørelse om lægers pligt til at føre ordnede optegnelser (journalføring), BEK nr. 846 af 13. oktober 2003
- c Vejledning om lægers journalføring, VEJ nr. 118 af 13. oktober 2003
- d Lov om patienters retstilling, LOV nr. 482 af 1. juli 1998
- e Bekendtgørelse om information og samtykke og om videregivelse af helbredsoplysninger mv., BEK nr. 665 af 14. september 1998
- f Vejledning om information og samtykke og om videregivelse af helbredsoplysninger mv., VEJ nr. 430 af 16. september 1998
- g Lov om patientforsikring, LBK nr. 228 af 24. marts 1997
- h Lov om ændring af lov om patientforsikring og lov om erstatning for lægemiddelskader, LOV nr. 430 af 10. juni 2003
- i Bekendtgørelse vedrørende dækningsområdet for lov om patientforsikring. BEK nr 1097 af 12. december 2003
- j Lov om erstatning for lægemiddelskader, LOV nr. 1120 af 20. december 1995

