



Dansk Cardiologisk Selskab

www.cardio.dk

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

**DCS vejledning
2007 . Nr. 2**

**Antitrombotisk behandling ved
kardiovaskulære sygdomme
»Trombokardiologi«
DCS vejledning 2007 . Nr.2**

Udgivet april 2007 af :
Dansk Cardiologisk Selskab
Hauser Plads 10
1127 København K
dcs@dadlnet.dk

Copyright © : Dansk Cardiologisk Selskab.

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

ISBN: 978-87-92010-04-9

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

Arbejdsgruppens medlemmer

Dansk Cardiologisk Selskab

John Godtfredsen
Jens Flensted Lassen
Hans K. Pilegaard
Lars Hvilsted Rasmussen (formand)

Dansk Selskab for Klinisk Biokemi

Anna-Marie B. Münster
Jørgen Jespersen

Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase

Steen Elkjær Husted

Indhold

1. Resumé 8

2. Indledning 9

- 2.1 Kommissorium og arbejdsgruppens sammensætning 9
- 2.2 Baggrund for rapporten 9
- 2.3 Dokumentationsniveau 10

3. Patofysiologiske mekanismer ved trombedannelse 11

- 3.1.1 Virchows triade
- 3.1.2 Koronararterier
- 3.1.3 Hjerterkamre
- 3.1.4 Artificielle biologiske og mekaniske klapper
- 3.1.5 Venøs trombose
- 3.2 Antitrombotisk behandling som profylakse ved kardiovaskulære lidelser 12
- 3.3 Dokumentationsniveauer for antitrombotisk behandling 12
- 3.4 Kontraindikationer for antitrombotisk behandling 13
 - 3.4.1 Vitamin-K- antagonist
 - 3.4.2 Høj-dosis (terapeutisk) heparin behandling
 - 3.4.3 Trombocytfunktionshæmmere
- 3.5 Behandlingskontrol og kvalitetssikring 14
 - 3.5.1 Vitamin-K- antagonist
 - 3.5.2 Hepariner
 - 3.5.3 Direkte trombinhæmmere
 - 3.5.4 Pentasakkarider
 - 3.5.5 Trombocytfunktionshæmmere
- 3.6 Risikostratificering af tromboselidelser 14
- 3.7 Behandlingsniveauer udtrykt i INR 15
 - 3.7.1 INR som kvalitetsindikator
 - 3.7.2 Metoder til vurdering af VKA-behandlingens kvalitet
 - 3.7.3 Kvalitetssikring af VKA-behandling: Praktisk gennemførelighed
- 3.8 Medicolegale og juridiske aspekter ved antikoagulationsbehandling 16

4. Virkningsmekanismer for antitrombotiske lægemidler 17

- 4.1 Vitamin-K- antagonist 17
- 4.2 Hepariner 18
- 4.3 Trombocytfunktionshæmmere 18
- 4.4 Direkte Trombinhæmmere 18
 - 4.4.1 Parenterale direkte trombinhæmmere
 - 4.4.2 Orale direkte trombinhæmmere

- 4.5 Pentasakkarider og andre faktor Xa hæmmere 19
 - 4.5.1 Parenterale pentasakkarider
 - 4.5.2 Orale faktor Xa hæmmere
- 4.6 Nye antitrombotiske stoffer 19
- 4.7 Kombinationsbehandling 20

5. Laboratoriekontrol af antitrombotisk behandling 20

- 5.1 Vitamin-K- antagonist (INR) 21
 - 5.1.1 Standardisering af laboratoriekontrollen
 - 5.1.2 International Normalized Ratio (INR)
 - 5.1.3 Standardisering af INR i Danmark
 - 5.1.4 Praktisk klinisk anvendelse af INR
 - 5.1.5 Patientnær INR-bestemmelse
- 5.2 Hepariner 22
 - 5.2.1 Profylaktisk heparinbehandling
 - 5.2.2 Heparinbehandling af etableret tromboembolisk sygdom
- 5.3 Trombocytfunktionshæmmere 22
- 5.4 Direkte trombinhæmmere 22
- 5.5 Pentasakkarider og andre faktor Xa hæmmere 22

6. Antitrombotisk behandling ved kardiovaskulære sygdomme 23

- 6.1 Iskæmisk hjertesygdom 23
 - 6.1.1 Primær prævention hos raske
 - 6.1.2 Stabil angina pectoris
 - 6.1.3 Ustabil angina pectoris og AMI uden ST-elevation
 - 6.1.3.1 Acetylsalicylsyre
 - 6.1.3.2 Clopidogrel
 - 6.1.3.3 Hepariner
 - 6.1.3.4 Glycoprotein IIb/IIIa receptor-hæmmere
 - 6.1.3.5 Fondaparinux
 - 6.1.3.6 Bivalirudin
- 6.2 Akut myokardieinfarkt med ST-elevation 25
 - 6.2.1 Primær PCI hos patienter med ST-elevations AMI
 - 6.2.1.2 Initiale akutte antitrombotiske behandling før PPCI
 - 6.2.1.3 Antitrombotisk behandling under PPCI-behandling
 - 6.2.2 Trombolysebehandling af STEMI
 - 6.2.3 Antitrombotisk behandling efter STEMI behandlet med PPCI
 - 6.2.3.1 Acetylsalicylsyre
 - 6.2.3.2 Clopidogrel
 - 6.2.3.3 Hepariner hos trombolyse behandlet STEMI
 - 6.2.3.4 Fondaparinux ved behandlet STEMI

6.2.4. Sekundær profylakse efter AMI og uAP	
6.2.4.1 Acetylsalicylsyre	
6.2.4.2 Clopidogrel	
6.2.4.3 Vitamin-K- antagonist	
6.2.5 Intrakavitær trombose og systemisk embolisering	
6.2.6 Arteriel trombofili	
6.2.7 Kardiomyopati og hjerteinsufficiens	
6.3 Reumatisk hjertelidelse og mitralprolaps	29
6.4 Atrieflimren. Atrieflimren og apoplexia cerebri (stroke)	29
6.4.1 Risikofaktorer for tromboemboliske komplikationer (T/E) ved atrieflimren – generelle betragtninger	
6.4.2 Risikostratificering i daglig praksis (i Appendix A)	
6.4.3 Rekommandationer for permanent, persisterende og paroxystisk AF	
6.4.4 Blødninger ved AK-behandling	
6.4.5 Antikoagulansbehandling ved særlige undergrupper af AF	
6.4.6 Atrieflagren	
6.4.6 Elektiv konvertering af atrieflimren medikamentelt eller med DC-stød	
6.5 Venøs tromboemboli, profylakse og behandling	32
6.5.1 Primær profylakse ved akut myokardieinfarkt	
6.5.2 Manifest venøs tromboemboli	
6.5.2.1 Behandling af dyb venetrombose	
6.5.2.2 Behandling af lungeemboli	
6.5.3 Sekundær profylakse	
6.6 Antitrombotisk behandling under graviditet	34
6.6.1 Warfarin	
6.6.2 Heparin	
6.6.3 Kvinder med artificielle hjerteklapper	
6.6.3.1 Heparinbehandling	
6.6.3.2 Kombinationsbehandling	
6.6.3.3 VKA-behandling	
6.6.4 Fødsel	
6.6.5 Amning	
6.6.6 Forebyggende behandling mod venøs tromboemboli hos gravide	
6.6.7 Behandling af venøs tromboemboli hos gravide	
6.7 Antitrombotisk profylakse ved og efter hjertekirurgi	35
6.7.1 Revaskularisation af myokardiet	
6.7.2 Operationer for klappidelser	
6.7.2.1 Mekaniske klapproteser	
6.7.2.2 Biologiske klapproteser	
6.7.2.3 Klapplastikker	
6.7.2.4 Brug af heparin postoperativt	
6.7.2.5 Infektøs endokardit	

7. Invasive procedurer under antitrombotisk behandling 37

7.1 Vitamin-K- antagonist	37
7.2 Acetylsalicylsyre og clopidogrel	38

8. Praktisk håndtering af antitrombotisk behandling 39

8.1 Behandling med vitamin-K-antagonist	39
8.1.1. Behandlingskontrol og kvalitetssikring	
8.1.2. Initieringsdoser	
8.1.3. Vedligeholdelsesdoser	
8.1.4 Terapeutisk kontrol af antikoagulansbehandling	
8.1.5 Kontraindikationer for antikoagulansbehandling	
8.1.6. Interaktioner med andre lægemidler	
8.1.7. Naturlægemidler, kosttilskud og antikoagulansbehandling	
8.1.8. Kost og antikoagulansbehandling	
8.1.9. Warfarin resistens	
8.2 Komplikationer til behandling med vitamin-K-antagonister	41
8.2.1 Forholdsregler ved overdosering og blødningskomplikationer	
8.3 Komplikationer ved behandling med hepariner (LMH og UH)	42
8.4 Komplikationer ved behandling med trombocytfunctions hæmmere	42
8.5 Komplikationer ved behandling med fondaparinux	43
8.6 Komplikationer ved behandling med bivalirudin	43
8.7 Kombinationsbehandling	43
8.8 Forslag til organisation af AK behandling	43

9 Forkortelser, definitioner 44

10 Dokumentationsskemaer 45

11 Appendix A 47

12 Referencer 51

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

- At dette er den 4. rapport udgivet af DCS om trombokardiologi siden 1993. Antal patienter i blodfortyndende (antikoagulans) behandling er i perioden steget fra 10.000 til 90.000. Hertil kommer nu ca. 300.000 patienter, som er i, ofte livslang behandling med blodpladehæmmere som Hjertemagnyl.
- At denne vejledning er udarbejdet af DCS i et samarbejde med Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase (DSTH) og Dansk Selskab for Klinisk Biokemi (DSKB)
- at der er **ændringer** i denne udgave i forhold til tidligere. Dette begrundet i en overvældende stor ny international litteratur om emnet.
- **Atrieflimren:** Indikationen for blodfortyndende behandling er væsentligt skærpet, på baggrund af ændret risikostratificering af patienterne, der individuelt vægter fordele og risici ved behandlingen. Det må forventes at antal patienter i denne behandling vil falde.
- **Dyb venetrombose/Lungeemboli:** Der anbefales en mere individuel vurdering af behandlingsvarighed baseret på en bedømmelse af patientens samlede risiko for recediv trombose. For nogle patienter vil det betyde at behandlingsvarigheden vil være længere end nu.
- **Blodprop i hjertet:** Ved store blodpropper, anbefales antitrombotisk behandling før under og efter akut ballonbehandling, almindeligvis i et år efter blodproppen. Ved mindre blodpropper er antitrombotisk behandling den vigtigste behandling optil og tillige efter invasiv behandling. Der anbefales en række nye effektive antitrombotiske lægemidler.
- **Kunstige Hjerterklapper:** Som noget nyt anbefales blodpladehæmmer samtidigt med den vanlige blodfortyndingsbehandling.

Dansk Cardiologisk Selskab foreslår sammen med de øvrige selskaber konkret:

- At alle læger der kontrollere blodfortyndende behandling bør følge disse nye retningslinier, der giver den bedste risikoprofil for patienten. Samtidigt bør kvalitetssikring af behandlingsresultaterne løbende opgøres.
- At højere grad af flerstofbehandling anbefales, samtidigt med højere grad af individuelle behandlingsregimer.
- At organisationen af behandlingen bør ligge på så få hænder som muligt. Et udbygget regionalt tværfagligt samarbejde anbefales, bla. for at sikre kvaliteten.

1. Resumé

Arbejdsgruppen er nedsat af følgende lægevidenskabelige selskaber:

Dansk Cardiologisk Selskab (DCS), Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase (DSTH), og Dansk Selskab for Klinisk Biokemi (DSKB) og består af flg. forfattere:

Lars Hvilsted Rasmussen (formand), John Godtfredsen, Jens Flensted Lassen, Anna-Marie B. Münster, Steen Elkjær Husted, Hans K. Pilegaard, Jørgen Jespersen.

Klaringsrapportens kommissorium er:

At fastlægge retningslinier for antikoagulationsbehandling og trombocytaggregationshæmmende behandling for de hjertekarsygdomme hvor denne terapi er indiceret. Den aktuelle rapport er nr. 4 siden 1993.

I perioden er antallet af patienter i længerevarende antikoagulationsbehandling med behov for laboratoriekontrol steget fra ca. 10.000 til næsten 90.000. Hertil kommer mindst 300.000 patienter som er i, ofte livslang, trombocytaggregationshæmmende behandling.

Effekten af disse behandlinger er videnskabeligt velunderbygget, forebyggende såvel som den direkte behandling af blodpropper.

Behandlingerne medfører imidlertid en risiko for blødningskomplikationer. Den individuelle risikovurdering for udvikling af blodprop contra blødning er derfor af central betydning, og nødvendiggør behov for klare veldokumenterede retningslinjer for håndtering af den antitrombotiske terapi.

Mængden af litteratur på området stiger voldsomt i takt med dels bedre kendskab til baggrunden for udviklingen af en trombe, og dels udvikling af nye potente antitrombotiske lægemidler. Der vil hos talrige patienter – specielt med hjertesygdom være behov for samtidig anvendelse af flere lægemidler med antitrombotisk effekt, hvilket øger risikoen for blødningskomplikationer.

Rapporten gennemgår den foreliggende litteratur på tromboseområdet, og giver evidensbaserede anbefalinger for hvilke behandlingsregimer og samtidigt hvilken kontrol der bør anvendes hos patienter med risiko for eller manifest tromboesygdom.

Væsentligt nyt i 2007-udgaven:

I forhold til den tidligere rapport er der sket væsentlige ændringer indenfor følgende behandlingsområder: Atrieflimren, venøs tromboemboli, akut myokardieinfarkt, og kunstige hjerteklapper.

Desuden er rapporten udvidet med afsnit som beskriver den praktiske gennemførelse og håndtering af blodfortyndende behandling i forbindelse med operative indgreb og procedurer.

Atrieflimren (forkammerflimren): Denne patientgruppe udgør mere end halvdelen af alle patienter, som har behov for blodfortyndende behandling med tæt kontrol. Behandlingsindikationerne er i rapporten blevet væsentlig ændret i skærpende retning på baggrund af en ændret risikostratificering, der beskriver den enkelte patients risiko for blodproppdannelse contra blødning. Der anbefales en mere individuel behandlingsstrategi, som tager højde for den individuelle patients blodprop- og blødningsrisiko i forhold til blødningsrisiko under behandlingen. Det betyder at i fremtiden vil færre patienter med atrieflimren opfylde indikationen for blodfortyndende behandling.

Dyb venetrombose/Lungeemboli: I forhold til patienter med blodprop i de dybe vener og lunger (venøs tromboemboli) er der lagt

vægt på individuel vurdering af behandlingsvarighed baseret på tilstedeværelse af anden sygdom og risikofaktorer. Desuden anbefales hos patienter med dyb vene trombose anvendelsen af knælange støttestrømper (graduerede kompressionsstrømper) i minimum 2 år for at forebygge udviklingen af venøs insufficiens (åreknuder og skinnebensår).

Akut myokardieinfarkt (blodprop i hjertet): I afsnittet om patienter med akut myokardieinfarkt er der væsentlige ændringer i forhold til tidligere grundet den aktuelle behandlings mere intensive og invasive karakter, og bedre dokumentation for en række nye medikamentelle behandlingsprincipper.

Disse behandlinger har klart bedret prognosen for disse patienter både hvad angår morbiditet og mortalitet.

Patienter med ST-elevations myokardieinfarkt anbefales behandlet så hurtigt som muligt med primær PCI.

Dette nødvendiggør samtidig intensiv antitrombotisk kombinationsbehandling både i den akutte fase og som længerevarende efterbehandling. Patienter med non-ST-elevations myokardieinfarkt behandles primært med anvendelse af intensiv antitrombotisk kombinationsterapi. Senere tilbydes invasiv behandling (PCI eller by-pass kirurgi), med længerevarende antitrombotisk efterbehandling.

Med hensyn til nyere antitrombotika (bivalirudin, fondaparinux, clopidogrel og glykoproteinreceptor hæmmere) er der i rapporten givet anbefalinger og anført dokumentation for anvendelsen til patienter med akut myokardieinfarkt.

Kunstige hjerteklapper: Hos patienter som har en kunstig hjerteklap har standardbehandlingen gennem årene været antikoagulationsbehandling. Der anbefales nu en kombinationsterapi med en trombocytaggregationshæmmer (acetylsalicylsyre).

Praktisk gennemførelse og håndtering af antitrombotisk behandling i forbindelse med operative indgreb og procedurer:

Rapporten giver en deltaljeret praktisk vejledning for kvalitetssikring og håndtering af antikoagulationsbehandlingen. Det fremhæves, at lægen som varetager behandlingen løbende skal kontrollere kvaliteten af denne.

I forhold til de tidligere rapporter gives der nu retningslinier for hvorledes antikoagulationsbehandlingen og / eller trombocytaggregationshæmmere skal varetages i forbindelse med operative indgreb og invasive procedurer.

Det anbefales, at denne behandling, efter individuel risikovurdering, erstattes med injektion med et heparin præparat.

Der gives også retningslinier for kombinationsbehandling og behandling af blødningskomplikationer.

Konklusion

Et stigende antal af patienter i antikoagulationsbehandling og trombocytaggregationshæmmende behandling, medfører behov for:

- Bedre organisation af den rent praktiske behandling
- Bedre dokumentation af kvaliteten af behandlingerne

Endvidere, vidensbaseret anvendelse af nye medikamenter og behandlingsregimer, herunder:

- Øget anvendelse af flerstofbehandling
- Højere grad af individualiserede behandlingsregimer

Arbejdsgruppen anbefaler derfor Selskaberne at

- Afdelinger, praksis og ambulatorier med mange patienter orga-

niserer antikoagulansbehandling på så få hænder som muligt, og med et udbygget laboratoriesamarbejde

- Dokumentation af kvaliteten ved årlig opgørelse af blødningskomplikationer af nye tromboser samt vurdering af tid i terapeutisk INR-interval, som bør være mindst 80%.
- Rutinemæssig ekstern kvalitetssikring af INR-måling inkl. patientnært analyseudstyr
- På længere sigt at organiserer regionale AK-ambulatorier. Selvom den nuværende antikoagulansbehandling måske med tiden bliver erstattet af nyere og lettere håndterbare medikamenter, vil hele kompleksiteten med risikofaktorvurdering, blødningsbivirkninger, polyfarmaci og patientkompliance forblive et uforandret eller stigende problem.

2. Indledning

2.1 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 antikoagulansbehandling og trombocyt-aggregationshæmmende behandling for de hjertesygdomme, hvor denne terapi er indiceret«.

Trombokardiologi-rapporten, som den nu kaldes, udkom i 1993, 1997 og senest i 2002. Med samme kommissorium besluttede DCS i 2005 at publicere en ny udgave og på opfordring at medtage en repræsentant fra Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase (DSTH) og at gøre arbejdsgruppen permanent.

Arbejdsgruppen har herefter bestået af John Godtfredsen, Jens Flensted Lassen, Hans K. Pilegaard og Lars Hvilsted Rasmussen fra DCS, Steen E. Husted fra DSTH og Anna-Marie Münster og Jørgen Jespersen fra DSKB.

2.2 Baggrund for rapporten

De videnskabelige resultater på området eksploderer i antal i disse år (en MEDLINE søgning på atrieflimren og antikoagulation giver alene > 400 »hits« siden 2002) og et stigende antal patienter i den daglige kardiovaskulære klinik berøres af denne problemkreds, fx omfatter aktionsdiagnosen: »Atrieflimren« nu den største gruppe i mange kardiologiske afdelinger¹.

Antallet af patienter i antikoagulansbehandling (AK) i Danmark er steget eksponentielt siden 1992 og er nu over 86.000 sv.t. over 1% af befolkningen, og heraf er ca. 50% patienter med atrieflimren^{2,3}.

Antal patienter i DK i antikoagulansbehandling.

År	Antal i alt	Fraktion af befolkningen
1990-92	10.200**	0.20
1995	15.326**	0.29
1996	16.828**	0.32
1997	34.971*	0.67
1998	38.168*	0.73
1999	41.658*	0.80
2000	42.928*	0.83
2001	46.633*	0.90
2002	50.000*	0.94
2003-06	86.000**	1.62

*2; **3

I alle fire udgaver af rapporten har arbejdsgruppen ved udarbejdelsen lagt vægt på det tværdisciplinære, på dokumentation baseret på litteraturen og på graduering af rekommandationerne. Dette er gjort for at sikre den bedst mulige belysning af indikationerne og for at sikre den bedst mulige evidens. *Grilli* et al.⁴ beskrev i Lancet 2000 en analyse af publicerede guidelines baseret på en Medlinesøgning for perioden januar 1988 – juli 1998 og opstillede tre kvalitetskriterier for guidelines: 1. beskrivelse af specialerne involveret i udarbejdelsen af guidelinen, 2. den anvendte systematik ved indhentelse af dokumentationen, 3. tydelig beskrivelse af dokumentationsniveauerne. Alle tre kriterier var kun opfyldt for 22 af de 431 vurderede guidelines. Det er også vist, at guidelines udarbejdet uden tilstrækkelig hensyntagen til evidens kan give anledning til uhensigtsmæssig praksis i

den daglige klinik. Thomson et al.⁵ viste, at mellem 13% og 100% af patienter over 65 år med atrieflimren blev sat i AK-behandling rutinemæssigt. Dette var baseret på 20 forskellige guidelines tilgængelige i UK i 1998. Forfatterne konkluderede, at denne meget store variation var baseret på, at der ikke systematisk var anvendt evidensbaserede arbejdsmetoder og tilstrækkelig kvalitetssikring af guidelines og af implementeringen. Den udbredte usystematiske udarbejdelse af guidelines kan således have betydelige konsekvenser for den kliniske beslutningstagning og dermed behandlingskvaliteten. I 2006 er denne udfordring blevet taget op af NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) og BMJ med udarbejdelse af indlæringsmoduler knyttede til specifikke guidelines og baseret på sygehistorier og interaktiv, individuel gennemgang⁶ (og www.bmjlearning.com).

Braunwald foreslog i 1992 at betegne det store kliniske område i grænsefladen imellem kardiologi og antitrombotisk behandling for »Trombokardiologi«⁷, en nyskabelse som i 1998 vandt indpas⁸, og som arbejdsgruppen har bevidst undladt detaljeret omtale af følgende, væsentlige områder for antitrombotisk behandling:

Arbejdsgruppen har bevidst undladt detaljeret omtale af følgende, væsentlige områder for antitrombotisk behandling:

- trombolysse ved akut myokardieinfarkt
- kirurgisk antitrombotisk profylakse ved ikke-kardial kirurgi⁹
- antitrombotisk behandling ved perifere arterielidelser
- antitrombotisk behandling ved neurologiske lidelser
- primær antitrombotisk profylakse mod kardiovaskulære sygdomme (se dog afsnit 6.1.1)
- antitrombotisk behandling af børn

En meget central reference er Seventh ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy¹⁰.

2.3 Dokumentationsniveau

Trombedannelse spiller en afgørende rolle hos et meget stort antal patienter med de »store« akutte medicinske sygdomme: angina pectoris, akut iskæmisk syndrom (AKS), atrieflimren, dyb venøs trombose og lungeemboli. Trombokardiologi indtager derfor en væsentlig plads i behandlingen af disse patienter.

Der er meget veldokumenterede anbefalinger for *nogle* behandlingsregimer ved *nogle* sygdomme, fx ASA behandling ved akut og kronisk iskæmisk hjertesygdom; AK-profylakse ved kronisk atrieflimren (AF); korttidsprofylakse med AK efter DVT og LE; mens andre situationer er præget af spinklere dokumentation, fx heparin ved AMI og akut AF; vitamin-K-antagonister (VKA) før og efter DC-konvertering af atrieflimren; langtidsprofylakse med VKA ved reumatisk mitralstenose og trombolysse ved DVT og LE.

Nyere antitrombotiske farmaka fx orale direkte trombininhibitorer, faktor VIIa hæmmere og syntetiske heparin-analoger (pentasakarider) er allerede i implementeringsfasen i klinikken eller i fase-III studier.

Dokumentationsniveauer for de vigtigste indikationer fremgår af **tabel 1**. Se **table 2** side 12 for forklaring på anvendte termer vedrørende recommandationer.

Tabel 1. Dokumentationsniveauer for antitrombotisk behandling

Indikation	Dokumentationsniveau
1. Atrieflimren (VKA-behandling: Warfarin)	
Permanent, persisterende og paroxystisk – høj risiko AF: Warfarin	1 A
Permanent, persisterende og paroxystisk – lav risiko AF: ASA	1A/2 A
Atrieflagren (parox. el. Kron.): Warfarin	1 C
AF ved MS	1 A
DC-konversion af AF: < 48 timer; intet el. evt. LMH	2 C
DC-konversion af AF: > 48 timer; Warfarin 3-4 uger	1 C
2. DVT & LE (LMH & VKA-behandling)	
DVT	1 A
LE	1 A
DVT & LE (VKA-profylakse, 3-6 måneder)	1 A
DVT & LE (VKA-profylakse, langtids)	1 C
Isoleret crus-DVT (VKA-profylakse < 3 mdr.)	2 B
Trombolysse ved LE & massive DVT	2 B/C
3. Akut koronar syndrom	
uAP og AMI uden ST-elev.: ASA, LMH, GP-hæmmere, Clopidogrel og Fondaparinux (dog langtids): 1 C+ Bivalrudin:	1 A 1 B
ST-elev.AMI + trombolysse: UH/ASA, Clopidogrel; LMH/ASA	1 A
ST-elev.AMI + tenecteplase: LMH/ASA, Clopidogrel	1 A
Alle AMI (DVT profylakse): UH	1 A
Ved PTCA: ASA, Clopidogrel, UH / LMH, GP-hæmmere	1 A
4. Kronisk iskæmisk hjertesygdom	
Primær profylakse v. højrisikopatienter: ASA 75 mg	1 A
Primær profylakse v. lavrisiko-pt.: Intet	2 B/C
Langtids-warfarin post AMI + ASA 75 mg	1 A
Langtids-ASA (75-150 mg)	1 A
Langtids Clopidogrel ved ASA intolerans	1A
Mural tromber post AMI: Warfarin	2 A
CHF post AMI + AF: Warfarin	2 C / 1 A
Stabil AP (ASA 75-150 mg)	1 A
4. Klaplidelser	
Reumatisk MS (VKA-profylakse)	1 A
Reumatisk aortasygdom: Intet	2 C
MVP, asymptomatisk, ingen behandling	1 C
+ TCI i sinusrytme (ASA 75-150 mg)	2 C
+ Tidl. TE og/eller AF (VKA-profylakse)	1 C / 1 A
Mitralkalcifikation, asymptomatisk: Intet	1 C
+ Tidl. TE: ASA og ved AF (VKA-profylakse)	1 C+ / 1 A
5. Infektios endokardit, sinusrytme: Intet	1 C
+ Mekanisk klap (VKA-profylakse)	2 C

Denne rapport fokuserer på patogenetiske mekanismer, optimal behandlingsstyring og dokumentationen for alle de forskellige indikationer.

Med hensyn til akut koronar syndrom (AKS) er der her tale om en mere detaljeret rekommandation for antitrombotisk behandling af de enkelte sygdomspræsentationer (dog bortset fra trombolysse af ST-elevations-infarkt) end i den nylige DCS klaringsrapport herom¹¹.

Det er et grundsynspunkt i rapporten, at

- antitrombotisk behandling skal have dokumenteret effekt
- antitrombotisk profylakse skal gennemføres sikkert, dvs. med minimale blødningsbivirkninger

Det er forfatterens opfattelse, at ukritisk, rutinemæssig anti-koagulansbehandling må erstattes af en høj grad af individualiseret indikationsstilling, hvor risikofaktorer for tromboemboli nøje afvejes over for den potentielle blødningsrisiko. Klinisk statistiske værktøjer hertil foreligger, se fx tabellerne 6.4 og 6.9 (Appendix A).

I de fleste undersøgelser, som udgør dokumentationen for en signifikant antikoagulanseffekt, har antallet af inkluderede patienter været lavt i forhold til antallet af muligt egnede, repræsentative patienter.

Dette svækker naturligvis resultaternes anvendelse i daglig klinisk praksis, men nyere undersøgelser har givet belæg for, at resultaterne fra de dokumenterende trials faktisk har effekt i »det virkelige kliniske liv«¹², men at fx ved atrieflimren er kun ca. 40-60% af patienterne egnede (dvs. egentlig eligible) til langtids VKA behandling.

Undersøgelsesernes angivelser af behandlingsvarighed modsvarer heller ikke altid den langtidsbehandling, som præventiv antikoagulationsbehandling i princippet altid er.

Derfor er det vigtigt, at den individuelle behandlingsindikation ved langtids VKA-behandling revurderes hvert eller hvert andet år.

Bevidstløs fortsættelse af »livsvarig« AK-behandling inviterer til blødningskomplikationer i det lange løb, både fordi patienterne bliver ældre og fordi langtids AK-behandling – alt andet lige – er en velkendt blødningsrisikofaktor.

Incidensen af større blødninger i en afdeling eller et ambulatorium skal være kendt og må ikke overstige ca. 1-2% per år, idet gevinsten ved behandlingen derved mistes for mange indikationsområder. Internationalt accepterede INR-niveauer ved de fleste »store« indikationer fremgår af **tabel 5**.

De givne anbefalinger er nøje afvejede og bygger på en grundig vurdering af litteraturens resultater, men udviklingen på området er p.t. så rapid, at forældelsesfaktoren for flere af de valgte synspunkter er høj.

Kvalitetssikring af trombokardiologi i Danmark kræver som minimum, at denne rapports retningslinier bliver læst, lært og udbredt i de ansvarlige afdelinger, ambulatorier og laboratorier. Derved vil vort mål, nemlig etablering af nationale retningslinier for antikoagulationsbehandling inden for kardiologi, være opnået.

3. Generelt om antitrombotisk behandling

3.1 Patofysiologiske mekanismer ved trombedannelse

3.1.1 Virchows triade

Som foreslået af *Virchow* er det interaktionen mellem tre væsentlige faktorer – blodet, karvæggen og blodstrømningshastigheden og ændringer i disse – 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 optræder i kar med hurtig, pulserende gennemstrømning og er oftest lokaliseret til forsnævrede og uregelmæssige aterosklerotiske områder eventuelt med plaqueruptur. De arterielle tromber består primært af trombocytter og fibrin (den hvide trombe).

Det er væsentligt at kende patogenesen for trombose og emboli for at kunne foretage et rationelt valg af antitrombotisk behandling.

3.1.2 Koronararterier

Patoanatomiske og angiografiske studier har vist, at der ved akut koronart syndrom (ustabil angina pectoris og AMI) ofte foreligger ruptur af ateromatøse plaques i forbindelse med dannelse af en trombe. Denne trombe består overvejende af aktiverede og aggregerede trombocytter samt fibrin. Tromben kan fragmentere med dannelse af perifere trombocyt-fibrinembolier. Der er tale om en dynamisk trombe med stor risiko for total okklusion. Samtidig med trombedannelsen kan der optræde lokal vasokonstriktion pga. frigørelse af vasoaktive stoffer, fx tromboxan A₂ (TxA₂), ADP og serotonin fra aktiverede trombocytter. De aktiverede trombocytter er ligeledes i stand til at frigive flere inflammatoriske proteiner involveret i progressionen af den aterosklerotiske sygdom¹³. Koagulationsenzymet **trombin** er af central betydning for både trombocytaktivering og fibrindannelse samt deltager aktivt i det inflammatoriske response efter karskade. Medicinsk behandling med farmaka med antitrombin og muligvis anti-inflammatorisk virkning (fx hepariner og hirudin) kan derfor være mindst lige så effektiv som trombocytfunktionshæmmere (fx acetylsalicylsyre) til at hindre dannelsen af den trombocytrige trombe.

I forbindelse med bypass-operation og PCI kan der optræde akut trombotisk okklusion pga. plaqueruptur og/eller intimabeskadigelse som ved akut koronart syndrom.

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.

3.1.3 Hjertekamre

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

- endokardiebeskadigelse ved fx 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 (VWF-kompleks), vævsplasminogen-aktivator-antigen, plasminogenaktivatorinhibitor type 1, trombocytter og øget trombocyt aktivitet¹⁴.

3.1.4 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 blodets koagulation, ligesom stasefænomener og abnorme hæmodynamiske forhold i relation til klappen fremmer dannelsen af fibrin. Biologiske proteser er langt mindre trombogene og giver et mere fysiologisk blodflow.

3.1.5. Venøs trombose

Dannelsen af den venøse trombose er primært betinget af en pro-trombotisk tilstand i blodet i kombination med venøs stase. Udviklingen af venøs trombose er dog en multifaktoriel 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.

3.2 Antitrombotisk behandling som profylakse ved kardiovaskulære lidelser

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

Ved antitrombotisk behandling er der på grund af de kliniske indikationsområders mangfoldighed ikke solid evidens for alle anvendelsesområder. En pragmatisk holdning til indikationen er ofte nødvendig. Vore rekommandationer bygger på forskellige niveauer af dokumentation, som er defineret i afsnittet nedenfor, se **tabel 2** og reference¹⁵.

Flere, ganske nylige danske klaringsrapporter omhandler trombo-kardiologi, fx Atrieflimren-rapporten fra 2003, Lungeemboli-rapporten fra 2004 og AKS-rapporten fra 2005. Ingen af disse anvender kvantitative dokumentationsniveauer, hvorfor man kan betragte vores bidrag som et supplement, se **tabel 1**.

3.3 Dokumentationsniveauer for antitrombotisk behandling

Dokumentationsniveauerne bygger bl.a. på, at gevinst-risiko ratio for den enkelte behandlingsmodus – foruden på en individuel, kvantitativ risikovurdering – også tager hensyn til patientens præferencer mht. langtidsprofylakse og dennes ulemper fx ved behandling med VKA.

I den internationale litteratur findes der ikke noget standardiseret system for dokumentationsniveauer. For mange kliniske guidelines fx fra ESC og ACC/AHA har man dog i de senere år opnået en vis ensartethed.

De i denne rapport anvendte bygger på ACCP's (American College of Chest Physicians) fra 2004, fordi denne omfattende rapport er den eneste, som dækker hele trombo-kardiologi-området.

Tabel 2 viser, at forskellen imellem ACCP's og ESC's systemer ikke er væsentlige for fortolkningen af en given rekommandation. Især de vigtigste hhv. 1A-B vs. 1A-B og 2A-B-C vs. 11a-b-C stemmer rimeligt

Tabel 2 Niveauer for rekommandationer og evidens

Gevinst-risiko ratio: 1 – 2	Metodologisk Styrke: A – B – C	Rekommandationsgrad	Klinisk konsekvens	ESC's system	
				Rek. grad	Evidensniveau
1 Sikker høj ratio	A RCTs uden begrænsninger	1A	Stærk anbefaling til de fleste patienter i de fleste kliniske situationer	I Evidens og konsensusbaseret nyttig, fordelagtig og effektiv behandling	A Data fra flere RCTs eller metaanalyser
1 Sikker høj ratio	B RCTs med inkonsistens	1B	Stærk anbefaling til mange patienter		B Enkelt RCT eller store N-RCTs
1 Sikker høj ratio	C+ Ingen RCT, men extrapolation herfra, eller god evidens fra observationsstudier	1C+	Stærk anbefaling til mange patienter	-	-
1 Sikker høj ratio	C Observationsstudier	1C	Moderat stærk anbefaling	-	-
2 Usikker ratio	A RCT uden begrænsninger	2A	Moderat stærk anbefaling; individuel fortolkning	IIa Evidens og konsensus støtter nytte og effekt	
2 Usikker ratio	B RCT med inkonsistens	2B	Svag anbefaling	IIb Nytte og effekt mindre sikker	
2 Usikker ratio	C Observationsstudier	2C	Meget svag anbefaling	II Usikker evidens og/eller konsensus	C Ekspertkonsensus eller mindre retrospektive el. register studier
				III Evidens og konsensus at behandlingen er unyttig, ineffektiv og måske skadelig	

RCT: Randomiseret klinisk trial; N-RCT: ikke-randomiseret klinisk trial

1 og I = Direkte velbegrundede, egentlige anbefalinger;

2 og II = Begrundede forslag til individuel behandling; III: Behandling frarådes

godt overens til klinisk brug. Talværdien i disse symboler (1-2 hhv. I-II) udtrykker graden af gevinst, nytte og effekt, mens bogstav-suffixet udtrykker styrken (metodologisk niveau) af den underliggende evidens (i.e. A-B-C).

ESC (og ACC/AHA) opererer tillige med en klasse III anbefaling, som indikerer direkte nyttig, måske skadelig behandling.

Eksempler på kvantitative dokumentationsniveauer:

1 A er der ikke noget mærkværdigt ved; gevinst/risiko ratio er høj og evidensen er meget solid, førende til en meget stærk anbefaling, ja næsten et krav: fx skal patienter med permanent AF og risikofaktorer have AK-behandling.

2 C er den anden yderlighed; gevinst/risiko ratio er usikker (lav) og evidensen spinkel, eller slet ikke foreliggende: fx primær antitrombotisk profylakse ved lav risiko for IHD, trombolyse ved akut lungeemboli eller AK-behandling ved hjersteinsufficiens med sinusrytme.

Mellemgraderne kan undertiden virke ulogiske og selvmodsigende, fx 1 C: Gevinst/risiko ratio er vurderet (formentlig) høj, men evidensen herfor er (desværre) spinkel: fx MVP med sinusrytme og tidligere T/E komplikationer. 1 C gælder for fx reumatisk mitralinsufficiens, der (traditionelt) skal have AK-behandling uanset rytme, men evidensen bygger kun på mindre RCTs eller observationsstudier.

Disse dokumentationsniveauer giver basis for en generel klinisk holdning til antitrombotisk behandling ved en given tilstand, men kan naturligvis ikke begrunde den individuelle stillingtagen, der må hvile på en integreret vurdering af patienten incl. alle relevante kliniske og parakliniske data og hensyntagen til kontraindikationerne, til patientens præferencer og til blødningsrisikoen ved behandling.

Et vist kvantitativt mål for individuel behandlingseffekt med AK-behandling haves i det såkaldte NNT (*number needed to treat*), der er defineret som den reciproke værdi af den absolutte procentreduktion i antallet af »events«, dvs. det antal patienter, der skal behandles for at undgå én »event«. Hvis fx AK-behandling af en patient med atrieflimren reducerer embolirisikoen 3% per år, er det nødvendigt at behandle $1/0,03 = 33$ patienter per år for at forhindre én (cerebral) emboli.

En tilsvarende beregning kan foretages for blødningsrisikoen¹⁶, se **tabel 3** og kapitel 8.2.

I et ganske nyligt arbejde¹⁶ er udarbejdet et scoringssystem mht. blødningsrisiko hos 3.791 pt. i warfarinbehandling med AF. For en given patient tildeles et antal points således:

Tabel 3 Blødningsrisiko ved AK-behandling af AF

Event	Points
Tidligere blødning	2
Tidligere stroke	1
Ukontrolleret hypertension	1
Alder > 75 år	1
Anæmi	1
Alkoholisme	1
Tilstedeværende malign sygdom	1
Nedsat trombocyttal	1
Svær lever eller nyresygdom	1
Udtalt risiko for faldtendens	1

Antallet af adderede points prædikerer flg. blødningsrisiko:

En basisrisiko på 1,9% (hospitaliseringskrævende) blødninger per år,

og herefter for 1 point: 2,5%; 2 points 5,3%; 3 points 8,4%; 4 points 10,4% og ≥ 5 points 12,3%.

Kommentar: En egentlig prospektiv validering af dette (nye) skema fattes, men det ses let at fx hos en ældre AF-patient skal der ikke megen co-morbiditet til, for at blødningsrisikoen bliver prohibitivt høj mht. langtidsbehandling med VKA.

3.4 Kontraindikationer for antitrombotisk behandling

Disse inddeles traditionelt i absolutte og relative, med det formål at give et vurderingsgrundlag for styrken af den antitrombotiske behandlings indikation i det enkelte tilfælde. I betragtning af den antitrombotiske behandlings potentielle farlighed må der kræves (streng) overholdelse af kontraindikationerne. Fravigelse herfra er en specialistopgave.

3.4.1 Kontraindikationer for vitamin-K-antagonister

Absolutte:

- nylig »stor« kirurgi eller traume (<3-4 dage inden) *
- ukontrolleret hypertension
- nylig gastrointestinal/gynækologisk/urologisk blødning
- nylig cerebral blødning (CT-scanning verificeret)
- hæmorrhagisk diatese, svær trombocytopeni
- senil demens
- kronisk alkoholisme
- patientens modvilje (»informed dissent«)
- graviditet i første trimester (se afsnit 6.6.3.3)

Relative:

- graviditet i 2.-3. trimester
- tidligere gastrointestinal/gynækologisk/urologisk blødning
- faldtendens hos patienten
- kendt medikamentel manglende kompliance
- velindiceret trombocythæmmerbehandling
- betydelig nyre- eller leverinsufficiens
- biologisk alder over 80 år
- endocarditis på native klapper

* For hjertekirurgi gælder særlige forhold (se kapitel 6.7)

Visse af kontraindikationerne er tidsbegrænsede og reversible (nylig kirurgi, dysreguleret hypertension) mens andre er irreversible (demens, alkoholisme, faldtendens).

Kommentarer til disse (hævdvundne) kontraindikationer: I de senere års diskussioner om årsagerne til underbehandling med VKA hos pt. med AF har det været nævnt, at de indikationsstillende læger ofte afstår fra behandling pga. (overdreven) frygt for blødninger. I et nyligt arbejde hævdes det, at flere af de relative kontraindikationer (fx tidligere G-I blødninger, faldtendens og høj alder) netop er *relative* kontraindikationer og derfor ikke bør influere på beslutningen om en i øvrigt velindiceret VKA-behandling baseret på *lege artis* risiko-stratifikation. Andre potentielle risikofaktorer for blødning som fx alkoholisme, hæmorrhagisk diatese eller trombocytopeni og kendt non-kompliance er dårligt belyst i denne sammenhæng, men skal tages i betragtning ved beslutningen om VKA-behandling eller ej¹⁷.

3.4.2 Kontraindikationer for høj dosis (terapeutisk) heparinbehandling

Absolutte:

- nylig »stor« kirurgi eller traume (<3-4 dage inden)
- nylig gastrointestinal/gynækologisk/urologisk blødning
- nylig cerebral blødning (CT-scanning verificeret)
- hæmorrhagisk diatese

Relative:

- tidligere gastrointestinal/gynækologisk/urologisk blødning
- trombocytopeni under tidligere heparinbehandling

3.4.3 Kontraindikationer for trombocytfunctions hæmmere

Absolutte:

- nylig gastrointestinal blødning og/eller aktivt ulcus
- nylig cerebral blødning
- hæmorrhagisk diatese

Relative:

- velindiceret behandling med vitamin-K antagonist
- tidligere gastrointestinal blødning

Risikoen for bivirkninger under lavdosis-ASA-behandling er beskeden. Hos patienter med tidligere ulcus sygdom eller tendens til øvre gastrointestinal dyspepsi kan der eventuelt suppleres med H₂-blokker.

3.5 Behandlingskontrol og kvalitetssikring

Flere tidligere rapporter om emnet har bl.a. konkluderet følgende¹⁸⁻²⁰:

- at hyppigheden af store blødninger er uacceptabel høj i rutinebehandling
- at behandlingen ofte ikke afsluttes rettidigt
- at en fortsat stigning i antallet af patienter i behandling med vitamin-K-antagonister (VKA) må forventes
- at VKA-behandling af hjertesygdomme giver flere livskvalitetsjusterede leveår per krone end ingen behandling
- at der er et stort behov for at etablere kvalitetssikringsprogrammer for VKA-behandling i alle dele af sundhedsvæsenet, hvor denne behandling udføres

3.5.1 Vitamin-K antagonist

En omhyggelig behandlingskontrol er nødvendig ved VKA-behandling på grund af den snævre terapeutiske margin mellem den ønskede antitrombotiske effekt og de alvorlige blødningskomplikationer.

Foruden en omhyggelig individuel indikationsstilling og overholdelse af de absolutte og relative kontraindikationer omfatter behandlingskontrollen følgende elementer:

- grundig patientinformation (om forholdsregler ved blødning, lægemiddelinteraktioner, interaktioner med kosttilskud og naturlægemidler, kost, kirurgiske indgreb og andre bivirkninger som hårtab, dermatitis, diarre og øget fraktur tendens ved længerevarende behandling²¹ etc.)
- udlevering af patientkort med angivelse af den igangværende antikoagulationsbehandling og ansvarlige behandler
- formaliseret samarbejde med klinisk biokemisk laboratorium
- oprettelse af formaliseret journalskema for AK-behandling med angivelse af indikation, behandlingsvarighed, tilstræbt INR-niveau, kontrolintervaller, tidspunkt for revurdering af indikationen, evt. komplikationer og ansvarlig ordinerende læge

- revurdering af behandlingsindikationen ved langtidsbehandling, fx hvert andet år
- stillingtagen til INR-kontrolhyppighed hos patienter med stabil INR i langtidsbehandling, fx med seks ugers intervaller
- stillingtagen til om en given patient skal følges i primærsektoren, i hospitalsambulatorium eller på specialafdeling
- udlevering af let forståeligt doseringsskema. Det anbefales, at doseringen formidles som antal tabletter dagligt

Flere centre har iværksat computer understøttet behandlingskontrol, hvilket muligvis kan betyde en mere rationel og sikker patientbehandling²².

Kvalitetssikring af VKA-behandling omtales nedenfor i afsnit 3.7.

En særlig problemstilling knytter sig til små analyseapparater til »patientnær« eller »bedside« analysering af INR. Disse kan i visse tilfælde opfylde et klinisk eller patientmæssigt behov for decentral analyse. Det er dog uomgængeligt nødvendigt, at sådanne analyser og apparater indgår i et fast kvalitetssikringsprogram i samarbejde med den regionale klinisk biokemiske afdeling for at sikre overensstemmelse og troværdighed af resultaterne. Anskaffelse af disse apparater bør ligeledes ske efter nærmere aftale med klinisk biokemiske afdelinger for at sikre, at den anvendte analysemetode og kvalitetsovervågning er relevant^{23,24}. Der har været tilfælde, hvor anvendelse af forældede analyseprincipper har medført problemer med patientkontrollen²⁵, ligesom begrænsninger i forhold til apparaturets akkurate og præcision er dokumenteret^{24,26}. For at fremme overensstemmelsen mellem de patientnære apparaturer og WHO's INR/protrombin standardisering, er det formentlig i nær fremtid muligt at foretage rekalkibreringer af ISI på de patientnære instrumenter ved hjælp af frysetørret plasma²⁷⁻³⁰. Ved patientnær analysering er der behov for en tydeliggørelse af ansvarsplaceringen i forhold til behandlingen.

3.5.2 Hepariner

Heparinbehandling indebærer særlige problemstillinger (se afsnit 5.2).

3.5.3. Direkte trombinhæmmere.

En række nye trombinhæmmere er under klinisk afprøvning (se afsnit 5.4).

3.5.4. Pentasakkarider.

Særlige problemstillinger ved anvendelse af pentasakkarider beskrives i afsnit 5.5.

3.5.5 Trombocytfunctions hæmmere

En række nyere trombocytfunctions hæmmere kræver laboratoriekontrol (se afsnit 5.3).

3.6 Risikostratificering af tromboelidelser

Vores viden om incidensen af tromboemboliske komplikationer ved hjertelidelser med tromboemboli risiko er grundlæggende for fastlæggelse af indikationen for antitrombotisk behandling, idet denne skal sammenholdes dels med TE-risikoen uden behandling og dels med blødningsrisikoen ved antitrombotisk behandling.

Følgende – oprindeligt arbitrære – risikoniveauer er angivet af Stein et al. i 1989³¹ uden nærmere argumentation end en vis klinisk relevans, men de har i øvrigt vist sig at holde stik i efterfølgende studier³².

Tabel 4. Risikoniveauer ved tromboemboli

Risikoniveau	Tromboemboli-incidens per 100 patientår ³⁷	Faktisk risiko og relativ andel ved AF ³⁸
Lavt	under 2	0,9% – 41%
Middel	3-6	2,6% – 37%
Højt	over 6	7,1% – 22%

Andelen af patienter i de tre risikoniveauer ved atrieflimren er fordelt og kan angives som hhv.: Lav risiko 41%; middel risiko 37% og høj risiko 22%³².

Ved atrieflimren er det dokumenteret, at en lav hhv. høj risiko for tromboemboli på ca. 1,5-3,0% eller > 3,0% per år kan identificeres pålideligt ved hjælp af præcise, kliniske kriterier: Alder, kvindeligt køn, hypertension i anamnesen, systolisk BT > 160 og tidligere apopleksi eller TCI³³.

Efter en første episode af DVT er risikoen for recidiv stærkt afhængig af bl.a. varigheden af AK-behandling: Efter 6 mdr. ca. 4-5% per år³⁴, men efter 24 mdr.'s behandling kun 1,3% per år³⁵.

Ved erkendt DVT er risikoen for progression til PE ca. 20-30% for crurale og > 50% for proximale tromboser³⁶.

Det må understreges, at vægtningen af en given patients tromboemboli risiko også afhænger af, om indikationen for antitrombotisk behandling er akut (fx pulmonal emboli eller ustabil angina pectoris) eller der er tale om en profylaktisk-langtidsbehandling (fx permanent atrieflimren).

Ved en tilstedeværende absolut kontraindikation for VKA kan en anden form for tromboembolisk profylakse (pentasakkarider, heparin, ASA evt. kombineret med clopidogrel) alligevel være tilgængelig.

Visse af kontraindikationerne er tidsbegrænsede og reversible (nylig kirurgi, dysreguleret hypertension) mens andre er irreversible (demens, alkoholisme, faldtendens).

Absolutte indikationer for antitrombotisk behandling er sjældne (fx livstruende lungeemboli), men i vægtningen af indikationen over for kontraindikationerne indgår naturligvis også grundlidelens sværhedsgrad og forekomsten af tidligere, veldokumenterede tromboemboliske episoder, der i praksis altid vil medføre, at patienten er i højrisiko for nye T/E komplikationer.

3.7 Behandlingsniveauer udtrykt i International Normalized Ratio

En pragmatisk holdning er nødvendig, da der ikke for alle indikationer for behandling med VKA foreligger prospektive vurderinger af den optimale behandlingsintensitet. Det er internationalt accepteret, at lavere behandlingsintensitet giver færre blødningskomplikationer, og uden væsentligt tab af terapeutisk effekt, så længe niveauet er over en vis nedre grænse^{18-20, 37}.

3.7.1 INR-som kvalitetsindikator

Der foreligger god videnskabelig dokumentation for sammenhængen mellem komplikationer og INR-niveau hos patienter i VKA-behandling. En stigende INR-værdi vil øge risiko for blødning, mens en faldende vil øge risiko for tromboemboli³⁷. Et optimalt INR-interval for langt de fleste indikationer er INR 2.0-3.0, men behandlingen synes fortsat sikker så længe INR ikke overstiger 4.5¹⁹. Kvaliteten af rutinemæssig gennemført VKA-behandling kan således vurderes ved at vurdere INR værdier uden for terapeutisk interval – eller subsidiært udenfor et relativt sikker interval på INR 2.0 – 4.5.

3.7.2 Metoder til vurdering af VKA-behandlingens kvalitet

Der foreligger to relevante og evaluerede principper:

A) INR-værdi i terapeutisk interval:

1 Kumulative INR-værdier

Antallet af INR-værdier i terapeutisk interval opgøres i % af samtlige målte INR-værdier i observationsperioden³⁸⁻⁴⁵

2 Last check in file

Kun den sidste målte INR-værdi for hver patient registreres og antallet af sidst målte INR-værdier i terapeutisk interval udtrykkes i % af samtlige sidst målte INR-værdier^{19, 20, 37}.

B) Patienttid i terapeutisk interval

Her vurderes den tid patienten rent faktisk har tilbragt i terapeutisk interval. Det kan gøres med tre principielt forskellige metoder:

1 Initial interval step

Patienttiden i terapeutisk interval beregnes fra tidspunktet for sidste kontrol, og tiden i terapeutisk interval udtrykkes som procent af den totale tid²⁰

2 Mid interval step

Patienttiden i terapeutisk interval beregnes fra et tidspunkt midt imellem den sidste og den nuværende kontrol, og tiden i terapeutisk interval udtrykkes som procent af den totale tid¹⁹

3 Rosendaal-metoden

Den totale observationstid for alle patienter kategoriseres i INR klasser under forudsætning af en lineær ændring mellem to INR-værdier. Herefter inddeles den totale observationstid i tiden i terapeutisk interval og i tiden udenfor. Resultatet opgives i %^{19, 20, 37}. Metoden giver ligeledes mulighed for beregning af incidens rater for komplikationer ved hver enkelt INR-niveau²⁰.

Anbefaling: Samtlige behandlere med patienter i VKA-behandling bør kontinuerligt opgøre behandlingskvaliteten med en af ovennævnte metoder. Helst med anvendelse af en metode der knytter sig til tiden indenfor (eller udenfor) terapeutisk interval og gerne med det brede INR-interval på 2.0 – 4.5. Benyttes metoden skal INR-værdien ligge inden for det valgte terapeutiske INR-interval i 80% af behandlingstiden¹⁸.

Ved indførelse af disse metoder bliver det muligt at dokumentere sikkerhed og kvalitet ved rutinemæssig gennemført VKA-behandling.

3.7.3 Kvalitetssikring af VKA-behandling:

Praktisk gennemførlighed

VKA-behandling monitoreres med protrombintider konverteret til INR. Langt de fleste steder i Danmark foretages analysen på et centrallaboratorium, hvor resultat registreres i en laboratedatabase i kortere eller længere tid. 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 både muligt og simpelt at identificere samtlige VKA-behandlede patienter i et givet laboratoriums serviceområde, 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.

Hermed kan der gennemføres kontinuerlig kvalitetsvurdering af VKA-behandlingen i et givet geografisk område, ligesom der er muligt at graduere vurderingen til at omfatte hver enkelt behandler eller be-

handlerenhed. Anvendelse af elektroniske medier og kliniske databasers plads i dette scenarie er oplagt¹⁹.

Der synes at være sund fornuft i at fastlægge en målværdi for INR for den enkelte patient afhængig af indikationen, og i videst muligt omfang undgå at komme over eller under det anførte terapeutiske interval. Herved vil et flertal af patienter i VKA behandling kunne håndteres på en INR værdi omkring 2,0-3,0²⁹.

Det fremgår af INR-niveauerne (Tabel 5), at en target-INR på 3,0 vil være optimal for de mekaniske klapprotetser i mitralposition, mens de mekaniske klapper i aortaposition samt biologiske klapper har behandlingstarget på 2,5⁴⁶

Men selv litteraturens seneste resultater⁴⁷ tillader endnu ikke at forlade opdelingen i lav- og højtrombogene protetser (nyere og ældre mekaniske protetser).

Tabel 5. Anbefalede INR-niveauer og behandlingsvarighed hos voksne

Indikation	Range	Target
Venøs tromboemboli – (3) 6 – 12 – 24 mdr.s beh.varighed; se afsnit 6.5.		
- behandling af dyb venøs trombose og lungeemboli	2,0 – 3,0	2,5
Atrieflimren – længerevarende (i.e. åre-vis)	2,0 – 3,0	2,5
Mitralstenose – længerevarende	2,0 – 3,0	2,5
Reumatisk mitralklapsygdom samt risikofaktorer (AF eller embolisering)	2,0 – 3,0	2,5
Hjerteklapprotetser – livslangt		
- mekaniske (lavtrombogene) og aortaposition samt SR og normalt venstre atrium	2,0 – 3,0	2,5
- mekaniske (højtrombogene) og mitralposition	2,5 – 3,5	3,0
- biologiske klapper (3 mdr.)	2,0 – 3,0	2,5
Klappplastikker behandles som biologiske klapper – 3 mdr.s VKA-beh.	2,0 – 3,0	2,5
Sekundær profylakse efter AMI med muraltrombe – 3 mdr.	2,0 – 3,0	2,5

Lavtrombogene protetser: St. Jude Medical og CarboMedic to-fligede protetser
Højtrombogene protetser: To-fligede protetser samt Medtronic Hall enkelt vippekive protese

3.8 Medico-legale og juridiske aspekter ved antikoagulationsbehandling

Patientklagenævnet har kontinuerligt sager om VKA-behandling til vurdering, og nævnets afgørelser er med til at afstikke rammerne for god klinisk praksis inden for VKA-behandling^{20, 37}.

Indledning

I Ugeskrift for Læger 159/31, 28. juli 1997, s. 4783-4 refereres en sag behandlet af Patientklagenævnet i 1996, hvor en 64-årig mand klager over behandlingen med for store doser blodfortyndende medicin, og hvor sagen danner grundlag for, at Patientklagenævnet præciserer sin opfattelse af kommunikationen mellem sundhedsvæsenets primære og sekundære sektor i forbindelse med patienter i AK-behandling med VKA.

Behandlingsforløbet

En 64-årig mand var i behandling med phenprocoumon efter apopleksi. Den aktuelle phenprocoumondosis var 1,5 mg, 2,25 mg og 2,25 mg fordelt over 3 dage, og derefter forfra efter samme mønster. Patienten var i en periode på 2 måneder tilknyttet et dagshospital, og under opholdet blev medicinen hældt op i doseringsæsker af personalet efter et internt medicinskema, hvor der var anført tabl. Phenprocoumon 1,5, 2,25, 2,25 i 2 uger. I journalen er det anført, at phenpro-

coumon skulle gives efter skema, og kontrollen skulle foregå via egen læge. Patienten udskrives til hjemmet af en overlæge, og af epikrisen fremgik: Phenprocoumon efter skema.

Patientens hustru blev medgivet recept på medicinen og fyldte doseringsæsker til 4 dage. *Epikrisen blev sendt til egen læge 11 dage efter udskrivelsen.* Det interne medicinskema var ikke vedlagt epikrisen. Fire dage efter udskrivelsen kom en hjemmesygeplejerske i hjemmet, og fyldte doseringsæsker i henhold til en kopi af det interne medicinskema. Det fremgår ikke, hvornår eller af hvem medicinskemaet var blevet udleveret. *Hjemmesygeplejersken opfattede ordinationen som tabletter i stedet for mg, hvorfor hun ophældte 4,5 mg (1½ tablet), 6,75 mg (2¼ tablet) og 6,75 mg (2¼ tablet på 1., 2. og 3. dagen og forfra efter samme mønster.* Dagen efter ringede patientens hustru til egen læge, idet hun syntes, at hendes mand fik for meget medicin. Ved en konsultation samme dag fandt lægen overensstemmelse mellem medicindoseringsæskerne og medicinskemaet. Han fandt, at dosis var opfaldende, og fandt således ikke grund til ændring på doseringen. Hjemmesygeplejersken, der ligeledes havde talt med hustruen om dosis, kontaktede daghospitalet for at få dosis bekræftet. Imidlertid var daghospitalet ferielukket, hvorfor hun valgte at sætte sin lid til egen læges vurdering.

Patientklagenævnet fandt, at overlægen havde overtrådt lægelovens §6, stk. 1, fordi han informerede egen læge for sent og ufuldstændigt. Nævnet fandt, at overlægen hurtigst muligt i forbindelse med udskrivelsen, eventuelt per telefon eller telefax, burde have informeret patientens egen læge om, at han skulle overtage den blodfortyndende behandling. Overlægen burde tillige have informeret om den tilstræbte værdi for blodfortynding (INR-niveau), aktuelle dosis af VKA, varighed af behandlingen og foreslået næste kontrol dato. Det var Patientklagenævnets opfattelse, at dosis og eventuelle dosisændringer samt det tilstræbte blodstørkningsniveau skulle fremgå af f.eks. journalnotater, medicinskema og udskrivningsbreve, ikke mindst når behandlingen overgår til andre sundhedspersoner. Det burde ligeledes fremgå, hvem der havde ansvaret for den videre behandling og kontrol.

Patientklagenævnet fandt, at egen læge havde overtrådt lægelovens §6, stk. 1, idet han burde have reageret på størrelsen af den givne dosis, idet den almindelige anbefalede phenprocoumondosis ved vedligeholdelsesbehandling er fra 1,5 til 4,5 mg dagligt, og ikke mindst, da patientens hustru havde mistanke om overdosering.

Endelig fandt nævnet, at hjemmesygeplejersken overtrådte lov om sygeplejersker §5, stk.1, idet hun burde have kontaktet egen læge, og i samarbejde med ham nøje have undersøgt, om doseringen var korrekt, idet hun var bekendt med den sædvanlige phenprocoumondosis og de bivirkninger, der er forbundet med brug af phenprocoumon.

På baggrund af ovennævnte sag kan man fastslå følgende i forbindelse med patienter i VKA-behandling, der udskrives til fortsat kontrol ved egen læge:

1. Udskrivende læge skal hurtigst muligt i forbindelse med udskrivelsen eventuelt per telefon eller telefax informere patientens egen læge om, at denne skal overtage den blodfortyndende behandling
2. Den aktuelle VKA-dosis skal angives, og det skal præciseres, om der er tale om mg eller antal tabletter
3. Det tilstræbte INR-niveau skal angives
4. Behandlingsvarigheden skal angives
5. Forslag til næste kontrol dato skal angives

Yderligere kan det præciseres, at ovennævnte oplysninger klart skal fremgå af såvel journalnotatet, medicinskemaer som udskrivningsbreve.

3.8.1 De vigtigste regler, cirkulærer og love på området³⁷

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

4. Virkningsmekanismer for antitrombotiske lægemidler

4.1 Vitamin-K-antagonister

Under behandling med VKA nedsættes aktiviteten (posttranskriptionel) og koncentrationen (transkriptionel) af de K-vitaminafhængige koagulationsfaktorer i blodet. Denne antikoagulerende effekt opnås i særlig grad ved, at der i leveren sker en blokering af de vitamin-K-afhængige trin involveret i dannelsen af biologisk aktive koagulationsfaktorer (posttranskriptionel). Blandt andet hæmmes gamma-karboxyleringen af glutaminsyre på den N-terminale del af de vitamin-K-afhængige koagulationsfaktorer. Gamma-karboxyleringen er nødvendig for at de K-vitaminafhængige koagulationsfaktorer (II, VII, IX og X) kan undergå en calcium afhængig konformationsændring. Ændringen muliggør bindingen af koagulationsproteinerne til eksempelvis vævstromboplastin og andre co-faktorer på phospholipid overflader. Når gamma-karboxyleringen hæmmes reduceres bindingen til calcium og vævstromboplastin og dermed koagulationsfaktorens biologiske aktivitet. Resultatet heraf er en kompromitteret fibrindannelse, som både kan påvirke den normale hæmostase og 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 vedligeholdelsesdosis (**Fig.1**). Vitamin-K antagonist behandlingen hæmmer også karboxyleringen af de K-vitamin afhængige koagulationsinhibitorer protein C og S. Halveringstiden af disse inhibitorer er ultrakort (få timer), og derved kan VKA-behandlingen initielt, i takt med at koncentrationen af inhibitorer falder, inducerer en pro-koagulant tilstand i blodet. Under normale omstændigheder vil den antikoagulerende effekt af VKA-behandlingen dog være dominerende.

VKA'erne warfarin og phenprocoumon absorberes næsten fuldstændigt. Proteinbindingen i plasma er meget høj og den biologiske effekt afhænger af koncentrationen af frit lægemiddel i plasma. Plasmahalveringstiden er af størrelsesordenen 1-2 døgn for warfarin og 6-8 døgn for phenprocoumon. Ligevægtsniveau er opnået efter ca. en uge for warfarin og flere uger (ca. 28 dage) for phenprocoumon. Lægemidler eller andre faktorer, der påvirker fx omsætningshastigheden, kan medføre betydende ændringer i patientens antikoagulationsniveau.

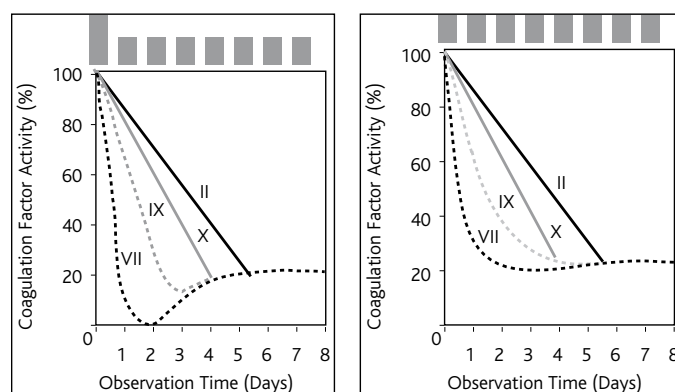


Fig. 1: Skematisk fremstilling af faldet i de relative aktiviteter af koagulationsfaktorerne II, VII, IX og X i plasma efter indledning af peroral antikoagulationsbehandling med vitamin-K-antagonister med henholdsvis mætningsdosis (til venstre) og vedligeholdelsesdosis (til højre).

4.2 Hepariner

Ufraktioneret heparin (UH) er en heterogen gruppe af anioniske glukosaminoglykaner med en relativ molekylvægt på gennemsnitlig 15.000. Kommercielt heparin består af polymerer af to disakkaridenheder: D-glukosamin-L-iduronsyre og D-glukosamin-D-glukuronsyre.

Med kemisk eller enzymatisk nedbrydning kan UH spaltes til lavmolekylært heparin (LMH). LMH-præparater er heterogene hvad angår molekylstørrelse og antikoagulanseffekt, men den gennemsnitlige molekylvægt ligger sædvanligvis imellem 4.000 og 5.000.

UH hæmmer indirekte koagulationskaskaden. Ved intravenøs administration indtræder antikoagulanseffekten 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, men bremser ligeledes den trombin-inducerede aktivering af trombocytter samt koagulationsfaktor V og VIII.

De forskellige former for LMH virker kraftigere inhiberende på faktor Xa end på faktor IIa. Proteinbindingen af LMH er mindre end for UH, og der er mindre interaktion med trombocytter.

I klinisk sammenhæng opnås der forskellige fordele ved anvendelse af LMH i forhold til UH. LMH har en længere plasmahalveringstid og en mere ensartet antikoagulanseffekt efter vægtbaseret dosering i forhold til UH. Dette tillader, at LMH administreres én gang daglig uden laboratiemæssig monitorering ved terapeutisk anvendelse^{47,48}. LMH-behandling i højrisikosituationer som fx AKS skal dog doseres to gange i døgnet. Særlige forhold gør sig også gældende bl.a. under graviditet (se afsnit 6.6.3.1).

I kliniske studier kan der med subkutan administration af LMH opnås mindst den samme terapeutiske effekt ved etableret venøs og arteriel tromboemboli som med intravenøs infusion af UH, uden at der optræder flere blødningskomplikationer. Ved etableret dyb venetrombose (DVT) har LMH i forhold til UH i ækvipotent dosering endda vist mindre blødningstilbøjelighed^{47,49}. LMH har kun beskeden effekt på APTT, som derfor ikke kan anvendes ved behandlingskontrol. Anti-Xa målinger kan, med begrænsninger, anvendes som et mål for LMH-aktiviteten (se afsnit 5.2.2.). Det kræver dog primært en omhyggelig metode validering som er specifik for analyseudstyret og LMH præparationen⁵⁰. Foretages denne, er der dog fortsat tale om en begrænset klinisk anvendelighed i forhold til den antikoagulerende effekt, idet anti-IIa aktiviteten også bidrager til denne. Det er derfor heller ikke overraskende, at anti-Xa målingerne ikke har vist sig at være predictive for den samlede antitrombotiske effekt og risikoen for blødning^{51,52}. Ved monitoreringen af LMH til svært overvægtige, nyreinsufficente, gravide, neonatale og spædbørn kan anti-Xa målingerne dog give indblik i farmakokinetikken hos disse patienter.

Ved terapeutisk anvendelse af LMH s.c. kan anti-Xa »peak« niveau måles efter 4 timer og skal ligge på 0,3-1,0 enh./ml.

Dosis af UH, ved behandling af etableret tromboembolisk sygdom, skal afstemmes ved måling af P-koagulation, intern + fælles vej (APTT), der registrerer koagulationstiden efter tilsætning af en aktivator til plasma. Ved anvendelsen af terapeutiske heparin doser stiles mod en forlængelse af APTT på 1,5 – 2,5. Målingerne af APTT er dog ikke standardiseret, og der findes stor variabilitet i målingerne på grund af anvendelsen af forskellige tromboplastin reagenser og analyseudstyr (se 5.2.2.)^{53,54}.

4.3 Trombocytfunktionshæmmere

Bedst dokumentation for antitrombotisk effekt findes for ASA (se afsnit 6.1 og 6.3).

ASA nedsætter trombocyttaggregation stimuleret af trombogene stimuli som kollagen, adrenalin, ADP og arakidonsyre. ASA blokerer effektivt og irreversibelt enzymet cyklooxygenase og dermed dannelsen af tromboksen A_2 (TxA_2). Hæmningen af TxA_2 produktionen anses for at være den væsentligste for stoffets antitrombotiske effekt. En enkelt dosis ASA på 100 mg kan blokere TxA_2 syntesen fuldstændig, og effekten kan vedligeholdes med så lidt som 30 mg daglig.

Det har været hævdet, at den antitrombotiske effekt af ASA begrænses på grund af stoffets hæmning af endotelcellernes produktion af prostacyclin (PGI_2), der hæmmer trombocyttaggregation og giver vasodilatation. En postuleret dynamisk ligevægt mellem TxA_2 og PGI_2 af betydning for trombedannelsen er ikke biologisk verificeret, og kliniske studier har ikke givet sikre holdepunkter for nedsat ASA effekt ved stigende doseringer.

Imidlertid er risikoen for gastrointestinale bivirkninger og blødningskomplikationer under ASA behandlingen proportional med dosis, hvorfor den laveste dosis, som giver maksimal behandlingsgevinst, bør anvendes. Ved indikation for akut ASA intervention anvendes en støddosis på 150 mg, hvorefter der til vedligeholdelsesbehandling kan anvendes en dosering på 75 mg.

Clopidogrel og Ticlopidin er nært beslægtede og hæmmer trombocytten ved at blokere den ADP-inducerede trombocyttaggregation⁵⁵; (se afsnit 6.1.3.2). Ticlopidin doseres 2 gange daglig, mens Clopidogrel, der har en længere halveringstid, doseres 1 gang daglig. En væsentlig forskel på disse to præparater er, at Ticlopidin kan give anledning til knoglemarvsdepression med neutropeni og/eller trombocytopeni, medens dette ikke er beskrevet for Clopidogrel. Ved behandling med ADP-antagonist bør Clopidogrel derfor generelt foretrækkes. Ved direkte sammenligning imellem Clopidogrel og Ticlopidin i forbindelse med stentbehandling har Clopidogrel vist samme effekt som Ticlopidin med signifikant færre bivirkninger. For at opnå en hurtigt indsættende effekt af Clopidogrel (indenfor 24 timer) anbefales en støddosis på 300 mg og herefter en daglig vedligeholdelsesdosis på 75 mg.

Ticlopidin 500 mg to gange dagligt med laboratoriekontrol for udvikling af neutropeni (hver 14. dag under behandlingen samt 14 dage efter seponering) kan anvendes hos patienter med clopidogrelintolerans. Tilladelse fra Lægemiddelstyrelsen søges.

Dipyridamol øger koncentrationen af 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.

4.4. Direkte trombinhæmmere

4.4.1. Parenterale direkte trombinhæmmere

I modsætning til indirekte trombinhæmmere som UH 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, trombinmedieret aktivering af FV, VIII, XI, og XIII, samt trombin-induceret trombocyttaggregation. Ved interferens med disse feed-back mekanismer påvirker DTI også trombindannelse.

Hirudin er et polypeptid, som først blev isoleret fra iglens spytkirtler. Hirudin er en bivalent hæmmer, som bindes både til trombins

active bindingsplads og heparinbindingspladsen. Stoffet udskilles gennem nyrerne og har en halveringstid på 90-120 minutter ved intravenøs og 120-180 minutter ved subkutan administration. Der er to rekombinate hirudin præparater, lepirudin og desirudin. Lepirudin anvendes til behandling af heparin-induceret trombocytopeni (HIT). Der er ingen selektiv antagonist, som kan ophæve virkningen af hirudin.

Bivalirudin er et syntetisk derivat af hirudin og indeholder 20 aminosyrer. Stoffet er, som hirudin, en bivalent hæmmer af 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 via nyrerne. Der er ingen selektiv antagonist, som kan ophæve den antikoagulerende effekt af bivalirudin. Stoffet har fundet anvendelse inden for kardiologi (se afsnit 6.1.3.6.)

Argatroban er et lille, syntetisk fremstillet, univalent molekyle, som kompetitivt og reversibelt hæmmer den aktive bindingsplads på trombin. Det har en halveringstid på 45 min og metaboliseres i leveren. Anvendes til behandling af HIT. Der er ingen selektiv antagonist, som kan ophæve virkningen af argatroban.

4.4.2. Orale direkte trombinhæmmere

To orale DTI, ximelagatran og dabigatran etexilat, er blevet eller bliver evalueret i fase III undersøgelser. De er begge syntetiske, ikke farmakologisk aktive stoffer, som i kroppen omdannes til de aktive metabolitter melagatran og dabigatran. Stofferne hæmmer trombin ved reversibel binding til trombinets aktive site. Efter peroral administration opnås maksimal plasmakoncentration af stofferne efter 2-3 timer og halveringstiden er 3-4 timer for melagatran og 12-14 timer for dabigatran. Begge stoffer elimineres primært via nyrerne, hvorfor plasmakoncentrationen kan forventes at stige hos patienter med påvirket nyrefunktion. Det terapeutiske vindue for stofferne er bredt, hvorfor stofferne har været anvendt i fast dosering (150 mg for dabigatran etexilat).

Ved længerevarende anvendelse har ximelagatran givet anledning til transitorisk påvirkning af leverfunktionsparameter med stigning i ALAT ≥ 3 gange øvre normalområde hos ca 8% af patienterne, og hos de fleste ses påvirkningen mellem 1 og 6 måneder efter start af behandlingen. På trods af positive behandlingsresultater blandt andet ved atrieflimren, hvor stoffet er blevet sammenlignet med warfarin, er stoffet blevet trukket tilbage, og alle igangværende studier stoppet.

Dabigatran etexilat er indtil videre kun evalueret hos et begrænset antal patienter og stigning i ALAT er kun observeret hos ca. 2% af patienterne og klinisk betydende tilfælde er ikke observeret.

Dabigatran etexilat fase III studier ved atrieflimren og venøs tromboemboli pågår.

Der findes ikke nogen selektiv antagonist, som kan ophæve den antikoagulerende effekt af dabigatran.

Som en klasse har DTI potentielt både biologiske og farmakokinetiske fordele frem for heparinerne. I modsætning til UH og LMH hæmmer DTI både frit og fibrinbundet trombin med mulig større effekt på fibrindannelse. Desuden har DTI en mere forudsigelig antikoagulerende effekt, da det ikke bindes til plasmaproteiner og ikke neutraliseres af *platelet factor 4* (PF4).

4.5 Pentasakkarider og andre faktor Xa hæmmere

4.5.1. Parenterale pentasakkarider

Fondaparinux er en indirekte faktor Xa (FXa) hæmmer, som frem-

stilles syntetisk ud fra heparins pentasakkarid sekvens. Sammenlignet med det naturligt forekommende pentasakkarid er strukturen af fondaparinux blevet 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 uomodannet 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 antikoagulerende virkning, og har lineær farmakokinetik ved administration subkutan i dosering fra 2 til 8 mg. Det bindes ikke til plasmaproteiner. Anvendes i fikseret dosis subkutan én gang dagligt. En dosis på 2,5 mg anvendes hos patienter med akut koronar syndrom medens der anvendes en dosis på 7,5 mg til patienter med venøs tromboemboli.

Som fondaparinux er idraparinux en selektiv indirekte FXa hæmmer. Idraparinux har en antitrombin affinitet, som er mere end 10 gange højere end fondaparinux. Halveringstid ca. 80 timer. Hæmning af FXa aktivitet af idraparinux er dosis-afhængig, og stoffet administreres på grund af den lange halveringstid én gang om ugen.

Der er opnået positive resultater med idraparinux i fase III studier hos patienter med venøs tromboemboli over for konventionel antikoagulerende behandling, og der pågår fase III studier med idraparinux analog, hvis antikoagulerende effekt kan hæmmes med specifik antidot.

Et fase III studie hos patienter med atrieflimren måtte afbrydes på grund af flere blødningskomplikationer med idraparinux end med warfarin.

Der findes ikke selektiv antagonist, som kan ophæve den antikoagulerende effekt af fondaparinux og idraparinux.

4.5.2. Orale faktor Xa hæmmere

En række orale FXa hæmmere er udviklet og gennemgår klinisk evaluering. Molekylvægten er ca. 500 D og stofferne hæmmer FXa via en direkte binding til den katalytiske bindingsplads på molekylet. Hæmmer både frit FXa og FXa, som indgår i protrombinase komplekset.

Kliniske data findes for mindst 5 stoffer razaxaban, apixaban, rivaroxaban, LY 5157117 og YM 150 overvejende fra korttidsbehandling i fase II studier hos patienter med venøs tromboemboli eller som tromboseprofylakse efter større ortopædkirurgi.

Stofferne synes at have et bredt terapeutisk vindue. Dosis af rivaroxaban mellem 20 og 30 mg én gang dagligt og af LY 5157117 mellem 100 og 150 mg én gang dagligt har vist samme effekt som enoxaparin til forebyggelse af dyb venetrombose efter større ortopædkirurgi uden øget blødningsrisiko. Der planlægges større studier både ved atrieflimren og hos patienter med akut koronar syndrom (fase II studie med apixaban startet).

Der findes ikke selektiv antagonist, som kan ophæve den antikoagulerende effekt af disse stoffer.

4.6 Nye antitrombotiske stoffer

På trods af en veletableret antitrombotisk behandling af patienter med blandt andet ASA, clopidogrel, GP IIb/IIIa receptor hæmmere, LMH og andre antikoagulantia er risikoen for nye iskæmiske tilfælde hos patienter med akut koronar syndrom fortsat høj. I de senere år

har opmærksomheden været rettet mod det forhold, at mange patienter har utilstrækkelig effekt (er resistente over for) ASA og clopidogrel⁵⁶.

Udvikling af orale GP IIb/IIIa receptor hæmmere stoppede på grund af en uventet øget letalitet under behandling med disse stoffer.

Derimod synes nye ADP receptor-blokerende stoffer lovende og to stoffer, prasugrel og AZD6140, testes nu i større fase III studier.

Prasugrel er, som clopidogrel, et thienopyridin, som aktiveres i leveren, men er mere potent og har hurtigere indsættende effekt end clopidogrel. I et fase II studie med 904 patienter, som fik foretaget perkutan koronar intervention (PCI) fandtes prasugrel ligeså sikker hvad angår blødningskomplikationer som clopidogrel og der var numerisk færre iskæmiske tilfælde hos de prasugrel-behandlede patienter⁵⁷. Et stort fase III studie ligeledes med PCI-behandlede patienter pågår (TRITON-TIMI 38).

AZD6140 er en non-thienopyridin direkte virkende og reversibel P2Y₁₂ receptor antagonist, som er undersøgt i fase II studier hos patienter med stabil aterotrombotisk sygdom⁵⁸ og med ustabile koronare syndromer⁵⁹. Stoffet har en hurtig indsættende og dosisafhængig hæmmende effekt på trombocytaggregation *ex vivo* hos disse patienter og kan hæmme trombocytaggregationen hos clopidogrel-resistente patienter. Sammenlignet med clopidogrel er der numerisk færre iskæmiske tilfælde hos AZD6140 behandlede patienter uden øget blødningsrisiko. Et større fase III studie hos patienter med akut koronar syndrom pågår (PLATO).

AR-C69931MX (Cangrelor) har strukturel lighed med og virkning på P2Y₁₂ receptoren som AZD6140, men skal administreres intravenøst. De foreløbige erfaringer med stoffet til anvendelse ved PCI er lovende⁶⁰.

4.7 Kombinationsbehandling

Der er en række kliniske situationer, hvor behov for kombinationsbehandling kan overvejes.

1. Tromboemboliske komplikationer under en igangværende AK-behandling
2. Igangværende behandling med acetylsalicylsyre (ASA) eller anden trombocythæmmer hos patient med indikation for AK-behandling
3. Igangværende AK-behandling hos patient med indikation for ASA behandling eller anden trombocythæmmer

Førstnævnte tilfælde er især relevant i relation til AK-behandling hos patienter med artificiel hjerteklap, hvor kombinationen af AK-behandling og acetylsalicylsyre ASA 75-100 mg er mere effektiv end AK-monoterapi, uden samtidig signifikant øget risiko for alvorlige blødningskomplikationer.

Kliniske situationer, hvor AK-behandling er indiceret og mere effektiv end ASA-behandling, er ved artificiel hjerteklap, DVT, LE og atrieflimren. Hos patienter med én af disse tilstande, kan der også blive indikation for behandling med ASA ved samtidig aterotrombotisk sygdom således cerebrovaskulær sygdom, perifer arteriel sygdom (PAD) eller iskæmisk hjertesygdom (IHD). Særlige problemer kan opstå ved akut koronar syndrom (AKS), hvor der indsættes stent.

Apopleksi eller transitorisk cerebral iskæmi (TCI): Hos ikke AK-behandlede patienter er det indiceret at give ASA kombineret med dipyridamol. Ved indikation for AK-behandling har ASA dog første prioritet, dels da dipyridamol ikke er undersøgt i kombination med ASA og AK og dels, da ASA er mere effektiv som tromboseforebyggelse ved

cerebrovaskulære tilfælde end dipyridamol. Endelig har dipyridamol ingen dokumenteret effekt hos patienter med aterotrombose andre steder end cerebrovaskulært (fx. ved PAD og IHD).

Hos en patient med indikation for ASA i kombination med clopidogrel hvor der i forvejen behandles med dipyridamol seponeres denne medikation og behandlingen med clopidogrel fortsætter længerevarende hos disse patienter med iskæmiske manifestationer i flere kargebe- ter. Akut koronar syndrom (AKS): Ved AKS vil det sædvanligvis være indiceret at give ASA i kombination med clopidogrel. Sidstnævnte i op til 12 måneder både hos patienter, som behandles konservativt, og hos patienter som får revaskulariserende behandling med by-pass eller stent. De fleste patienter behandles med stent, og her er kombinationen af ASA og clopidogrel vigtig, især hvis patienten er blevet behandlet med en såkaldt *drug eluting stent* (DES).

Imidlertid er der betydelig øget blødningsrisiko ved anvendelse af både AK, ASA og clopidogrel, hvorfor der anbefales stram styring af INR lavt i niveau (2,0 – 2,5) og så kort clopidogrel behandlingsvarighed som muligt. Ved DES efter individuel vurdering 3-6 måneder, men såfremt almindelig metalstent er anvendt kan clopidogrel behandlingsvarigheden forkortes til 1 måned.

Hos patienter i AK-behandling, som indlægges med AKS, fortsættes denne behandling, og der vil ikke være indikation for behandling med LMH, såfremt INR er i terapeutisk niveau.

Ved intolerans over for ASA kan clopidogrel anvendes i stedet og kan kombineres med AK-behandling med INR niveau efter sædvanlige retningslinier.

Omvendt kan ASA behandling være indiceret hos patienter i AK-behandling, såfremt der optræder akut koronar syndrom (ustabil angina pectoris og akut myokardieinfarkt) eller akut cerebrovaskulært tilfælde (TCI eller apopleksi).

Ved kombinationsbehandling anbefales at anvende en lav dosis acetylsalicylsyre 75-100 mg og moderat intensitet af AK-behandling med INR 2,0-3,0. Det er en let øget risiko for blødningskomplikationer under kombinationsbehandlingen i forhold til AK-behandling givet som monoterapi^{61, 62}.

5. Laboratoriekontrol af antitrombotisk behandling

5.1 Vitamin-K antagonist (INR)

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 yderst vigtig for at sikre, at behandlingsintensiteten er tilstrækkelig til at forsinke eller standse trombedannelsen uden samtidig at medføre alvorlige blødningskomplikationer. De terapeutiske intervaller er fastlagt klinisk, og det er derfor af største betydning, at analyseresultaterne er standardiserede og sammenlignelige. For at sikre den nødvendige sammenlignelighed og kvalitet af analysen har WHO udarbejdet en rekommandation⁶³⁻⁶⁵, som den danske Sundhedsstyrelse har tiltrådt. Dansk Selskab for Klinisk Biokemi, Dansk Selskab for Intern Medicin og Dansk Selskab for Klinisk Immunologi har til brug i sundhedsvæsenet udarbejdet en vejledning og rekommandation vedrørende standardisering og brug af protrombintidsbestemmelsen⁶⁶.

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 metoder⁶⁶.

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)⁶⁴.

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:

$$INR = (PT[\text{patient}] / PT[\text{normale}])^{ISI}$$

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 dets 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 peroral AK-behand-

ling og er ikke defineret til brug for diagnostisk evaluering af andre erhvervede koagulationsdefekter som fx hereditære koagulopatier og leversygdomme. I sådanne situationer må man som generelt i klinisk biokemi etablere et selvstændigt referenceområde.

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's nationale kontrolmateriale.

5.1.4 Praktisk klinisk anvendelse af INR

Under indledningen af en antikoagulans behandling med VKA falder koagulationsfaktorerne II, VII, IX og X 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 fase⁶⁷⁻⁶⁹. Både klinisk og eksperimentelt er det dokumenteret, at indledning af antikoagulans behandling udelukkende med VKA kan aggrave en klinisk trombosestilstand, især ved pågående trombose samt medfødte defekter i koagulationssystemet. Dette er baggrunden for anbefalingen om at indlede antikoagulansbehandling af klinisk tromboembolisk sygdom med en ca. fem døgn varende overlappende højdosis heparinbehandling^{38, 39, 67-71}. Der foreligger ingen dokumentation for, at heparin-behandlingen bør fortsætte ud over femte behandlingsdag⁷¹.

INR er specielt introduceret til kontrol af behandlingen af patienter i stabil peroral antikoagulansbehandling og er strengt taget ikke defineret i induktionsfasen, hvor der findes en uensartet nedsættelse af de K-vitaminafhængige faktorer (Fig. 1).

Uanset dette er det vores opfattelse, at INR kan og skal anvendes også i denne fase⁶⁶.

Når det ønskede INR-behandlingsniveau er nået, kontrolleres patienten med passende mellemrum, således at det ønskede INR-område holdes i over 80% af behandlingsperioden. Afhængig af stabiliteten af antikoagulans behandlingen kontrolleres patienterne sædvanligvis med 1-6 ugers interval. En ændring i pågående behandling med andre lægemidler eller 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. justering af dosis. Disse praktiske kliniske og laboratoriemæssige aspekter er beskrevet i klaringsrapporten »Praktiske aspekter ved peroral antikoagulansbehandling«⁷². Ved ophør med behandling med VKA er der ikke dokumenteret højere recidivrisiko efter brat seponering af peroral antikoagulans behandling sammenlignet med gradvis seponering^{72, 73}.

5.1.5 Patientnær INR-bestemmelse

INR kan bestemmes på kapillær blod eller venøst fuldblod på såkaldt patientnært apparatur (POCT). Det sker ved hjælp af en trombopla-

stin medieret clottids bestemmelse. Resultatet af clottids bestemmelsen konverteres til en plasma PT-ekvivalent ved hjælp af en mikroprocessor og udtrykkes som PT eller INR⁷⁴.

Der foreligger en række studier omkring akkuratelse og præcision af disse patientnære apparaturer, – ikke mindst i EU's 4. rammeprogram vedr. POCT – Standardization. Measurement, and Testing Programme »Normalisation and Standardisation of Home Prothrombin Time Monitors (SMT4-CT98-2269)«, hvor der foreligger en række publikationer, der viser, at både grove, tilfældige fejl og stokastisk variation kan have klinisk relevans^{23, 29, 30}.

For at sikre optimal kvalitet i disse patientnære apparaturer er der både udarbejdet et generelt referenceprogram med ISO Standard og – i EU regi – et forslag til en teknologi implementeringsplan, der sikrer en ekstern kvalitetssikring uafhængig af producenterne²³.

På baggrund af EU aktiviteterne er der nu blevet udarbejdet fryse-tørrede plasmaer, som i fremtiden vil kunne indgå som en del af det nødvendige armamentarium, der skal sikre kvaliteten ved anvendelsen af Point-of-Care-Test systemet, hvad enten det sker hos den alment praktiserende læge, i sygehusregi eller hos patienten.

Ud over de omtalte rent teknisk laboratoriemæssige krav til blandt andet prøvetagning, analysering, kvalitetskontrol og dokumentation samt opbevaring af analyseresultater, bør beslutningen om at anvende selvmonitoreringen af VKA behandling medføre en grundig uddannelse og træning af patienten, samt en kritisk vurdering af patientens kompetance i forhold til behandlingsmål. Hvis ovennævnte krav overholdes, er der i fremtiden store muligheder for optimering af den traditionelle behandling ved en kombination af POCT-målinger, eksterne kvalitetssystemer og web-baserede computer understøttede behandlingsalgoritmer. Disse behandlingsalgoritmer kunne, inden for definerede rammer, gøres tilgængelige for patienterne for hjemmedosering. Ansvar for behandlingen skal ved enhver form for behandling tydeliggøres.

5.2 Hepariner

5.2.1 Profylaktisk heparinbehandling

Ved primær tromboseprofylaktisk behandling med hepariner (både UH og LMH) er der ikke behov for laboratoriemæssig kontrol. Den profylaktiske heparinbehandling anvendes bl.a. i forbindelse med AMI, hvor behandling skal forebygge venøs tromboemboli og mural trombe, især hos patienter med anteriort AMI.

5.2.2 Heparinbehandling af etableret tromboembolisk sygdom

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 subkutan eller kontinuerligt intravenøst har været meget omdiskuteret. En metaanalyse har sandsynliggjort, at heparin administreret subkutan er mere effektivt og mindst lige så sikkert som kontinuerlig infusion af heparin⁷⁵ ved DVT.

En række forhold vanskeliggør sammenligning mellem forskellige heparinregimer. Siden *Basu et al.*⁷⁶ 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 niveauvariation^{77, 78}. Dette er betinget af anvendelse af forskellige ikke standardiserede reagenser og analysemetoder. På trods af disse problemer anbefales det nu, at man ved anvendelse af UH 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 indgift af heparin, og heparinbehandlingen fortsætter i mindst fem dage, eller indtil INR har været i terapeutisk niveau to døgn. Monitorering af APTT anvendes 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.

Heparinbehandlingen (UH) startes med en bolus injektion på 5.000 enh. intravenøst. Den gennemsnitlige døgndosis ved subkutan dosering er 30-40.000 enh. fordelt på to doser, medens den sædvanlige intravenøse dosis er 1.000 enh. / time.

Ved heparinbehandling af patienter med DVT, LE uden forudgående trombose samt i forbindelse med uAP og AMI uden ST-elevation kan UH erstattes med LMH. Sidstnævnte behandling gives subkutan i en dosering, der afhænger af patientens vægt, og der foretages ingen laboratoriemæssig kontrol af effekten på koagulationssystemet undtagen hos gravide (se afsnit 6.6.2). Ved terapeutisk anvendelse af LMH hos gravide (fx ved DVT eller LE) omfatter den laboratoriemæssige kontrol måling af hæmning af faktor Xa (anti-Xa) samt trombocyttal. »Peak« anti-Xa skal ligge på 0,3-1,0 enh./ml 4 timer efter s.c. administration og måles sammen med trombocytkoncentration ved terapistart, efter 1 uge samt i graviditetens 28. og 36. uge. Anvendes profylaksedoser af LMH hos risikopatienter fx fra graviditetens 16. uge, måles anti-Xa, som skal ligge mellem 0,1 og 0,4 enh./ml, og trombocytkoncentration på de samme tidspunkter.

Det kan anbefales, at patienter, som behandles med heparin (enten UH eller LMH) i mere end fem dage, jævnligt får bestemt trombocytkoncentrationen pga. risikoen for trombocytopeni (se afsnit 8.3).

5.3 Trombocytfunktionshæmmere

Kontrol af trombocyttal kan være indiceret ved anvendelse af nogle af trombocytfunktionshæmmerne (se afsnit 6.1.3.1 og 8.4).

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 bivalirudin⁷⁹.

5.5 Pentasakkarider og andre faktor Xa hæmmere

Fondaparinux er ikke blevet monitoreret i de kliniske studier, som har dokumenteret stoffets anvendelse i patientbehandlingen. Fondaparinux har kun beskeden eller ingen effekt på de rutinemæssigt anvendte koagulationsundersøgelser som APTT og ACT.

6. Antitrombotisk behandling ved kardiovaskulære sygdomme

6.1 Iskæmisk hjertesygdom

6.1.1 Primær prævention hos raske

Tre store undersøgelser^{40, 41, 80} med ASA har vist inkonsistente resultater: En mulig reduktion i hyppigheden af AMI, men på bekostning af en statistisk insignifikant øgning i risikoen for hæmorrhagia cerebri. I Thrombosis Prevention Trial sås en signifikant reduktion i forekomsten af IHD på ca. 0,25% årligt hos højrisiko mænd; lav-dosis warfarin og lav-dosis aspirin (75 mg) var omtrent lige effektive, men kombinationen var mere effektiv end hver især, dog sås øget hæmorrhagisk apopleksi efter warfarin. Det helt nye PPP-studie viste, at der hos mænd og kvinder med tilstedeværende, traditionelle risikofaktorer for iskæmisk hjertesygdom, fandtes en signifikant effekt af ASA 100 mg daglig: En årlig reduktion i kardiovaskulær død på ca. 0,2% og på ca. 0,6% i alle events. Blødningsrisikoen blev angivet som acceptabel^{42, 43}.

ASA behandling hos raske reducerer ikke mortaliteten og er behæftet med en øget risiko, omend meget ringe, for hæmorrhagia cerebri. Derfor kan en generel anvendelse som primær profylakse ikke anbefales (dokumentationsniveau 2B–2C), men behandling kan tilbydes midaldrende med særlig høj risiko for kardiovaskulær sygdom (dokumentationsniveau 1A for denne gruppe).

6.1.2 Stabil angina pectoris

Flere undersøgelser har vist, at ASA ved stabil AP og ved stum iskæmi klart reducerer AMI-incidensen og mortaliteten^{44, 45, 81, 82}.

ASA 75-150 mg daglig kan anbefales ved stabil angina pectoris og til patienter med stum iskæmi, dokumentationsniveau 1A.

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 uAP^{83, 84}. Angiografisk påvist intrakoronar trombe er prediktor for følgende end-points: Død i hospitaliseringsperioden, AMI og subakut/akut revaskularisering, ligesom der er en forbindelse mellem intrakoronar trombe og hvilesmerter. Antitrombotisk behandling med trombolyse, heparin og ASA 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 kan foregå en langsom og intermitterende progresserende trombogen proces. I modsætning til den akutte trombotiske okklusion ved AMI med ST-elevation vil muligheden for at bedre tilstanden med trombolytika derfor være ringere, hvilket også er vist i kliniske studier. Trombolyse er derfor *ikke* indiceret ved uAP og AMI uden ST-elevation.

Formålet med den antitrombotiske behandling ved uAP og AMI uden ST-elevation (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

ASA hæmmer trombocytproduktionen af TxA₂ og dermed trombocytaggregation og vasokonstriktion. Fire randomiserede, dobbelt-blindede placebokontrollerede studier har vist en signifikant reduktion på 51-71% i risikoen for AMI og død under ASA behandling⁸⁵. 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. I RISC-studiet havde halvdelen af patienterne AMI uden ST-elevation, og der var også signifikant ASA effekt hos disse patienter⁸⁶. Behandlingsvarigheden i de fire studier var fra i gennemsnit seks dage til 18 måneder.

Der er klar indikation – dokumentationsniveau 1A – for ASA behandling ved uAP og AMI uden ST-elevation. Den daglige dosis skal være 75-150 mg med første dosis på 150 mg.

6.1.3.2 Clopidogrel

I CURE-studiet⁸⁷ 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 debutssymptomer 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, og der sås samme relative risikoreduktion på ca. 20% hos alle subgrupper – også efter intervention i PCI-CURE studiet⁸⁸ og i CREDO⁸⁹. CREDO viste også, at start af clopidogrel ≥ 6 timer før PCI kunne reducere risikoen for iskæmiske tilfælde sammenlignet med en kortere latenstid. Større blødningskomplikationer øges under kombinationsbehandling clopidogrel plus ASA sammenlignet med ASA alene, og særlig høj blødningsrisiko ses i forbindelse med CABG, hvor 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^{90, 91} og bedre beskyttelse mod myokardieskade uden øget blødningsrisiko⁹². Ved clopidogrelintolerans kan man anvende ticlopidin, se 4.3.

Hos patienter med uAP og AMI uden ST-elevation, som viser dynamiske EKG-forandringer og/eller stigning i de biokemiske markører, er der indikation for at supplere ASA med clopidogrel med startdosis 300 mg og vedligeholdelsesdosis 75 mg daglig i minimum 9 måneder, dokumentationsniveau 1A.

Hos patienter, som skal have foretaget PCI, anbefales startdosis på 600 mg, dokumentationsniveau 2A.

Forud for CABG anbefales pause med clopidogrel i 5 dage, dokumentationsniveau 2A.

6.1.3.3 Hepariner

Anvendelse af i.v. UH i kombination med ASA ved NSTEMI-AKS er vel-dokumenteret. 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 letal og ikke-letal AMI. To placebo-kontrollerede studier med LMH s.c.^{93, 94} har vist signifikant effekt af kombinationsbehandling på død og AMI med en moderat øget blødningsrisiko sammenlignet med ASA monoterapi. Flere studier har undersøgt forskellige LMH sammenlignet med UH. Dalteparin og nadroparin viste ingen gevin-

st i forhold til UH hos ASA behandlede patienter (FRIC, FRAXIS)⁹⁵. Enoxaparin er undersøgt over for UH i en lang række større studier (TIMI 11B, ESSENCE, INTERACT, AtoZ, ACUTE 2, SYNERGY)^{95, 96, 97}. En metaanalyse af disse studier med i alt 21.946 patienter viste samme letalitet ved 30 dage, men der var en signifikant reduktion i de kombinerede endepunkter død eller AMI hos enoxaparin behandlede patienter (10,1% vs 11,0%; OR 0,91; 95% CI 0,83-0,99)⁹⁸. Der var ingen forskel i blødningsrisiko. I SYNERGY studiet, hvor de inkluderede 9978 høj-risiko patienter 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 UH eller omvendt) efter randomisering⁹⁷.

LMH har været anvendt i kombination med mange andre anti-trombotika som ASA, clopidogrel og GP IIb/IIIa receptor hæmmere (129-131) uden signifikant øget blødningsrisiko.

Behandlingen med LMH, der skal gives 2 gange dagligt, bør generelt være minimum 6 dage, men FRISC II studiet viser, at behandlingen bør fortsætte indtil revaskularisering, hvis dette findes indiceret⁸³. LMH behandlingseffekt (reduktion i dødsrate) i FRISC II er fundet signifikant for patienter med troponin-T forhøjelse og/eller ST-depression i EKG. Der fandtes i studiet ingen effekt af LMH som langtidsbehandling hos patienter, som ikke blev revaskulariseret inden for 45 dage.

Heparininduceret trombocytopeni optræder sjældnere for LMH end UH, men ved behandling ud over 5 dage bør trombocyt-koncentrationen kontrolleres (afsnit 8.3). Ved HIT kan anvendes lepirudin, bivalirudin eller fondaparinux i stedet for LMH^{101, 102, 79}.

Opfølgende behandling med VKA har i et mindre, åbent studie vist effekt på den samlede hyppighed af svær AP, AMI eller død¹⁰³. I OASIS-2 studiet¹⁰⁴ randomiseredes 3.712 patienter med NSTEMI-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%.

Ved uAP og AMI uden ST-elevation (NSTEMI-til VKA) kan anbefales LMH s.c. i vægtbaseret dosis 2 gange dagligt. Laboratoriekontrol er ikke nødvendig fraset måling af trombocyt-koncentration ved behandling ud over 6 dage. Behandlingen iværksættes hos alle patienter mistænkt for NSTEMI-til VKA og fortsættes minimum 6 dage eller indtil interventionel behandling er udført hos patienter med forhøjede troponiner og/eller ST-depression i EKG, dokumentationsniveau 1A.

6.1.3.4 Glycoprotein IIb/IIIa receptor hæmmere (GP-hæmmere)

GP-hæmmere er i stand til at blokere trombocytens glycoprotein IIb/IIIa receptorer, hvilket effektivt hæmmer den sidste del af trombocyt-aggregationsprocessen^{105, 106}.

GP-hæmmerne tirofiban, eptifibatide og abciximab er registreret til anvendelse i Danmark. Stofferne er anvendt i kombination med ASA, UH eller LMH. Nyere studier har også vist, at stofferne kan kombineres med clopidogrel uden signifikant øget blødningsrisiko¹⁰⁷. 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.

De fleste studier med GP-hæmmerne har som en del af behandlingsstrategien haft invasiv undersøgelse og behandling¹⁰⁸. En nylig undersøgelse (GUSTO IV ACS), hvor dette ikke var tilfældet, viste ingen effekt af abciximab, der i forbindelse med interventionel be-

handling har dokumenteret en overbevisende reduktion i risikoen for AMI og død¹⁰⁹. Ved analyse af studier med tirofiban (PRISM-PLUS) og eptifibatide (PURSUIT) er der også fundet en overbevisende effekt hos interventionelt behandlede patienter i modsætning til en mere beskedne effekt hos patienter, hvor intervention ikke er en del af behandlingsstrategien. Flere subgruppeanalyser viser kun effekt af GP-hæmmerne hos patienter med stigning i troponinerne.

I ISAR-REACT 2 studiet kunne vises en ekstra behandlingssvinst hos NSTEMI patienter, som fik foretaget PCI ved kombination af abciximab og clopidogrel, især hos patienter med troponin forhøjelse¹⁰⁷.

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

Behandling med tirofiban eller eptifibatide kan anbefales til højrisikopatienter med uAP eller NSTEMI i tilfælde, hvor interventionel behandling inden for behandlingsperioden (op til 72 timer) findes indiceret og mulig. Målgruppen er således patienter med refraktær iskæmi samt patienter med ST-depression i EKG og/eller troponin forhøjelse. Behandlingen kombineres med ASA og UH eller LMH, dokumentationsniveau 1A.

Ved anvendelse af denne behandling hos patienter uden efterfølgende intervention er dokumentationsniveauet 2 B.

6.1.3.5 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 doseringer¹¹⁰.

I OASIS-5 blev 20.078 patienter med NSTEMI randomiseret til fondaparinux 2,5 mg dgl. subkutan vs enoxaparin 1 mg/kg 2 gange dgl. subkutan i gennemsnitlig 6 dage¹⁰². Primære endepunkt død, AMI 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%, $p<0,001$). Det kombinerede endepunkt død, AMI, refraktær iskæmi eller større blødning var for fondaparinux 7,3% og enoxaparin 9,0% ($p<0,001$). Forskellen i større blødninger var en selvstændig prædiktør for død efter 6 måneder med 5,8% i fondaparinux og 6,5% i enoxaparin gruppen ($p=0,05$). Efter 6 måneder var der også en reduktion i det kombinerede endepunkt død, AMI eller apopleksi (11,3% vs 12,5%, $p=0,007$). Der var en lav risiko for kateter relaterede tromber, men frekvensen var dog højere i fondaparinux gruppen (0,9% vs 0,4%, $p<0,001$), og en tendens til flere kliniske PCI-relaterede koronare komplikationer (9,5% vs 8,6%, $p=0,21$). På grund af den lavere blødningsrisiko ved indstikssted (3,3% vs 8,1%, $p<0,001$) var de samlede procedure-relaterede komplikationer (død, AMI, eller blødning) signifikant lavere i fondaparinux gruppen (16,6% vs 20,6%, $p<0,001$). 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 viser, 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 proceduren.

Hos patienter med uAP eller NSTEMI kan anbefales at give fondaparinux i daglig subkutan dosis på 2,5 mg i hospitaliseringsperioden, dokumentationsniveau 1A.

Fondaparinux 2,5 mg én gang dagligt subkutan reducerer behandlingsrelateret blødningsrisiko samt langtids morbiditet og mortalitet sammenlignet med LMH, dokumentationsniveau 1C+.

6.1.3.6. Bivalirudin

Bivalirudin er godkendt til anvendelse i forbindelse med PCI. Efter undersøgelse af bivalirudin i en række mindre studier blev dosis fastlagt til anvendelse i en stor dobbelt-blindet undersøgelse – REPLACE-2, som evaluerede bivalirudin med GP IIb/IIIa receptor-hæmmer efter behov vs UH kombineret med GP IIb/IIIa receptor-hæmmer hos 6.010 patienter med elektiv eller akut PCI¹¹¹. Bivalirudin (plus GP IIb/IIIa receptor hæmmer hos 7,2%) havde samme effekt på kombinerede iskæmiske endepunkter (død, AMI eller akut fornyet revaskularisering) som UH kombineret med GP IIb/IIIa receptor-hæmmere efter 30 dage (7,6% vs 7,1%), hvorfor det prædefinerede kriterium, at bivalirudin ikke er dårligere end UH kombineret med GP IIb/IIIa receptor-hæmmere blev opfyldt. 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 NSTEMI-ACS randomiseret til én af tre grupper – enten standard kombinationsbehandling med enten UH eller enoxaparin (n=4.603) og GPIIb/IIIa receptor hæmmer eller bivalirudin og GPIIb/IIIa receptor-hæmmer (n=4.604) eller bivalirudin alene (n=4.612)¹⁴⁷. Patienter behandlet med GPIIb/IIIa receptor-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 IIb/IIIa receptor-hæmmere ingen forskel mellem bivalirudin og UH i hverken 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 UH kombineret med GP IIb/IIIa receptor 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). Kombineres iskæmiske tilfælde og blødning (=samlet klinisk effekt) er der signifikant færre tilfælde i bivalirudin gruppen (10,1% vs 11,7%, p=0,015). Hos clopidogrel forbehandlede var den samlede kliniske effekt af bivalirudin særlig udtalt (9,2% vs 12,2%). Det samme var tilfældet for patienter uden troponin stigning (7,1% vs 9,4%).

ACUITY undersøgelsen viser, at i kombination med en GP IIb/IIIa receptor-hæmmer er bivalirudin ikke dårligere end UH hos moderat-høj risiko NSTEMI patienter. Bivalirudin alene giver færre blødninger end standardbehandlingen uden ændring i frekvens af iskæmiske tilfælde⁷⁹.

Hos patienter med uAP eller NSTEMI kan bivalirudin med eller uden GP IIb/IIIa receptor-hæmmer anvendes som alternativ til UH kombineret med GP IIb/IIIa receptor-hæmmer i forbindelse med PCI, dokumentationsniveau 1B.

Hos patienter med uAP eller NSTEMI kan bivalirudin med eller uden GP IIb/IIIa receptor-hæmmer anvendes som alternativ til heparin kombineret med GP IIb/IIIa receptor hæmmer til patienter, hvor undersøgelse med henblik på revaskularisering er planlagt inden for 1-2 døgn. Dokumentationsniveau 1B.

6.2 Akut myokardieinfarkt med ST-elevation

Ved AMI med ST-elevation (STEMI) er det alt afgørende hurtigst muligt at genåbne det formodet okkluderede koronarkar. Primær Percutan Coronar Intervention (primær PCI (P-PCI)) er intravenøs trombolyse behandling overlegen og er den rekommanderede behandling af STEMI i Danmark^{112, 113}

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 antitrombotiske behandling under interventionen og i den efterfølgende sekundære antitrombotiske profylaktiske behandling.

6.2.1.2 Initiale akutte antitrombotiske behandling før P-PCI

Acetylsalisylsyre (ASA) er placebobehandling overlegent ved STEMI og bør gives så snart diagnosen er stillet. Behandlingen gives som støddosis med 300 mg (tygges), alternativt 250 mg som brusetablet, herefter 75 mg x 1 dagligt^{114, 115}. Clopidogrel er ligeledes effektivt ved STEMI og kombinationen clopidogrel og ASA er mere effektivt end ASA givet i monoterapi¹¹⁶. Fuld antitrombotisk effekt opnås med clopidogrel efter 6 timer hvis der gives støddosis på 300 mg, og efter 2 timer ved en støddosis på 600 mg¹¹⁷. Behandlingen gives som 600 mg støddosis, så snart diagnosen er stillet¹³⁰ og efterfølges af 75 mg x 1¹¹⁴. Ufraktioneret heparin (UH) er standardterapi ved STEMI¹¹⁶ og gives som 10.000 IE i.v., så snart diagnosen er stillet, hvis man planlægger primær PCI men gives *ikke* hvis trombolyse forventes anvendt^{114, 116}.

Faciliteret PPCI forstået som forbehandling med trombolyse før PPCI anbefales ikke (recommendations niveau III), idet et stort randomiseret studie (ASSENT-4) påviste signifikant flere blødningstilfælde og ingen signifikant effekt på iskæmiske tilfælde i den trombolysforbehandlede gruppe (evidensniveau 1B). Forbehandling med GPIIb/IIIa blokkere (Abciximab) evalueres aktuelt i et randomiseret studie (FINESSE).

6.2.1.3 Antitrombotisk behandling under P-PCI- behandling

UH er standardbehandlingen, men er aldrig vurderet i en placebo-kontrolleret undersøgelse – og en sådan undersøgelse vil ikke kunne gennemføres. I forbindelse med PCI er UH dog fundet effektiv med reduktion i iskæmiske komplikationer i adskillige retrospektive¹¹⁸⁻¹²⁰ og randomiserede studier^{121, 122}. Baseret på disse data anbefales UH i en dosis på 60-100 enh/kg og en ACT mellem 250 og 350s¹¹⁴. En værdi på 200s tilstræbes, når UH gives sammen med GPIIb/IIIa blokkere.

Efter PCI er UH ikke længere indiceret, da yderligere infusionsbehandling ikke reducerer iskæmiske tilfælde og er associeret med øget blødningsrisiko^{123, 124}

UH har ved PCI fungeret som standardbehandling i talrige randomiserede undersøgelser over for nyere antitrombotiske midler¹¹⁶. Abciximab reducerer antallet af dødsfald og *major adverse cardiac events* (MACE) efter 6 måneder og anbefales som standardbehandling ved P-PCI af STEMI¹²⁵. Langtidsresultater savnes¹¹⁶.

En række nyere antitrombotiske midler er aktuelt under vurdering i randomiserede studier. Heraf synes de direkte trombinhæmmere mest lovende¹¹⁶.

6.2.2 Trombolysebehandling af STEMI

Trombolysebehandling skal iværksættes hurtigst muligt med et tidsvindue på 12 timer.

Akut intravenøs trombolysebehandling ved AMI har bedret prognosen betydeligt og anbefales i situationer hvor overflyttelse til P-PCI ikke er gennemførligt. Antitrombotisk behandling i forbindelse med trombolyse sigter mod at forebygge både retrømbose i den infarktrelaterede koronararterie og mod intrakavitære tromber, systemisk embolisering, DVT og PE.¹²⁶

6.2.3 Antitrombotisk behandling efter behandlet STEMI

Behandlingen følger samme retningslinier som ved efterbehandlingen efter akut koronart syndrom – se afsnit 6.2.4.

6.2.3.1 Acetylsalisylsyre

Ved trombolysebehandling med succesfyldt rekanalisering af det infarktrelaterede kar vil der optræde reokklusion hos 10-20% i hospitaliseringsperioden, såfremt der ikke iværksættes en profylaktisk antitrombotisk behandling¹²⁷. I ISIS-2 undersøgelsen¹¹⁵ fandtes en reduktion i mortaliteten på 23% med ASA, 25% med streptokinase og 42% hos patienter i kombinationsbehandling. Effekten var fortsat til stede efter en median observationstid på 15 måneder. Hos patienter behandlet med ASA kunne registreres en 49% reduktion i frekvensen af reinfarkt inden for fem uger. ASA kan anvendes i.v., hvis patienten ikke kan indtage ASA peroralt, eller hvis patienten umiddelbart skal til PCI; dosis er 300 mg i.v.

ASA bør anvendes til alle STEMI patienter, dokumentationsniveau 1A.

6.2.3.2 Clopidogrel

På trods af akut behandling med ASA og heparin samt eventuelt GP II/IIIa receptor 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 nye studier CLARITY-TIMI 28^{128, 129} og COMMIT¹³⁰ har dokumenteret effekt af akut clopidogrelbehandling til STEMI patienter behandlet med trombolyse.

I CLARITY-TIMI 28 blev inkluderet trombolysebehandlede STEMI patienter, som blev randomiseret til placebo eller clopidogrel 300 mg startdosis og herefter 75 mg daglig i 8 dage eller indtil udskrivelser (< 8 dage). Efter 30 dage var der en 6,7% absolut risikoreduktion ($p < 0,001$) i kombinationen af okkluderet infarktrelateret arterie, død eller AMI recidiv uden øget blødningsrisiko¹²⁸. PCI-CLARITY, som var et prædefineret substudie, viste at de patienter, som efterfølgende fik foretaget PCI i forbindelse med index hospitaliseringen (1.863 af 3.491 inkluderede patienter), og som var randomiseret til clopidogrel, havde signifikant reduktion i kardiovaskulær død, recidiv AMI eller apopleksi (3,6% vs 6,2%; OR 0,54 (95% CI 0,35-0,85); $p = 0,008$) uden øget blødningsrisiko¹²⁹.

I COMMIT blev randomiseret 45.852 STEMI patienter med gennemsnitlig symptomvarighed på ca 10 timer og trombolysebehandling hos ca halvdelen. Patienterne blev randomiseret til placebo eller clopidogrel 75 mg daglig indtil udskrivelser eller i op til 4 uger under indlæggelse (gennemsnitlig 15 dage hos overlevende)¹³⁰. Der fandtes i behandlingsperioden en signifikant 9% risikoreduktion (95% CI

3-14%; $p = 0,002$) i død, reinfarkt eller apopleksi. Risikoen for at død blev reduceret med 7% (95% CI 1-13; $p = 0,03$). Der var ingen forskel i blødningskomplikationer i de to grupper.

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, dokumentationsniveau 1B.

Hos patienter med STEMI behandlet med P-PCI kan behandling med clopidogrel 300 mg som startdosis og herefter 75 mg daglig i op til 12 måneder anbefales, dokumentationsniveau 1A.

Hos patienter med STEMI behandlet med trombolyse er der dokumentation for behandling med clopidogrel 300 mg som startdosis og herefter 75 mg daglig i op til 30 dage, dokumentationsniveau 1A.

Ved ASA intolerans kan hos patienter med STEMI anvendes clopidogrel med startdosis 300 mg og herefter 75 mg daglig, dokumentationsniveau 1A.

6.2.3.3 Hepariner hos trombolysebehandlede STEMI

Supplerende behandling med UH hos trombolysebehandlede STEMI patienter har et snævert terapeutisk vindue. UH sammen med streptokinase nedsætter ikke mortaliteten ved 35 dage og 6 måneder, men øger risikoen for større eller alvorlige blødningskomplikationer (ISIS-3 og GISSI-2)^{131, 132}.

Dokumentation for anvendelse af UH sammen med vævsplasminogen aktivator (t-PA) er stærkere og i GUSTO-1 studiet blev en bedre effekt af t-PA sammen med UH i forhold til streptokinase vist¹³³. Intravenøs UH med bolus 60 enh/kg (maksimum 4.000 enheder) efterfulgt af vedligeholdelsesinfusion på 12 enh/time (maksimum 1.000 enheder) i 48 timer anbefales sammen med t-PA og andre fibrinspecifikke fibrinolytika¹³⁴. En risiko for intrakraniell blødning (ICH) på 0,62% med dette behandlingsregime blev iagttaget¹³⁴.

ASSENT-3 sammenlignede enoxaparin med UH efter trombolyse med tenecteplase og testede desuden enoxaparin versus halv dosis tenecteplase kombineret med UH og 12 timers infusion af abciximab¹³⁵. Der var en lavere incidens af det kombinerede endepunkt mortalitet, reinfarkt eller refraktær angina under indlæggelsen i enoxaparin og abciximab grupperne end i UH gruppen. Der var ingen signifikant forskel efter 30 dage i mortalitet, ICH eller større blødninger mellem enoxaparin og UH grupperne. Efter 1 år var der ingen forskel i mortalitet mellem grupperne¹³⁶. ASSENT-3 PLUS studiet testede effekt og sikkerhed ved præhospital administration af enoxaparin eller UH hos patienter behandlet med tenecteplase og fandt samme kliniske effekt som i ASSENT-3, men enoxaparin gav anledning til øget risiko for ICH (2,2% vs 0,97%; $p = 0,048$) og større blødninger (4% vs 2,8%; $p = 0,17$)¹³⁷. Risikoen for ICH og større blødninger blev især iagttaget hos patienter >75 år. I en meta-analyse af ASSENT-3 og ASSENT-3 PLUS studierne fandtes en øget risiko for større blødninger i enoxaparin gruppen (3,3% vs 2,4%, $p = 0,01$)¹³⁸. ICH var ikke forskellig mellem enoxaparin og UH grupperne, men en øget risiko under enoxaparin behandling blev påvist hos kvinder > 75 år i ASSENT-3 PLUS (6,7% vs 0,8%, $p = 0,013$).

I EXTRACT-TIMI 25 studiet blev 20.506 patienter med STEMI randomiseret. Trombolyse var planlagt til enoxaparin eller UH¹³⁹. Patienten-

ter >75 år fik ikke intravenøs bolus af enoxaparin og fik kun 75% af den subkutane dosis. Ved 30 dage var frekvensen af død og ikke-letal reinfarkt 4,5% hos UH patienterne og 3,0% hos enoxaparin patienterne ($p<0,001$), men risikoen for større blødninger var øget hos enoxaparin behandlede patienter (2,1% vs 1,4%; $p<0,001$), og letale blødninger var også øget (0,55% vs. 0,33%; RR: 1,64; 95% CI, 1,07-2,51. Incidensen af ICH var henholdsvis 0,8% og 0,7% i enoxaparin og UH grupperne.

En generel anvendelse af heparin ved STEMI er ikke indiceret. Ved trombolyse med tenecteplase kan anvendes LMH i stedet for UH med reduceret dosis til patienter >75 år, dokumentationsniveau 1A. For t-PA og LMH er dokumentationsniveauet 2A. Streptokinase-behandling følges ikke af heparinbehandling.

6.2.3.4. Fondaparinux ved behandlet STEMI

OASIS-6 studiet evaluerede effekten af fondaparinux 2,5 mg subkutant daglig i op til 8 dage sammenlignet med standardbehandling med UH hos 12.092 patienter med STEMI¹⁴⁰. Studiedesign var komplekst med stratum I og II. I stratum I uden indikation for UH blev 5.658 STEMI patienter randomiseret til fondaparinux vs placebo. I stratum II blev 6.434 patienter randomiseret til fondaparinux vs UH i 48 timer efterfulgt af placebo op til 8 dage. I begge strata var der subgrupper med eller uden reperusionsbehandling og forskellige regimer herfor. I hele populationen reducerede fondaparinux død eller reinfarkt efter 30 dage fra 11,2% til 9,7% ($p=0,008$). Effekten var dog kun til stede i stratum I (ingen indikation for UH), (11,2% vs 14,0%, $p<0,001$). I stratum II var der ingen forskel mellem UH og fondaparinux (8,7% vs 8,3%). For de primære PCI behandlede patienter ($n=3.768$; alle i stratum II) var incidensen af død og reinfarkt efter 30 dage 6,1% i fondaparinux vs 5,1% i UH gruppen ($p=0,19$). Der var en højere frekvens af guidende kateter relaterede tromber (0 vs 22; $p<0,001$) og flere koronare komplikationer (225 vs 270; $p=0,04$) med fondaparinux. Hos de 496 patienter, som fik UH før primær PCI blev disse komplikationer ikke iagttaget. Hos de ikke primære PCI behandlede patienter i stratum II ($n=2.666$) var der i fondaparinux gruppen lavere incidens af død eller reinfarkt efter 30 dage end i UH gruppen (11,5% vs 13,8% $p=0,08$). Der var grænsesignifikant færre alvorlige blødningskomplikationer hos fondaparinux behandlede patienter (begge strata) og færre blødninger under fondaparinux behandling end i placebo gruppen i stratum I.

Hos patienter med STEMI og hvor revaskulariserende behandling ikke er indiceret eller ikke kan gennemføres kan anbefales fondaparinux 2,5 mg daglig subkutant i op til 8 dage, dokumentationsniveau 1A.

Hos akutte patienter med STEMI kan fondaparinux i op til 8 dage anvendes som adjuverende antikoagulationsbehandling, dokumentationsniveau 1C+.

Fondaparinux behandling hos patienter, som får foretaget P-PCI for STEMI kan ikke anbefales som rutine, dokumentationsniveau 1C+.

6.2.4. Sekundær profylakse efter AMI og uAP

6.2.4.1 Acetylsalicylsyre

En lang række studier med ASA har, pga. den relativt lave incidens af AMI og død, ikke vist signifikant effekt, men i en metaanalyse på mere end 135.000 høj-risiko patienter¹⁴¹ blev fundet en reduktion i

total vaskulær mortalitet på 1/6, ikke-letal AMI på 1/3 og ikke-letal apopleksi på 1/4. Hos patienter med post-AMI behandlet over gennemsnitlig 27 måneder medførte behandlingen 36 færre alvorlige vaskulære tilfælde per 1000 behandlede patienter. I et separat studie, hvor ASA behandlingen startede 1-4 måneder efter infarkt, var der signifikant effekt af behandlingen på vaskulær mortalitet og ikke-letal reinfarkt¹⁴².

Effekten af lavdosis-ASA, 75-150 mg daglig, skønnes mindst lige så effektiv som højere doseringer¹⁴³.

Ved ASA intolerans fx ASA allergi eller ulcus sygdom, evt. med blødning, kan på basis af CAPRIE studiet som alternativ anvendes clopidogrel 75 mg dagligt. Denne behandling indledes med en støddosis på 300 mg¹⁴⁴.

6.2.4.2 Clopidogrel

Hos patienter med NSTEMI-AKS anvendes clopidogrel i henhold til CURE studiet i op til et år uafhængig af, om der foretages stentbehandling eller ej. Hos STEMI patienter uden stent anbefales behandlingen i den akutte fase.

Der findes nu et studie CHARISMA, som evaluerer kombinationsbehandlingen ASA plus clopidogrel versus ASA alene hos 15.603 patienter med høj risiko for aterosklerotiske tilfælde¹⁴⁵. Af 12.153 patienter med etableret kardiovaskulær sygdom havde knapt halvdelen dokumenteret koronar sygdom. Der fandtes i hele populationen, med en median behandlingsvarighed på 28 måneder, ingen signifikant effekt af clopidogrel på frekvensen af kardiovaskulær død, AMI eller apopleksi, og der var grænsesignifikant flere alvorlige blødninger og signifikant flere moderate blødninger i clopidogrelgruppen. En prædefineret subgruppeanalyse viste risikoreduktion for symptomatiske patienter under clopidogrelbehandling (6,9% vs 7,9%, $p=0,045$) medens frekvensen for de asymptomatiske patienter var henholdsvis 6,6% (clopidogrel) og 5,5% (placebo) ($p=0,20$).

6.2.4.3 Vitamin-K antagonister

I en metaanalyse¹⁴⁶ på baggrund af 9 ældre studier, hvor behandling med VKA har været anvendt i den sekundære profylakse efter AMI, fandt man en 30% reduktion i ikke-letal reinfarkt og 21% i total mortalitet. I det norske WARIS-studie blev ca. 1.200 patienter inkluderet i gennemsnit 27 dage efter infarkt og fulgt i gennemsnitlig 37 måneder¹⁴⁷. Patienter behandlet med warfarin med INR 2,4-4,8 opnåede en 34% reduktion i incidensen af ikke-letal reinfarkt, 55% i ikke-letal apopleksi og 24% i total mortalitet med en incidens af større blødninger på 0,6%.

ASPECT-studiet¹⁴⁸ med 3.400 randomiserede patienter viste derimod ingen signifikant mortalitetsreduktion under VKA-behandling (INR 2,8-4,8) versus placebobehandling, men som i WARIS-studiet en signifikant reaktion i vaskulære tilfælde (vaskulær død, første reinfarkt eller cerebrovaskulære tilfælde).

I Sixty-Plus Reinfarction Trial¹⁴⁹, hvor AK-behandling var givet i 5-6 år efter AMI, blev behandlingen seponeret hos halvdelen, og efter 2 år var mortaliteten i denne gruppe 43% større og frekvensen af reinfarkt 66% større end i gruppen, som fortsatte AK-behandling. INR var i dette studie 2,7-4,5.

Alle ovennævnte studier af sekundær antitrombotisk profylakse efter AMI er udført før akut trombolyse blev almindelig praksis. Der kan derfor herske tvivl, om resultaterne også vil gælde hos de ca. 40% nutidige AMI patienter, der er trombolyseret. Der foreligger et par mindre arbejder herom^{150, 151}, og de er delvist modstridende mhp. den relative sekundære profylaktiske effekt af henholdsvis VKA og ASA.

I AFTER studiet blev ASA 150 mg dagligt sammenlignet med VKA-behandling (INR 2-2,5) hos 1.036 randomiserede patienter, som fik trombolysebehandling for AMI. Der var efter tre måneder ingen forskel i frekvensen af hjertedød eller infarkt. I VKA-gruppen var der signifikant flere tilfælde af alvorlig blødning eller apopleksi¹⁵².

En nylig meget stor metaanalyse omfattende årene 1960 – 1999 på over 10.000 patienter viste sikker effekt af høj-dosis VKA behandling (INR 2,8 – 4,8) på forekomsten af død, AMI og apopleksi, mens normal INR (2,0 – 3,0) kun reducerede AMI og apopleksi, i begge tilfælde på bekostning af en 6-8 fold øget blødningsrisiko. Lav-dosis VKA +/- ASA var ikke bedre end ASA alene¹⁵³.

I CARS-undersøgelsen med mere end 9.000 randomiserede AMI-patienter var ASA monoterapi ligeså effektiv som ASA kombineret med 1 mg eller 3 mg warfarin daglig¹⁵⁴.

To nyere studier APRICOT 2¹⁵⁵ og ASPECT 2⁶² viste en bedre effekt af kombinationen ASA 75 mg daglig og VKA med INR 2-3 efter AMI i forhold til stofferne hver for sig.

I WARIS 2 studiet⁶¹ blev 3.630 patienter med AMI (54% trombolysedebehandlet) under indlæggelsen randomiseret til gennemsnitlig 4 års behandling med ASA 160 mg, ASA 75 mg plus warfarin (INR 2,0-2,5 – gennemsnitlig 2,2) eller warfarin (INR 2,8-4,2 – gennemsnitlig 2,8). Eventraten (død, non-fatalt reinfarkt og non-fatalt cerebrovaskulært tilfælde) blev i disse grupper registreret til henholdsvis 20%, 15% og 16,7%, hvilket for begge warfarin-grupper var signifikant forskellig fra ASA monoterapi. Der var ingen mortalitetsreduktion, og risikoreduktionen var overvejende betinget af en effekt på cerebrovaskulære tilfælde. Risikoen for større blødninger var i de tre grupper henholdsvis 0,15%, 0,52% og 0,58% pr. år.

VKA plus ASA vs ASA alene hos AKS patienter er undersøgt i mindst 8 randomiserede studier, og en metaanalyse viser, at VKA behandling med INR < 2,0 er uden effekt, medens død og reinfarkt reduceres under VKA behandling med INR over 2,0¹⁵⁶.

De foreliggende studier tillader ikke en vurdering af, hvilke subpopulationer af patienter, som opnår størst behandlingsgevinst med VKA og risikoen i forbindelse med samtidig ASA, VKA og clopidogrel behandling er uafklaret.

Behandling med ASA kan anbefales som langtids sekundær profylakse efter AMI og uAP, dokumentationsniveau 1 A.

Langtidsbehandling med ASA i kombination med VKA kan øge behandlingseffekten og kan anbefales til patienter med særlig høj risiko for kardioemboliske tilfælde, således ved atrieflimren, mekanisk hjerteklap og svært nedsat venstre ventrikelfunktion, dokumentationsniveau 1A.

Sekundær profylakse med clopidogrel i kombination med ASA kan ikke anbefales som rutine ud over 12 måneder hos patienter med AMI og uAP, dokumentationsniveau 1C+.

6.2.5 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 muraltromber¹⁵⁷. 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 uge¹⁵⁸. Emboliten-densen aftager stærkt i de første 1-2 måneder efter AMI. Trombolysedebehandlede patienter med anteriort AMI har fortsat en forekomst af muraltromber på 25-30%¹⁵⁹.

Subkutan ufraktioneret heparinbehandling 12.500 enh. x 2 daglig reducerer trombeincidensen til en tredjedel^{160, 161}. I en metaanalyse kunne påvises en nedsat risiko for perifer eller cerebral emboli ved anterior AMI under AK-behandling. Lavdosis-heparin og ASA var uden sikker effekt¹⁶².

Risikoen for embolisering er særlig stor ved svært nedsat funktion af venstre ventrikel (EF < 30%)^{163, 164} og persisterende mobil eller protruderende trombe¹⁶¹. Det samme gælder patienter med kronisk atrieflimren.

Heparinbehandling (12.500 enh. UH x 2 subkutan dagligt eller LMH s.c. efter vægt) bør overvejes til patienter med stort anteriort infarkt og kan startes samtidig med trombolysesebehandling, dokumentationsniveau 2A.

VKA-behandling startes samtidig, og heparinbehandling kan seponeres, når INR er i det ønskede niveau (2,0-3,0). AK-behandling fortsættes i 3 måneder eller længerevarende hos patienter med svært nedsat venstre ventrikelfunktion, mobile/protruderende intrakavitære tromber eller kronisk atrieflimren (se senere). Dokumentationsniveau 2 A, hvis indikationen er AMI med muraltrombe.

ASA-behandling (75 mg daglig) gives samtidig med AK-behandling og fortsætter uændret efter seponering af AK-behandling.

6.2.6 Arteriel trombofili

Medens de biokemiske risikofaktorer spiller en afgørende rolle ved venøs trombofili (se afsnit 6.5.3 og tabel 6.8) gør det samme sig ikke gældende ved arteriel trombose. Således adderer de biokemiske risikofaktorer kun meget lidt til den allerede etablerede prædiktive værdi af de kliniske risikofaktorer (rygning, hypertension, diabetes mellitus og dyslipidæmi).

De biokemiske variable fibrinogen, C-reaktivt protein, leukocytose, SR, vWF antigen, t-PA antigen, D-dimer, viscositet, plasminogen aktivator inhibitor-1, homocystein, lupus antikoagulant, beta-2-glycoproteiner er fundet associeret med en øget risiko for arteriel trombose. Det samme gælder for associationen mellem arteriel trombose og genpolymorfierne i FV (FV-Leiden G1691A) og protrombin G20210A. For de biokemiske variable og genpolymorfierne gælder at associationen til den arterielle trombose er yderst ringe.

6.2.7 Kardiomyopati og hjerteinsufficiens

Ved dilateret CMP (inkl. svær 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 LV og svær klinisk CHF. I de randomiserede trials (WATCH og WASH) var der ingen signifikant effekt af VKA vs. ASA, clopidogrel eller placebo. Vide 95% CI-intervaller udelukker dog ikke en effekt. Rutine antikoagulation anbefales ikke ved CMP eller CHF.

VKA behandling kan overvejes hos høj-risiko patienter (med AF, tidligere stroke/TCl, svært nedsat EF, erkendt LV-trombe og LV-aneurysme) efter individuel risikovurdering. Dokumentationsniveau for VKA-effekt er 2 B-C¹⁶⁵.

6.3 Reumatisk hjertelidelse og mitralprolaps

Ved reumatisk hjertelidelse, især mitralstenose (MS), med eller uden atrieflimren er den tromboemboliske risiko høj. Også ved »ren« mitralinsufficiens (oftest på basis af non-reumatisk mitralprolaps (MVP) senere i forløbet) med ledsagende hjerterinsufficiens, stort LA (> 5,5 cm) eller dilateret LV er embolirisikoen udtalt.

Dokumentationsniveauet for profylaktisk VKA-behandling er de seneste år underbygget (ved MS) og derfor opgraderet til 1 A.^{46,166-168}

VKA-behandling er indiceret ved reumatisk mitralsygdom, altid ved atrieflimren, ved MS uanset rytme, og ved MR med CHF og store LA/LV. (1 A og 1 C).

Ved reumatisk mitralsygdom med tidligere stroke eller TCI skal VKA suppleres med ASA 75 mg, dokumentationsniveau 1 B^{46, 168}.

Mitralprolaps påvist klinisk eller ekkokardiografisk er relativt hyppig. Tromboemboli risikoen er lav og dokumentationsniveau for VKA-behandling er 2 C¹⁶⁹, dvs. at ukompliceret MVP **ikke** skal have antitrombotisk behandling, dokumentationsniveau 1 C⁴⁶.

Men ved dokumenterede tromboembolieepisoder (oftest TCI) og/eller AF med deraf følgende øget risiko for recidiv er enten ASA 75 mg (ved sinusrytme) eller VKA (ved AF) indiceret, dokumentationsniveau henholdsvis 1 A og 1 C.

6.4 Atrieflimren

Atrieflimren og apopleksia cerebri (stroke)

Det skønnes, at ca. 15-25% af alle strokes er kardioemboliske, og at atrieflimren (AF) er ætiologisk ansvarlig for ca. 25% af alle strokes^{170, 171}. Imidlertid har AF-patienter – især pga. den høje medianalder – også andre embolikilder og stroke-årsager fx aorta- og karotisarteriosklerose, lokal trombose i de cerebrale og perifere arterier, og ikke mindst hypertension med muligt komplicerende hæmorrhagia cerebri.

De senere år er det blevet klart, at AF ledsages af en mere generaliseret protrombotisk (og inflammatorisk) tilstand, som – foruden den rent »mekaniske« trombedannelse i det akinetiske venstre atrium og atrieøre med påfølgende embolisering – også kan bidrage til et forhøjet tromboseberedskab andetsteds end i ve. atrium¹⁷².

Stroke (og perifere systemiske embolier) er således den umiddelbart alvorligste komplikation til AF og medvirkende til, at AF har en overdødelighed på mellem 1,5 og 1,9 gange ifølge nyere epidemiologiske studier¹⁷¹.

Kvalitetssikret klinisk behandling af patienter med AF involverer derfor antitrombotisk behandling, herunder en beslutning om at ordinere præventiv antikoagulationsbehandling (AK) med en vitamin-K antagonist (VKA), og denne beslutning skal hvile på evidensbaserede retningslinier.

Vort håb om at kunne anvende den praktisk simple, men ligeså effektive, behandling med trombinhæmmeren ximelagatran afsluttes brat pga. dette stofs svære og uforudsigelige levertoxicitet.

Litteraturen om AK ved AF er af svimlende omfang, og er i dette afsnit opdateret med de vigtigste og væsentligste, men ikke komplet – de sidste 10 år omfatter over 10.000 numre (om AF).

Atrieflimrens kliniske præsentationsformer er mangfoldige og med tilsvarende forskellige incidenser af tromboemboliske (T/E) komplikationer. De væsentligste fremgår af tabel 6.1¹⁷³.

Tabel 6.1. Tromboembolisk risiko ved atrieflimren

AF Type	Årlig risiko %	
Akut AF		
spontan konvertering	0,8 %	
Akut AF og atrieflagren		
ved DC/farmakologisk konvertering*	0,2 – 1,5 %	
Persisterende, paroxystisk AF	1,3 – 5,6 %	
	1.6 – 2.1 %	AFFIRM trial + warfarin
Permanent, kronisk AF		
uden risiko faktorer**	1,0 %	
med risiko faktorer	3,0 – 8,0 %	NB: (vanskeligste gruppe at risikostratificere)
med tidl. TCI/apopleksi	12,0 %	
Årlig apopleksi risiko i baggrundspopulationen	ca. 1,2 %	

* med warfarin

** Risiko faktorer: Alder; tidl. TCI/apopleksi; hypertension; diabetes; hjerterinsufficiens klinisk eller på Ekko; iskæmisk hjertesygdom; mitralstenose

6.4.1. Risikofaktorer (RF) for tromboemboliske komplikationer (T/E) ved atrieflimren – generelle betragtninger

Evidensgrundlaget for at AK-behandling ved ikke-valvulær (ikke-reumatisk) AF nedsætter risikoen for tromboemboliske komplikationer (T/E) er meget solidt – dokumentationsniveau 1 A.

Siden AFASAK-studiet i 1989 for første gang viste en signifikant reduktion af T/E med VKA vs. placebo og ASA, har talrige lignende trials – og metaanalyser heraf – set dagens lys.¹⁷⁴⁻¹⁷⁶

En nylig meget stor metaanalyse viser tydeligt AK-behandlingens overlegenhed både over for placebo, ASA og fikseret lav-dosis warfarin¹⁷⁷.

Samtidig er der udarbejdet klinisk-praktiske guidelines fra mange forskellige sider: ESC/AHA/ACC, ACCP, DCS og fra selvbestaltede ekspertgrupper¹⁷⁸⁻¹⁸¹.

Alle bygger de på kvantitative risikofaktorer (RF) for apopleksi og systemisk embolisering, og de er derivet på mange måder: Fra kliniske trial-data, fra epidemiologiske studier, fra ekkokardiografiske studier, og som noget nyt ved hjælp af biomarkører, der afspejler protrombotiske og inflammatoriske tilstande hos AF patienter.

De mangfoldige forskelle i RF-vurderingen skyldes især de oprindelige basisdata's uensartethed, men også varierende fortolkninger og statistiske manipulationer af de selvsamme grunddata.

Resultatet af disse mange publikationer er en vis uoverskuelighed og desværre manglende overensstemmelse imellem de forskellige guidelines. Ikke sært, at implementeringen af AK i daglig klinisk praksis har været langsom og vaklende – kun få besidder tilstrækkeligt overblik til at mestre en præcis individuel RF-beregning – som desuden kan være svær og tidsrøvende.

Mange AF-patienter med klar indikation får ikke AK-behandling og mange uden får det¹⁸²!

Konsekvenserne for den enkelte patient er indlysende og medikolegalt er konsekvenserne legio – i form af både undgængelige strokes og unødvendige blødningskomplikationer medførende hyppige klagesager.

Alle AF-patienter er kandidater til RF-vurdering mhp. AK, men for højst 60% er der en klar indikation. De resterende 40% ikke-eligible patienter har dels (for) lav risiko, dels irreversible kontraindikationer, dels intolerans for VKA eller personlig præference imod VKA¹⁸³.

For pt. med intermediær risiko (2-5%) er rutinevalg af antitrombotisk prævention ganske vanskelig og derfor også kontroversielt, dvs. at der ikke foreligger klarhed om indikationen for VKA blandt de førende eksperter.^{34, 35, 181}. Nogle eksperter er af den mening, at en årlig apopleksirisiko på 3-5% er en fuldgod rutineindikation for VKA-behandling. Men så understreges det også, at AK-behandlingen bør foregå i egentlige AK-klinikker^{34, 35}. Andre har den holdning, at der ved en intermediær risiko på 4% kan vælges individuelt imellem ASA og warfarin, og at der grundigt tages hensyn til en evt. tilstedeværelse af de mindre sikre RF (fx iskæmisk hjertesygdom, hjerteinsufficiens, ekkodata og biomarkører), samt naturligvis af kvaliteten af den anvendte service mht. VKA-behandling, af blødningsrisikoen og – ikke mindst – patientens egne præferencer¹⁸¹.

Rapportgruppen deler denne fortolkende og pragmatiske fremgangsmåde fremfor en bevidstløs rutineordination af warfarin til alle AF patienter.

6.4.2 Risikostatificering i daglig praksis

For praktiske formål kan der opstilles fire let adskillelige grupper af AF-patienter med hensyn til, om VKA-behandling skal besluttes eller ej (se tabel 6.6. og 6.7):

- de der definitivt IKKE skal have VKA, dvs. lav-risiko patienter med en TE-rate < 2% p.a.
- de der definitivt SKAL have VKA, dvs. høj-risiko patienter med TE-rate ≥ 6% p.a.
- de der (måske) skal have VKA, dvs. intermediærgruppen med en TE-rate på 2-5% p.a.
- de der måske skal have VKA, men hvor indikationen er tvivlsom, fx pga. blødningsrisiko etc.

Patienter i høj-risiko har sikker gevinst af præventiv VKA-behandling, medens patienter i lav-risiko klarer sig optimalt i ASA-behandling. Foreligger der intermediær risiko, er individuel risikovurdering bydende nødvendig^{176, 184}.

Et computerprogram med data-algoritmer deriveret fra de fem større publicerede risikoskemaer AFI, SPAF, Framingham, CHADS-2 og Prediction Rule foreligger og kan måske vise sig at være gavnligt for praktiserende læger og reservelæger, når VKA-behandling skal besluttes¹⁸⁵.

Tabel 6.6. Antikoagulans behandling (AK) ved Atrieflimren

AF pt. kategori	Estimeret Risiko	Anbefaling
Skal IKKE have AK-behandling	Lav-risiko < 2%	Giv ASA 75 mg eller intet
Skal helt sikkert have AK-behandling	Høj-risiko > 6%	Giv warfarin (INR 2.5)
Skal måske have AK-behandling	Intermediær risiko ≥ 4%	Individuelt warfarin *
Skal måske have AK-behandling men indikationen usikker	Intermediær risiko 2-3 %	Giv ASA eller warfarin ** Ekspertopgave

* individuel indikation i.e.: God AK-service tilgængelig; og hvis mindre etablerede RF er til stede

** afhænger af patient præference og/eller kvaliteten af AK-service; risikoen skal reevalueres jævnligt

6.4.3 Rekommandationer for permanent, persisterende og paroxystisk AF

Det skal understreges, at anbefalingerne for AK-behandling ved atrieflimren (se tabel 6.7) er skærpet betydeligt i forhold til vores tidligere

klaringsrapporter og i forhold til DCS'arytmi-arbejdsgruppes anbefalinger fra 2003. Årsagerne hertil er:

- mere restriktive internationale indikationer for AK-behandling med warfarin
- nye guidelines ESC-AHA-ACC for AF¹⁵
- omklassificering af risikofaktorer for T/E ved AF
- meget sikre data for blødningskomplikationer ved AK-beh.

Til en hurtig beslutning – som senere i patientforløbet evt. bør revideres – kan nedenstående tabel 6.7. anvendes.

Tabel 6.7. Forenklede kriterier for AK-behandling ved AF

Alder	Risikofaktor (RF)*	Behandling
65-74 år	Ingen påviselig RF	Ingen eller ASA
	1 intermediær RF	ASA eller Warfarin
	> 1 intermediær RF	Warfarin
	Én el. flere høj-RF	Warfarin
≥ 75 år	+ RF	Warfarin
	Ingen RF	ASA eller warfarin

*Risikofaktorer:

Høj-RF: Tidligere TCI/apopleksi eller perifer emboli; mitralstenose; klapprotese.

Intermediær RF: Hypertension; LV-EF < 35% (ekko) eller klinisk hjertesvigt; diabetes; koronarsygdom.

Det er kontroversielt at give rutinemæssig warfarin til alle > 75 år – idet det er dokumenteret i to studier^{22, 186}, at ca. 16% af disse ældre ikke har nogen RF overhovedet, jfr. også tabel 6.9 (i appendix A) og senere afsnit om AK-behandling hos de allerældste.

De nyligt publicerede ACC/AHA/ESC 2006 guidelines anbefaler også valg imellem ASA og warfarin hos > 75-årige helt uden RF¹⁵. I disse guidelines opererer man med 3 niveauer af RF:

1. Svage (eller mindre validerede): Kvinder; alder 64-75; iskæmisk hjertesygdom; thyreotokicose.
2. Moderate: Alder ≥ 75; hypertension; LV-EF < 35% eller klinisk CHF; diabetes.
3. Høj-RF: Tidligere stroke, TCI, perifere emboli; mitralstenose; klapprotese.

Men selv i denne meget gennemarbejdede anbefaling er pragmatisk fortolkning nødvendig, idet fx de svage RF ikke indgår umiddelbart i ESC's algoritme – som i øvrigt kun er lidt forskellig fra ovenstående tabel 6.7.

Som det fremgår af tabellen er der imidlertid ofte behov for at vælge imellem ASA og VKA behandling, og dette valg imellem Warfarin og ASA forudsætter dels:

- at man estimerer individuel blødningsrisiko, se tabel 3 og 11
- at kvaliteten af den tilbudte AK-service er i top
- at patientens præference er klarlagt, dvs. meget grundig pt. INFO

og dels at kunne kvantitere den enkelte patients risiko-%. Denne proces er vanskelig og tidsrøvende og næppe en umiddelbar opgave for de travle yngste vagthavende. Hertil kan anvendes en mere elaboreret **algoritme (se appendix A)**.

ASA-dosis

I de originale trials (AFI, SPAF) varierede ASA-dosis fra 75-325 mg, og det er stadig kontroversielt hvilken dosis, der er optimal som langtidsprofylakse, når VKA ikke er indiceret. Dokumentationsniveau for ASA ved AF i lav risiko for stroke er 1 A, og ASA 75 mg kan anbefales, omend ESC 2006 guideline anbefaler 81 mg^{15, 141, 181}.

6.4.4 Blødninger ved AK-behandling

Mht. balanceringen over for blødninger må anføres, at risikoen for større blødning i de nyere, meget store trials AFFIRM, SPORTIF^{36, 187, 188} og ACTIVE W¹⁸⁹ med over 14.000 patienter ligger på 2,0 – 2,4% p.a. Og selv om blødninger kan redresseres, og mortaliteten ved de større blødninger »kun« er ca. 10%¹⁹⁰ må det mane til eftertanke, hvis man påtænker rutinemæssig AK-behandling ved en årlig stroke-risiko på (kun) 3%. Hvis derimod den årlige stroke-risiko er 4%, og man disponerer over en meget kvalitetssikret AK service burde (rutinemæssig) VKA-behandling kunne gennemføres.

SPORTIF V studiet viste i øvrigt den mest effektive warfarinbehandling nogensinde, idet den årlige stroke-risiko lå på 1,2%. Og i AFFIRM studiet kunne det påvises, at en stor del af gevinsten ved såkaldt frekvenskontrol vs. rytmekontrol beroede på, at også patienter med paroxystisk og persisterende AF vedblev at være i AK-behandling – selvom de i forløbet havde intermitterende perioder med sinus-rytme¹⁹¹.

6.4.5. AK ved særlige undergrupper af AF

De ældste »gamle« med AF

Problemerne med implementering er størst hos ældre pt., og her er både stroke- og blødningsrater høje; på den anden side er det også i denne aldersgruppe at gevinsten ved strokeprævention er størst. En nylig belysning af dette dilemma foreligger¹⁹².

En repræsentativ kohorte på 405 ældre pt. (> 65 år) blev analyseret mhp. RF for stroke og kontraindikationer for AK-behandling. Ca. 50% fik warfarin med klar aftagende hyppighed med alderen. Treogfirs procent af de ubehandlede havde signifikante RF for stroke, men hele 98% havde genuine og solide kontraindikationer (demens, faldtendens og blødninger) foruden tidligere kendt warfarin-intolerans.

Forfatterne er inde på, at med den massive co-morbiditet i denne aldersgruppe, kan det næppe være realistisk at forvente større brug af warfarin hos de ældste AF-pt., som i øvrigt næsten alle fik ASA, når warfarin ikke blev ordineret.

Mht. de tørre tal for stroke hhv. blødninger ser det således ud¹⁷⁶:

	Årlig risiko %	
	Warfarin	ASA
Alle stroke	2,4	4,5
heraf invaliderende 35%	0,8	1,5
heraf døde 20%	0,5	0,9
I alt	1,3	2,4
Større blødning	2,2	1,3
heraf døde 10%	0,22	0,13

De relevante sammenligninger er, at warfarin reducerer til 1,3% af de sværeste strokes, mens ASA har 2,4%, og på blødningssiden 0,9% flere blødninger medførende 0,09% flere døde. Adderes de røde tal (summen af de store strokes og fatale blødninger) fås en forskel imellem ASA og warfarin på 2,53-1,52 = 1,01% i warfarins favør.

I samme individuelle (meta)analyse var den største gevinst at hente i grupperne > 75 år og høj-risiko hvor forskellen imellem WF og ASA var hhv. 2,2 og 3,3%, hvilket taler for anvendelse af warfarin netop hos de ældste med højest risiko.

Der er altså tale om ca. 1-3% absolut gevinst (= frihed for stroke) per år ved warfarinbehandling, dvs. NNT 33-100 per år.

Men hvad med livskvalitet og økonomi? Et nyligt arbejde har set på dette¹⁹³ og fundet, at kun AF-pt. med RF opnår øgede QALY's med AK-behandling, og at der uanset behandling er et breakpoint ved 82,5

år, hvorefter – på populationsniveau – ingen livsgevinst kan opnås. En lignende Markov-analyse finder tilsvarende, at for mænd over 75 år er hele 25% næppe AK-eligible¹⁹⁴. Dette kan fortolkes til at fx ældre > 75 år bør have warfarin, når de har positive RF for stroke, ellers ikke; og nærmere de sig > 82 år bliver gevinsten mht. QUALY tvivlsom og co-morbiditeten hober sig op¹⁹².

Men her kommer så det store **paradox**: Netop for de meget »raske« > 75-årige mænd, uden co-morbiditet, og med god forståelse for styringen af INR – og derfor kun få blødningskomplikationer – vil et stort stroke være katastrofalt. Uanset at ASA statistisk set i denne gruppe er ligeværdig med VKA-behandling, vil mange foreslå antikoagulationsbehandling – et typisk eksempel på vigtigheden af individuel beslutning og inddragelse af patienten heri.

Opmærksomheden må henledes på, at RF for stroke ved AF er additive; dette betyder i praksis, at man for den enkelte patient aktivt må søge efter tilstedeværelsen af mulige RF, fx de svage: koronarsygdom, kvinder > 75 år; thyreotokse, som vil øge risikoen – og dermed styrke indikationen for VKA-behandling – også hos de ældre¹⁸¹.

Akut stroke og AF

Denne kliniske situation er ikke sjælden, dels fordi mange ældre ikke ved, at de har AF (før de debuterer med et stroke) og dels fordi ca. 20% af alle strokepatienter også frembyder AF. Umiddelbar AK-behandling er fejlagtig. Prospektive data mangler, men der er konsensus om, at cerebral scanning (CT eller MR) skal foreligge for at kunne udelukke hæmorrhagia cerebri. I så fald er AK-behandling kontraindiceret. Ved et påvist iskæmisk infarkt, der ikke på 5-8 dagen viser tegn på hæmorrhagisk degeneration, kan AK-behandling efter 2-4 uger opstartes forudsat, at BT er velkontrolleret (< 160/105). Dokumentationsniveau 1 C.¹⁸¹.

Stroke opstået under VKA-behandling

Selv en nok så veldrevet profylaktisk behandling med VKA kan ikke eliminere stroke. I denne situation foreslås primært øget klinisk opmærksomhed på kvaliteten af den antikoagulerende behandling – idet det er vist, at de fleste strokes opstår ved for lav INR¹⁷⁴. Desuden skærpet opmærksomhed med hensyn til sekundær profylakse i forhold til øvrige RF, dvs. hypertension, diabetes, rygning, dyslipidæmi etc. Hvis et sådant stroke mest tyder på arteriel genese kan der suppleres med ASA, dokumentationsniveau 2 C.

AF hos patienter med (nylig) stentimplantation

Det kan skønnes, at ca. 10-15% af ældre patienter med iskæmisk hjertesygdom og invasiv behandling heraf vil have (eller vil udvikle) AF. Der foreligger ingen prospektive data mht. optimal AK-behandling hos disse patienter, der alle vil være i antitrombotisk behandling med ASA og/eller clopidogrel. Konsensus er derfor pragmatisk, således som det også afspejles i ESC 2006 guidelines, hvor man anbefaler kun at kombinere AK-behandling med clopidogrel 75 mg – og altså at afstå fra ASA pga. tvivlsom (yderligere) gevinst, men en sikker risiko for øget blødning – dokumentationsniveau ikke angivet¹⁵.

Det anbefales, at VKA-behandling følger de for AF gældende guidelines mht. strokerisiko, men at man er særlig opmærksom på kombinationsbehandlingens utvivlsomt højere blødningsrisiko^{181, 195}. Dokumentationsniveau 1 C.

Akut (nyopdaget) AF

Da ingen i verden ved, hvor hurtigt en trombe kan dannes i venstre atrieære efter opståen af AF (helt ned til 4 timer er muligt), kan der argumenteres for at indlede antitrombotisk behandling så snart AF er

dokumenteret på EKG – fx i en skadestue. Effekten af ASA på trombedannelse i venøse områder er tvivlsom, VKA virker først efter at INR er i niveau, så LMH bliver et naturligt valg, bl.a. pga. hurtigt indtrædende effekt og dets ufarlighed¹⁹⁶. Denne indikation er komplet pragmatisk med dokumentationsniveau 1 C.

6.4.6 Atrieflagren

Er væsentligt sjældnere end AF, og der foreligger ingen prospektive, kontrollerede undersøgelser om effekten af præventiv VKA-behandling. Nogle observationsstudier tyder på, at TE-raten er som ved AF, hvorfor individuel risikofaktor vurdering anbefales; dokumentationsniveau 1 C¹⁹⁷⁻¹⁹⁹.

6.4.7 Elektiv konvertering af atrieflimren medikamentelt eller med DC-stød

DC-konvertering af AF har til formål, at patienten – helst langvarigt – kan opnå sinusrytme. Rationalet herfor er stærkt svækket efter at AFFIRM studiet påviste, at såkaldt rate-kontrol er lige så prognostisk gunstigt som såkaldt rytme-kontrol¹⁸⁷.

Klinisk, pragmatisk konsensus p.t. anbefaler VKA-behandling, hvis patienten har haft AF (så sikkert som det kan fastslås) i over 48 timer eller ved forstørret LA ved ekkokardiografi (tyder på længerevarende AF). Dok. niveau 1 B.

Ved behov for subakut DC-konvertering (fx hjertesvigt) i denne tidsramme foreslås heparin iv (bolus + infusion) eller evt. LMH sc, efterfulgt af VKA. Dok. niveau 1 C.

Ved DC-stød til patienter med AF og klapfejl eller klapprotoser er VKA-behandling indiceret uanset varigheden af AF²⁰⁰.

Embolirisikoen ved DC-konvertering kan vurderes ved transøsofageal ekko (TEE), og patienterne kan efter resultatet af TEE i nogle tilfælde DC-konverteres under dække af heparin fremfor VKA, efterfulgt af VKA efter sædvanlige retningslinier²⁰¹⁻²⁰⁷. Et prospektivt studie (ACUTE) fandt ikke nogen signifikant forskel mht. emboliarate ved brug af TEE, derefter i.v. heparin eller 5 dages warfarin, og tidlig DC-konvertering vs. konventionel afventen af 4 ugers AK-behandling, men en signifikant højere rate af persisterende sinusrytme efter et år hos de AF-patienter, som var konverteret tidligt, samt (selvfølgelig) flere blødninger hos de konventionelt AK-behandlede²⁰⁸. Ved en TEE-påvist trombe i LA skal VKA fortsættes længere end 4 uger efter konvertering til sinusrytme. Dok. niveau 1 B.

En trial med noget lignende struktur (ACE) sammenlignede enoxaprin sc som monoterapi versus UH + Marcoumar hos 496 pt. i et randomiseret design og fandt at enoxaprin ikke var ringere end standardbehandling med UH og marcoumar før og efter DC-konvertering i et forløb op til næsten 2 mdr.²⁰⁹.

VKA-behandling gives til stabil INR i minimum 4 uger før DC-stød og 1 måned efter (evt. længere indtil stabil sinusrytme skønnes opnået fx bedømt på atrialt flow ved Doppler-ekko) med et INR-niveau på 2,0-3,0. Længere VKA-behandling end 4 uger post-konvertering gives hvis/når en sædvanlig RF-scoring ville have afgivet indikation for VKA ved recidiv til AF.^{15, 187, 210}. Dokumentationsniveau 1 B. Heparin (som LMH) +/- TEE har dokumentationsniveau 1 C.

Atrieflimren opstået efter torakotomi kan – inden for 48 timer – konverteres uden AK-behandling, da embolirisikoen er under 2%²¹¹.

6.5 Venøs tromboemboli, profylakse og behandling

6.5.1 Primær profylakse ved akut myokardieinfarkt

Ved primær profylakse kan anvendes mekaniske (graderet elastiske støttestrømper) og medikamentelle behandlingsmetoder, hvoraf de mest almindelige er UH eller LMH. Bedst dokumentation for tromboseprofylaktisk effekt hos patienter med AMI findes for UH med dokumentationsniveau 1 A.

Mellem 17% og 38% af patienter med AMI udvikler DVT, og mere end halvdelen optræder indenfor de første tre dage²¹². Størst risiko har patienter med store infarkter, CHF eller shock, immobilisation og høj alder.

De fleste tromber udvikles i cruvenerne og spredes proksimalt til ileofemorale vener. Medens kun 20-30% af tromber i cruvenerne medfører LE, ses denne komplikation hos 40-50% af de proksimale DVT.

Hos patienter i antikoagulerende behandling med ufraktioneret heparin og/eller VKA er yderligere profylakse ikke nødvendig. Ufraktioneret heparin 5.000 enh. s.c. hver 8. eller 12. time med start indenfor 18 timer efter symptomdebut reducerer incidensen af dyb venøs trombose fra 23% til 4%, dokumentationsniveau 1 A.

Den profylaktiske behandling bør gives i mindst 48 timer og indtil patienten er mobiliseret. Heparin/VKA-behandling anbefales ikke rutinemæssigt ved alle AMI, men skal overvejes hos højrisikopatienter, ved CHF og immobilisering.

6.5.2 Manifest venøs tromboemboli:

6.5.2.1 Behandling af dyb venetrombose (DVT)

Diagnosen sikres ved flebografi og Doppler-ultralyd ved cruvnetromber har Doppler lav sensitivitet og specificitet²¹³. Den diagnostiske strategi indbefatter også bestemmelse af D-dimer, som er et fibrinolytisk produkt, og som har en høj negativ prædiktiv værdi ved DVT.

Der savnes dokumentation for effekt af antikoagulans behandling på risikoen for ikke-letal og letal PE. Tre randomiserede kliniske undersøgelser²¹⁴⁻²¹⁶ sandsynliggør effekt af antikoagulans behandling ved DVT, idet risikoen for trombose-recidiv nedsættes.

Antikoagulans behandlingens formål er at hindre proksimal spredning af den venøse trombe, recidiv af DVT samt LE, udviklingen af pulmonal hypertension på baggrund af LE, og at minimere udviklingen af posttrombotiske syndrom²¹⁷. Trods behandling ses 5 år efter en proksimal DVT posttrombotisk syndrom (PTS) hos 60-70% og efter en cruvnetrombose PTS hos 30-40%²¹⁷.

Sammenlignet med antikoagulans behandling med VKA og heparin ses komplet lyse hos flere DVT patienter efter trombolyse. Trombolyse behandlingen er dog også associeret med en øget blødningstendens^{218, 219}, og der er ikke samtidigt påvist nogen forskel i behandlingseffekten efter 5 år²²⁰. Behandlingen kan derfor ikke anbefales. Anvendelsen af kateter vejledt lokal administration af trombolytica til patienter med massive ileofemorale venetromboser kan overvejes, men også denne behandlingsmodalitet er ledsaget af en øget lokal og systemisk blødningstendens²²¹. Behandlingen fjerner effektivt trombemasserne, men effekten på PTS er uafklaret.

Behandlingen med VKA anbefales påbegyndt samtidig med heparinbehandling^{71, 222}.

I en række randomiserede studier er subkutant LMH én eller to

gange daglig sammenlignet med kontinuerlig intravenøs UH, og det er vist, at LMH (vægtbaseret dosering) uden laboratoriekontrol er mindst lige så effektiv og sikker som APTT-styret behandling med UH intravenøst^{48, 49}. Ingen forskel i effektivitet og sikkerhed er fundet blandt de forskellige LMH²²³. Med hensyn til sikkerhed og effektivitet har flere randomiserede studier vist at udvalgte patienter med DVT kan tilbydes tidlig udskrivelse og fortsat behandling med LMH og vitamin K antagonist i hjemmet²²⁴⁻²²⁶.

Effekten af anvendelsen af graduerede elastiske støttestrømper i behandlingen af DVT og PTS, er dokumenteret i specielt tre randomiserede undersøgelser. Ved anvendelsen af graduerede elastiske støttestrømper med henholdsvis et ankeltryk på 30-40 mm Hg gennem to år^{227, 228} og et ankeltryk på 20-30 mmHg²²⁹ er det muligt at reducere frekvensen af PTS betydeligt. Brug af graduerede elastiske støttestrømper som led i behandlingen af DVT anbefales.

Ved DVT er antikoagulans behandling med heparin og VKA velindiceret, dokumentationsniveau 1 A. Subkutan injektion af LMH kan anvendes uden laboratoriekontrol ved DVT, dokumentationsniveau 1 A.

Trombolyse med SK, urokinase eller t-PA er en meget individuel behandling, der ikke kan anbefales rutinemæssig på nuværende tidspunkt. (2 C).

Anvendelse af trombocytfunktionshæmmere ved DVT er ikke indiceret.

Anvendelse af graduerede elastiske støttestrømper anbefales

6.5.2.2 Behandling af lungeemboli²³⁰

Lungeemboli (LE) er en relativ hyppig og potentielt livstruende tilstand med en dødelighed, som nærmer sig 20% over 3 måneder. Hos langt de fleste patienter forekommer LE som et symptom på én underliggende tilstand, der disponerer for tromboembolisk sygdom (f.eks. cancer, hjerteinsufficiens, nylig overstået operation, graviditet, langvarig immobilisation, kronisk lungesygdom^{231, 232}). Den kliniske LE diagnose er meget usikker, og behandling af tilstanden bør baseres på objektiv test. Diagnosen LE stilles ved påvisning af mismatch mellem perfusion og ventilation ved perfusions-ventilationsscintigrafi af lungerne²³³, og især lungeembolier i de større lungearterier kan verificeres ved spiral CT-scanning af thorax²³⁴. Bestemmelse af D-dimer kan anvendes hos patienter, hvor klinik kombineret med objektive undersøgelser ikke har kunnet fastslå diagnosen, idet en værdi under en fastlagt diskriminativ grænse hos disse patienter vil kunne udelukke LE²³⁰. Der er fundet god overensstemmelse (96%) mellem angiografi – hos patienter med høj klinisk mistanke om LE – og »high-probability« positiv perfusions-ventilationsscintigrafi²³⁵. Ved todimensionel ekkokardiografisk undersøgelse med Doppler kan ved PE findes højre ventrikel-dilatation og hypokinesi, kompression af venstre ventrikel samt et højt tryk vurderet ved tricuspidalregurgitation. Findes ved denne undersøgelse dilatation og trykstigning er der tale om en patient med høj recidiv- og mortalitetsrisiko, hvorfor trombolysebehandling kan komme på tale²³⁰, dokumentationsniveau 2 B.

Baggrunden for antikoagulansbehandling ved LE er *Barritt & Jordans* arbejde fra 1960²³⁶. Af 19 patienter i en ubehandlet kontrolgruppe døde fem af LE og yderligere fem fik ikke-letale recidiver. Omvendt var der blandt 54 behandlede (heparin og VKA) patienter ingen letale LE og kun ét tilfælde med recidiv. Undersøgelsen har været genstand for en del kritik²³⁷.

Som basisterapi anvendes, på trods af den beskedne dokumentation, antikoagulans behandling med heparin og VKA. To større rando-

miserede studier^{226, 238} har vist, at LMH er mindst lige så effektivt og sikker som UH ved initial terapi af PE. Der foreligger dog ingen erfaring hos patienter, som har modtaget trombolysebehandling.

En række undersøgelser over de sidste 20-25 år har vist en vis effekt af trombolysebehandling hos patienter med PE, især hos patienter med højre ventrikel dilatation og hypokinesi samt mere end 30% hypoperfusion i lungerne vurderet ved scintigrafi²³⁹. I forhold til den antitrombotiske behandling med heparin opnås en hurtigere bedring i radiografiske og hæmodynamiske abnormiteter, men ingen forskel i mortalitet^{240, 241}. Ved anvendelse af bolus behandling, som ved AMI, giver de anvendte trombolyseregimer samme blødningsrisiko, som kendes for AMI-behandlingen. Kun få studier vurderer en mulig langtidseffekt af trombolysebehandling^{242, 243}. Det anbefales derfor at kun højrisiko patienter, med hæmodynamisk betydende massiv LE, med lav blødningsrisiko, så vidt muligt trombolyse behandles. Det diskuteres fortsat om sub-massive LE (BT > 90mmHg, trykpåvirkning af højre ventrikel bedømt ved ekkokardiografi) bør trombolysebehandles²³⁴.

Antikoagulans behandlingen ved LE følger de samme principper som beskrevet for DVT, dokumentationsniveau 1 A. Initial heparinbehandling gives som subkutan LMH efter vægt, men efter trombolysebehandling anvendes infusion af UH intravenøst, da subkutan UH og LMH ikke er tilstrækkeligt undersøgt. Efter trombolyse kan der sædvanligvis skiftes til LMH efter 1-2 døgn. VKA startes samtidig som heparinbehandlingen. Heparinbehandlingen fortsættes til samlet behandlingstid på minimum 5 døgn, og indtil to på hinanden følgende INR-målinger i terapeutisk niveau. Ved tilstedeværende risikofaktorer eller recidiv (jf. senere) samt tromboembolisk betinget pulmonal hypertension overvejes længerevarende antikoagulans behandling.

Det primære mål for behandlingen af LE er at reducere mortaliteten samt forebygge udviklingen af pulmonal hypertension. Med hensyn til disse primære behandlingsmål er der ikke opnået dokumentation for effekt af de eksisterende medikamentelle behandlingsregimer. Trombolysebehandling ved hæmodynamisk instabilitet og/eller hos patienter med akut højresidig trykbelastning kan anbefales efter individuel vurdering af blødningsrisiko, dokumentationsniveau 2 B.

6.5.3 Sekundær profylakse

Til sekundær venøs tromboseprofylakse kan anvendes VKA eller heparin²⁴⁴. 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 heparinbehandlingen indtil to på hinanden følgende INR målinger er i terapeutisk niveau. Effektiviteten af den sekundære profylakse på tromboseprogression/-recidiv er vist i randomiserede kliniske studier²¹⁴⁻²¹⁶, dokumentationsniveau 1 A. INR ratio på 2,0-3,0 er tilstrækkelig til at sikre den antitrombotiske effekt²⁴⁵.

DVT er en multifaktoriel sygdom. Samspillet mellem tilstedeværelse af mere end en risikofaktor er afgørende for udvikling af sygdommen. AK-behandlingens varighed kan derfor med fordel relateres til temporære eller permanente risikofaktorer (Tabel 6.8). I tre nyere studier^{34, 246, 247} fremgår det, at

- DVT og LE patienter med temporær risiko har lav risiko for recidiv og der foreslås behandling i 3 måneder, dog 6 uger ved isoleret crusvenetrombose⁷².
- Patienter med første uprovokerede episode af DVT og LE uden permanente risikofaktorer anbefales behandling med vitamin K-antagonister i mindst 6-12 måneder²⁴⁸.
- Patienter med permanente risikofaktorer anbefales behandlet i 12 måneder eller længere^{35, 248, 249}.

Længerevarende AK-behandling anbefales ved aktiv cancer, ved recidiv af venøs tromboemboli samt ved trombofili, såfremt der optræder ét eller flere tilfælde med uprovokeret venøs tromboemboli⁷². Ved længerevarende AK-behandling skal indikationen genovervejes med faste intervaller.

Kearon *et al.*³⁵ 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 de patienter med den højeste recidivrisiko ville være ideelt. Biokemiske markører kan muligvis anvendes til identifikation af risikopatienterne, idet forhøjet D-dimer 1 måned efter endt vitamin-K-antagonist behandling i nogle studier har været associeret til netop en øget risiko for recidiv trombose²⁵⁰⁻²⁵³. Derimod har en forhøjet FVIII aktivitet ikke kunne associeres til recidiv trombose risikoen²⁵⁴. Rest vene trombose bedømt ved ultralyd har vist sig i ét studie at være associeret til recidiv af venøs tromboemboli²⁵⁵, medens et andet studie ikke har kunnet bekræfte dette fund²⁵⁵.

Tabel 6.8: 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
Østrogen behandling	Nefrotisk syndrom
Akut infektiøs 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 FVIII, IX og XI samt lupus antikoagulan kan relateres til en øget risiko for trombose

Varigheden af vitamin-K-antagonist er dog fortsat omdiskuteret, og ved stillingtagen til terapilængde må risikoen for recidiv trombose afvejes i forhold til den øgede blødningsrisiko. Langvarig vitamin-K-antagonist behandling i mindst 2 år har vist en yderst effektiv forebyggelse af recidiv trombose^{256, 257}, men denne må afstemmes med en øget blødningsrisiko i forbindelse med længerevarende behandling^{258, 259}.

Behandlingen af *isoleret crusvenetrombose* er omdiskuteret. De studier, som har vist effekt af AK-behandling ved DVT, har med en enkelt undtagelse kun inkluderet patienter med proksimal trombose (dokumentationsniveau 2 B). Det klinisk kontrollerede studie på crusvene-

trombose²¹⁵ er kritiseret²⁶⁰. Alternativt er foreslået hurtig mobilisering med anvendelse af graduerede støttestrømper til disse patienter²⁶¹. Symptomatisk crusvenetrombose, som breder sig proksimalt, vil i de fleste tilfælde gøre det inden for den første uge²¹³. Med B-mode eller Doppler-UL undersøgelse kan disse tilfælde erkendes, og antitrombotisk behandling institueres. Såfremt denne kontrolmulighed ikke anvendes må antitrombotisk behandling anbefales. Immobiler DVT patienter bør AK-behandles.

6.6 Antitrombotisk behandling under graviditet

Antitrombotisk behandling af gravide er forbundet med særlige problemer både for den gravide, især hvis der er indsat en kunstig klap, og for fosteret. Der findes kun få prospektive studier, der tillader en vurdering af behandlingseffektivitet og komplikationsrisiko. Behandlingen indebærer således, at der tages hensyn til forebyggelse og behandling af mulige komplikationer både hos den gravide og fosteret under graviditeten og fødslen²⁶².

Graviditet, og ikke mindst puerperiet, inducerer hyperkoagabilitet bl.a. pga. en øget mængde cirkulerende koagulationsfaktorer, hurtigere omsætning af trombocytter og en reduceret fibrinolytisk aktivitet²⁶³.

Der foreligger ikke randomiserede studier – VKA mod heparinbehandling; men observationelle studier tyder på, at behandlingerne er ligeværdige ved graviditet²⁶⁴⁻²⁶⁶.

6.6.1 Warfarin

Ved VKA behandling er der en risiko < 5% for embryopati i form af nasal hypoplasi og chondrodystrofi ved behandling i uge 6-12 og en ganske lille risiko for CNS abnormiteter uafhængig af behandlings-tidspunktet under graviditeten²⁶⁷⁻²⁷⁰.

Ved VKA-behandling frem til fødselstidspunktet synes der ikke, som tidligere antaget, at være øget risiko for dødfødsel eller perinatal mortalitet^{268, 271-273}, men behandlingen bør konverteres til heparinbehandling forud for fødselen pga. øget blødningstendens hos fosteret. Indtræder fødselen uventet, skal forløsningen foregå ved sectio.

Risikoen for føtale komplikationer er dosisafhængig, således at patienter hvis warfarindosis holdes ≤5 mg dgl. kan fortsætte VKA-behandlingen gennem hele svangerskabet og forløses ved sectio i 38. uge^{271, 272}. INR niveau er ved klapsubstituerede som beskrevet i tabel 5.

6.6.2 Heparin

Behandling med UH, der ikke passerer placenta, øger ikke blødningsrisikoen hos barnet, men kan forårsage retroplacentale blødninger, og dermed øget abortrisiko. Ved behandling gennem længere tid (> én måned) er der øget osteoporosetendens og risikoen for spontane frakturer i vertebrae hos den gravide er ca. 2%²⁷⁴.

Ved behandling af patienter i høj risiko-gruppe (med ældre klapyper) bør supplerende ASA overvejes²⁶⁹⁻²⁷³ (2C). UH monitoreres ved APTT målinger, niveau 2-3 x kontrol værdi, 6 timer efter indgift. LMH giver mindre risiko for osteoporose og trombocytopeni end UH¹⁸⁴.

LMH er lige så effektivt og sikkert som UH både ved initiering af AK-behandling og i forbindelse med pauseringer i forbindelse med operative indgreb^{275, 276}. LMH dosis er 100 anti-Xa enh./kg x 2 dagligt subcutant og monitorering foregår ved måling af anti-Xa aktivitet 4 timer efter injektion med niveau på 1,0 – 1,2 enh./ml.

Ved antitrombotisk behandling af klappatienter er de fleste komplikationer for moderen beskrevet i forbindelse med heparinbehandling i forhold til VKA^{262, 268}.

Da behandling med VKA under graviditet fra producenten angives at være kontraindiceret i 1. trimester og i slutningen af 3. trimester, skal den antitrombotiske behandling omhyggeligt diskuteres med den gravide, således at den øgede risiko ved heparinbehandling i 1. trimester pga. trombosering og blødningstendensen forklares, og at denne risiko for den gravide også er en trussel for fosteret^{269, 277}.

Incidenten af DVT hos gravide er 0,5/1000 med en øget risiko efter fødselen på 2/1000 og efter sectio 10/1000²³⁰. DVT behandles med LMH og efter partus konverteres til VKA-behandling, således at der gives behandling i mindst 6 uger efter partus (1C) dog altid i mindst 3 mdr. efter DVT tilfældet. Ved behandling med LMH skal anti-Xa være 0,5-1,2 enh./ml.

Det tilrådes at behandling af gravide foregår på få afdelinger med særlig interesse for denne behandling.

Sammenfattende kan foreslås nedenstående behandlingsforløb hos gravide med artificielle klapper eller venøs thromboemboli (DVT eller PE) samt hos gravide med trombofili.

6.6.3 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.

AK-behandling med VKA skal ikke seponeres forud for graviditeten, da langvarig heparinbehandling (> én måned) i de nødvendige doser indebærer en øget risiko for osteoporoseudvikling og spontane frakturer, dokumentationsniveau 1 C.

6.6.3.1 Heparinbehandling

VKA behandling seponeres, og der iværksættes samtidig behandling med LMH i vægtbaseret dosis 100 enh./kg x 2 med anti-Xa måling 4 timer efter injektion; anti-Xa aktivitet 1,0 – 1,2 enh./ml., dokumentationsniveau 1 C.

6.6.3.2 Kombinationsbehandling

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 (2,0 – 3,0) hos patienter med en tofliget aortaklap. Hos patienter med en tilsvarende mitralklap bør INR være 2,5-3,5.

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 heparinbehandling først må seponeres, når INR har været i terapeutisk niveau i to døgn, dokumentationsniveau 1 C.

6.6.3.3 VKA-behandling

VKA-behandlingen gives uændret gennem hele graviditeten, hvis dosis kan holdes ≤ 5 mg warfarin daglig, og forløsningsen skal ske ved sectio i uge 38, dokumentationsniveau 1 C. Evt. kan der konverteres til heparinbehandling i 36. uge.

6.6.4 Fødsel

Såfremt fødselen 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 AK-behandling 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 fødselen, men heparinbehandling må først seponeres efter at INR har været i terapeutisk niveau i to døgn.

6.6.5 Amning

VKA-behandling med warfarin kontraindicerer ikke amning. Phenprocoumonbehandling er ikke undersøgt i denne situation.

6.6.6 Forebyggende behandling mod venøs thromboemboli hos gravide

Der behandles med LMH s.c. én gang dagligt. Dosis afhænger af TE-ri-sikoen for den enkelte patient. Behandlingen fortsætter indtil fødsels-tidspunktet, og efter fødslen skiftes til VKA-behandling, der fortsættes i 6 uger efter fødselen (1 C).

6.6.7 Behandling af venøs thromboemboli hos gravide

Ved DVT lungeemboli (LE) anvendes LMH subcutan én gang dagligt i sædvanlig vægtbaseret dosis. Behandlingen fortsætter indtil fødslen, og efter fødslen skiftes til VKA behandling, der fortsættes i mindst 6 uger efter fødslen eller op til tre måneder efter det venøse TE-tilfælde (dokumentationsniveau 1 C).

6.7 Antitrombotisk profylakse ved og efter hjertekirurgi

Patienter, der opereres for hjertesygdomme, skal i almindelighed følge retningslinierne for hjertepatienter angivet tidligere. Der bliver dog ofte tale om at modificere AK-behandling tidligere samt iværksætte ny antitrombotisk behandling efter operationen.

Specielle forhold gør sig gældende hos to kategorier af hjertekirurgiske patienter.

6.7.1 Revaskularisering af myokardiet

Den kirurgiske revaskulariseringsteknik består i langt overvejende grad af bypass-graftning med direkte anastomose til koronarkarrene. Som graftmateriale anvendes i stigende grad arterielle grefter 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 venegrefter, der hovedsagelig høstes fra underkøben.

Venegrefter er mere trombogene end arterielle grefter peroperativt, hvilket skyldes at endotelet efter høstningen tabes og blotlægger en trombogen overflade.

Er det genuine koronarkar meget forsnævret pga. aterosklerose foreligger der også mulighed for at trombendarterektomere karret.

Talrige undersøgelser har vist, at ASA signifikant nedsætter risikoen for graft tillukning²⁷⁸. Der er ikke signifikant forskel på ASA, VKA-behandling eller ASA i kombination med dipyridamol mht. graftpatency²⁷⁹⁻²⁸¹. Behandling i længere end et år øger ikke patency²⁷⁸⁻²⁸¹, men skal gives pga. grundsygdommen.

Clopidogrel (ticlopidin) er også effektivt, men har ingen fordele udover, at det kan gives til patienter, der er intolerante over for ASA²⁸².

Ved præoperativ behandling med trombocythæmmer er der i flere studier påvist en signifikant øgning af per- og postoperative blødninger, og dermed en øget risiko for reoperation^{278, 283}, mens andre undersøgelser ikke påviser forskelle²⁸⁴. Tidspunktet for pausering af ASA forud for operativt indgreb er ikke sikkert defineret, men ligger fra 2-7 dage²⁸⁵.

I FRISC-II studiet, hvor patienterne blev behandlet med LMH, var mortaliteten ved operativ revaskularisering ca. 2%, til trods for at det drejede sig om høj-risiko patienter²⁸⁶. LMH behandlingen har formodentlig stabiliseret det operativt inducerede traume af endothelet. Til trods for behandling med ASA og LMH frem til operationen i FRISC II var der ikke en signifikant øget frekvens af reoperationer for blødning²⁸⁶.

Effektiv ASA dosis angives til 325 mg dagligt. Der er ikke påvist øget effekt af højere dosering²⁷⁸.

Den tidsmæssige relation mellem ASA-behandlingens iværksættelse og effekten på patency rate er veldokumenteret i form af manglende effekt ved sen postoperativ påbegyndelse af behandlingen^{278, 287}. Optimalt tidspunkt er senest 6 timer efter operationsophør.

Der er ikke påvist effekt på patency af mamma-aria-grafter med trombocythæmmer-behandling, men pga. af den arteriosklerotiske primærlidelse skal denne patientgruppe postoperativt behandles som patienter med venegrafter.

Patienter med NSTEMI eller ustabil angina pectoris med EKG forandringer bør postoperativt ud over ASA behandles med clopidogrel 75 mg dgl i 12 måneder^{288, 289} (1A). Er patienten i præoperativ behandling med clopidogrel pauseres mindst 5 dage forud for det operative indgreb for at minimere blødningsproblemer (2A). Igangværende studier afventes. Ved patienter med AKS skal LMH-behandling fortsættes frem til og med aftendosis før operation.

I de fem første postoperative døgn gives LMH 5000 enh. s.c. x 2 daglig, dokumentationsniveau 2 C.

ASA påbegyndes tidligst muligt, helst senest 6 timer postoperativt og fortsættes livslangt, dokumentationsniveau 1 A.

Ved NSTEMI og ustabil angina suppleres med clopidogrel 75mg dgl i 12 måneder (1 A)

Ved ASA-intolerans gives Clopidogrel 75 mg daglig (1 A).

6.7.2 Operationer for klaplidelser

Operationer for klaplidelser omfatter dels plastik på det bestående klapapparat med bibeholdelse af de oprindelige strukturer, eventuelt med indsættelse af understøttende materiale, bibeholdelse af det subvalvulære apparat (mitralklappen) eller total ekscision 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 bare er 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 kunststoffer²⁶⁹.

6.7.2.1 Mekaniske klapproteser

Hos danske patienter opereret inden for de sidste 10 år forekommer der generelt kun to forskellige typer af kunstige hjerteklapper:

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

Tidligere anvendtes også kugleventiler (Starr Edwards), men disse anvendes nu ikke længere på danske thoraxkirurgiske afdelinger.

I klinisk brug synes der ikke at være forskel i komplikationsraten mellem de to klaptyper²⁹⁰. Såvel tofligede som enkelt vippekive-proteser har været forsøgt anvendt uden antitrombotisk behandling i

aortaposition med meget høj forekomst af tromboemboliske komplikationer til følge²⁹¹. Trombocythæmmende behandling alene eller ASA kombineret med dipyridamol synes at være lige så effektivt mod emboliforekomst som VKA-behandling, men sikrer ikke patienterne mod trombose af klappen, hvorfor det ikke kan anbefales^{292, 293}. Langtidsbehandling med ASA og dipyridamol hos børn synes dog at kunne yde en effektiv profylakse mod både embolidannelse og trombose^{294, 295}.

Der foreligger adskillige randomiserede og retrospektive undersøgelser over INR niveauet. INR 2,0–3,0 har vist sig at give adækvat profylakse mod tromboemboliske komplikationer med en samtidig ringe risiko for blødningskomplikationer for moderne klapproteser i aortaposition. Ved substituering af mitralklappen er det optimale niveau 2,5–3,5^{296, 47, 297}. Se også **tabel 5**.

Kombinationsterapi med trombocythæmmer er undersøgt i flere randomiserede undersøgelser og har vist sig at nedsætte den vaskulære mortalitet uden samtidigt signifikant øget risiko for livstruende blødninger, gældende både for klapproteser i aorta- og mitralposition^{298, 299–301}.

Kombinationen af ASA, dipyridamol samt fikseret warfarindosis 2,5 mg. dagligt synes at kunne yde en acceptabel tromboembolisk profylakse hos patienter, der ikke kan kontrolleres regelmæssigt, men der foreligger ingen randomiserede studier over for konventionel behandling^{302, 303}.

6.7.2.2 Biologiske klapproteser

Homografts synes ikke i det lange løb at øge risikoen for tromboemboliske komplikationer. Derimod er hverken biologiske klapper produceret af væv fra kalve eller svin fri for denne komplikation i den første periode efter operation. Den største risiko ligger i den umiddelbare postoperative periode og skyldes at de stentede klapper indeholder store trombogene overflader, der skal endotelialiseres³⁰⁴. Specielt i de første uger er patienterne i høj risiko, som synes at nå et stationært niveau efter tre måneder, hvor VKA-behandlingen kan seponeres, mens ASA behandlingen bør fortsætte som almindelig antitrombotisk profylakse.

Ved kontraindikationer mod VKA-behandling, er ASA alene et umiddelbart acceptabelt alternativ og kan evt. bruges som eneste behandling^{269, 290}.

6.7.2.3 Klapplastikker

Der foreligger ingen prospektiv dokumentation eller undersøgelse over tromboemboliske komplikationer efter klapplastikoperationer udover langtidsobservationer. Der må derfor ekstrapoleres ud fra erfaringer med biologiske klapproteser. Men da der ved de fleste klapplastikker i mitralposition isættes en ring mhp. stabilisering af anulus bør denne gruppe også antikoaguleres i tre måneder postoperativt, mens ASA behandlingen fortsættes.

6.7.2.4 Brug af heparin postoperativt

Det er praksis nogle steder at anvende heparinbehandling enten som UH eller LMH umiddelbart efter afsluttet operation og frem til et passende INR-niveau er nået med VKA-behandlingen²⁷⁷. En sådan praksis er teoretisk begrundet og velindiceret, selvom der ikke er videnskabelig dokumentation herfor.

6.7.2.5 Infektøs endokarditis (IE)

AK-behandling ved IE er kontroversiel. En nylig DCS-rapport³⁰⁵ anbefaler:

- Patienter, som allerede er i ASA behandling, kan fortsætte med denne, hvis der ikke er neurologiske symptomer.
- Ved tegn på cerebralt insult pauseres AK-behandling, og det afklares umiddelbart om der foreligger en blødning.
- Patienter med *Staphylococcus aureus* IE og mekanisk hjerteklap skiftes til lav molekylær heparin, fx klexane ½ mg/kg x 2 i de første 1-2 uger. Ved nyopstået iskæmisk cerebralt insult er AK-behandling relativt kontraindiceret i den tilsvarende tidsperiode.
- Patienter med »non- *Staphylococcus aureus*« årsag til IE og mekanisk hjerteklap eller anden tvingende indikation for warfarin behandling og hvor evt. hæmorrhagisk cerebralt insult er udelukket, kan fortsætte warfarin behandling under stram kontrol og INR lægges ved nedre grænse for det terapeutiske niveau.
- Planlægges hjerteklapoperation af IE patienter, som skal være i AK-behandling, skiftes fra warfarin til LMH behandling 3-5 dage præoperativt. Dok. niveau 2 C.
- A-K behandling givet udelukkende som profylakse ved atrieflimmer, pauseres som minimum de første 14 dage efter behandlingsstart.

Hos alle patienter påbegyndes s.c. LMH 5.000 enh. x 2 så hurtigt som muligt postoperativt under hensyntagen til det kirurgiske forløb og seponeres først, når INR har været i terapeutisk niveau i to døgn (2 C).

Mekaniske klapper:

Alle mekaniske klapper bør antikoaguleres livslangt med VKA-behandling kombineret med ASA (1 C+).

Moderne klapper antikoaguleres til et INR-niveau:

Aortaposition: 2,0 – 3,0 (1 A)

Mitralposition: 2,5 – 3,5 (1 C+)

Ældre klapyper: INR-niveau 3,0 – 4,5 (1 C+).

I tilfælde hvor VKA er kontraindiceret hos patienter med en aortaklap kan ASA 100 mg kombineres med dipyridamol 150 – 300 mg (2 A).

Hvis INR-kontrol ikke er mulig eller vanskelig at gennemføre, kan fast lavdosis warfarin 2,5 mg + 100 mg ASA + 225 mg dipyridamol gives (1 C).

Biologiske klapper:

Homografter behøver ingen antitrombotisk profylakse, medmindre andre risikofaktorer indikerer dette (1 C+).

Xenografter bør antikoaguleres med VKA i 3 måneder med INR-niveau 2,0 – 3,0 (1 C+).

ASA 100 mg daglig gives til alle (1 A).

Patienter med AF skal fortsætte med VKA livslangt (1 C+).

Klapplastikker:

Behandles som biologiske klapper.

7. Invasive procedurer under antitrombotisk behandling

7.1 Vitamin-K-antagonister

Anvendelsen af INR frembyder en række praktiske kliniske fordele ud over den direkte mulighed for at drage nytte af internationale multicenterundersøgelser til fastlæggelse af optimale antikoagulationsniveauer.

Således kan regler for INR-niveauer ved invasive procedurer fastlægges med større sikkerhed (tabel 7)⁶⁶.

Den øgede blødningsrisiko i forbindelse med invasive indgreb nødvendiggør en temporær ændret antikoagulationsintensitet, som afhænger af indgrebets art og indikationen for behandlingen.

Det vil sige, at beslutningen om at bringe patienten til et givent INR-niveau i forbindelse med en invasiv procedure medfører, at man som behandler tager stilling til patientens risiko for trombose eller blødning i forbindelse med enten pauseret eller fortsat antikoagulationsbehandling og behandler patienten derefter.

Forslag til håndtering af AK-behandling i forbindelse med invasive undersøgelser og kirurgiske indgreb findes i tabel 8³⁰⁶⁻³⁰⁹.

Generelt anbefales det at tilstræbe et INR-niveau på < 1,5 ved kirurgia major med stor blødningsrisiko og INR niveau < 2 ved kirurgia minor med lille blødningsrisiko.

Mundkirurgiske interventioner er hyppige blandt patienter i AK-behandling. Nyere undersøgelser har dog vist, at det ikke er nødvendigt at ændre på intensiteten af AK-behandling i forbindelse med disse indgreb³¹⁰, i stedet kan man ved begrænset lokal blødning anvende mundskylning med antifibrinolytika (Tranexansyre eller epsilon aminocaprinsyre^{311, 312}).

Tabel 7. Anbefalet INR-niveau ved diagnostiske indgreb hos patienter i behandling med K-vitamin antagonist

Ved diagnostiske indgreb:	INR niveau
KAG / PCI	≤ 3
Ascitespunktur o.l. Angiografi, carotis Angiografi, femoral Muskelbiopsi Laparoskopi uden biopsi Endo (bronko) skopi Knoglemarvsaspiration Knoglemarvsbiopsi Torakocentese (diagnostisk) Lumbal punktur Myelografi Implantation af pacemaker	< 2
Endo (bronko) skopi med biopsi Fin/grovnålsbiopsi (blind) Gastroskopi med biopsi Laparoskopi med biopsi Perkutan transhepatisk kolangiografi ERCP Torakocentese (terapeutisk) Translumbal angiografi Artroskopi/biopsi	< 1,5
Generelt:	
Chirurgia minor med lille blødningsrisiko	< 2.0
Chirurgia major med stor blødningsrisiko	< 1.5

Tabel 8. AK-behandling i forbindelse med invasive undersøgelser og kirurgiske indgreb

Risiko	AK-behandling
Lav risiko for tromboembolisk sygdom*	Stop AK-behandlingen 4 dage før kirurgi ved behandling med warfarin og 7 dage før ved phenprocoumaron. INR normaliseres. Anvend postoperativ tromboseprofylakse med UH (5000 IE s.c.) eller LMH, hvis det kirurgiske indgreb i sig selv indikerer dette. Genoptag vitamin-K-antagonist behandlingen i vedligeholdelsesdosis om aftenen efter operationen. Pre-operativt kan en lav dosis UH eller profylaktiske doser af LMH anvendes, såfremt dette findes indiceret.
Intermediær risiko for tromboembolisk sygdom	Stop AK-behandlingen 4 dage før kirurgi ved behandling med warfarin og 7 dage før ved phenprocoumaron. Tillad at INR falder. Påbegynd 2 dage før kirurgi profylaktisk antikoagulerende behandling med en lav dosis UH eller profylaktiske doser af LMH. Genoptag vitamin-K-antagonist behandlingen i vedligeholdelsesdosis og profylaktisk heparinbehandling (lav dosis UH eller profylaktiske doser af LMH) om aftenen på operationsdagen. Heparinbehandlingen fortsætter i minimum 5 dage og indtil 2 på hinanden følgende INR- værdier i terapeutisk niveau.
Høj risiko for tromboembolisk sygdom†	Stop AK-behandlingen 4 dage før kirurgi ved behandling med warfarin og 7 dage før ved phenprocoumaron. Lad INR falde. Påbegynd 2 dage før kirurgi behandling med terapeutiske doser af UH eller LMH. Hvis UH administreres intravenøst, pauseres behandlingen 5 timer før operation. Hvis LMH anvendes, gives LMH i terapeutisk dosis om morgenen og i profylaktiske doser om aftenen i døgnet før operation. Genoptag vitamin-K-antagonist behandlingen i vedligeholdelsesdosis og profylaktisk heparinbehandling (lav dosis UH eller profylaktiske doser af LMH) om aftenen på operationsdagen. Dagen efter operationen genoptages heparinbehandlingen i terapeutisk doser såfremt hæmostase er opnået, og fortsættes i minimum 5 dage og indtil to på hinanden følgende INR-værdier i terapeutisk interval.

*Lav risiko for tromboembolisk sygdom er defineret ud fra kriterierne angivet i afsnit 3.6, og inkluderer ikke nylig venøs trombose (>3 måneder), AF med stroke eller andre risikofaktorer samt mekaniske hjerteklapper.

†Høj risiko for tromboembolisk sygdom er defineret ud fra kriterierne angivet i afsnit 3.6 og inkluderer nylig overstået venøs trombose (< 3 måneder) og tromboemboli hos patienter med svær trombofili (lupus antikoagulans, Antitrombin-, Protein C og S- mangel, kombineret FV-Leiden og protrombin variant, homozygot for FV-Leiden og protrombin varianten, aktiv cancer men IKKE mekaniske hjerteklapper).

tromboemboliske komplikationer og indsat mekanisk klap specielt i mitralposition.

Ønskes INR sænket, enten fordi den er over det terapeutiske niveau eller i forbindelse med operativt indgreb, gøres dette ved indgift af frisk frossen plasma eller små doser K-vitamin: 0,5-1,0 mg i.v. eller 1-2 mg p.o (se afsnit 8.2.).

7.2 Acetylsalicylsyre og clopidogrel

Hos patienter med lav risiko for aterotrombose anbefales det at pausere med ASA 3 dage og clopidogrel 5 dage præoperativt. ASA/clopidogrel genoptages så hurtigt som muligt postoperativt (når hæmostasen er sikret). I forbindelse med operative indgreb (inkl. CABG) og invasive procedurer hos patienter med høj risiko for aterotrombose (akut koronart syndrom, akut apoplexi eller TCI inden for 3 mdr.) anbefales det at fortsætte behandlingen med ASA hvorimod clopidogrel anbefales pauseret 5 dage forud for CABG,

Hos klapsubstituerede patienter foreligger der særlige problemer i forbindelse med kirurgiske indgreb. Hos disse må man nøje vurdere risikoen for blødning ved fortsat VKA-behandling versus risikoen for tromboemboliske komplikationer ved pausering af den antikoagulerende medicin. Ved stop og genoptagelse af behandlingen er der teoretiske overvejelser om, at patienterne bringes i en hyperkoagulabel tilstand,- først pga. et rebound fænomen og siden pga. supprimering af protein C og S, førend virkningen sætter ind på koagulationsfaktorerne²⁶⁹. VKA-behandlingen bør således ikke standses i forbindelse med operative indgreb, hvor blødningsrisikoen anses for lille, eller hvor eventuelle blødninger i mindre grad påvirker det operative resultat. Således kan indgreb på hud, tænder og øjne oftest foretages blot INR sænkes til 2,0-2,5. Ønskes INR normaliseret bør patienterne substitueres med UH eller LMH, som beskrevet ved gravide, således at heparinbehandlingen i terapeutiske doser påbegyndes, når INR falder til under 2,0 og fortsættes til INR atter har været i niveau i mindst et par døgn²⁹⁰. I forbindelse med selve det operative indgreb holdes pause med heparin 12 timer før og 8-12 timer efter. Efter at VKA-behandlingen er standset, tager det ca. 4 dage, førend INR når 1,5³¹³. De fleste større indgreb kan dog gennemføres med en INR på 2,0-2,5.

Særlige risikofaktorer, der skal iagttages, er kronisk AF, tidligere

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 (mere eller mindre) standardiseret laboratoriekontrol,
- 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 bør foretrækkes 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 4.1, og 5.1.4) kan der i forbindelse med indledning af behandlingen med vitamin-K-antagonist opstå en hyperkoagulabel tilstand i blodet, idet de K-vitamin-afhængige inhibitorer (protein S og C) har en kortere plasmahalveringstid end de K-vitamin-afhængige koagulationsfaktorer. Derfor anbefales det at indlede vitamin-K-antagonist behandlingen under heparindække i akutte situationer med tromboemboliske sygdomme og hos patienter med kendt trombofili. Samtidig heparin indgift kan også vælges i de tilfælde hvor man ønsker en hurtig antikoagulerende virkning. Heparinbehandlingen fortsættes indtil INR i niveau, som beskrevet i afsnit 6.5.

8.1.1. Behandlingskontrol og kvalitetssikring

Før initiering af en antikoagulerende behandling med vitamin-K-antagonist, skal der tages individuelt stilling til indikationen for behandlingen, de relative og absolutte kontraindikationer for behandlingen (se afsnit 3.4.1 og 3.4.2), og der skal tilrettelægges en omhyggelig behandlingskontrol. På baggrund af det snævre terapeutiske margin mellem den ønskede antikoagulerende effekt og de alvorlige komplikation som blødning og trombose, er en omhyggelig behandlingskontrol nødvendig. Behandlingskontrol og kvalitetssikring er beskrevet i afsnit 3.5.1.

8.1.2. Initieringsdoser

Det anbefales, at anvende initieringsdoser^{314, 315} af warfarin mellem 5-10 mg dagligt i de første 2-3 dage. Herefter vil den initiale effekt af behandlingen kunne monitoreres på INR-bestemmelsen og der doseres efter INR-værdien, som tages hver anden dag indtil terapeutisk niveau er opnået. Ældre, alvorligt syge, patienter med leverpåvirkning, patienter med lavt BMI, 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 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 vedligeholdelsesbehandling forventes ved ung alder, høj vægt, myk-sødem og hvis patienter er vegetar og indtager store mængder K-vitamin, eller hvis patienten samtidig behandles med lægemidler, der hæmmer virkningen af AK-behandlingen. Lav vedligeholdelsesbehandling forventes derimod ved høj alder, lav vægt, leversygdom, hjerteinsufficiens, thyreotoksikose, feber, alkoholisme og ved samtidig indtagelse af lægemidler der øger virkningen af AK-behandlingen. Hvis behovet for warfarin overstiger 25 mg dagligt skal warfarin resistens overvejes^{316, 317} (afsnit 8.1.9).

Når INR efter initieringsfasen er i niveau, doseres primært med intervaller på 1 uge. Når stabil INR er opnået øges intervallet. Det anbefales, at der maksimalt doserings med intervaller på 6 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 af antikoagulans behandling. Det betyder, at der skal være tale om ret store ændringer (>0.7 INR) på to på hinanden følgende INR-værdier, før det bør medføre dosisændringer. Ved store eller umiddelbart uforståelige ændringer i INR-værdierne må man overveje om der er tale om ændringer udløst af, patients medicinske tilstand, interaktion med lægemidler, kosttilskud eller naturlægemidler, feber, leverlidelse, fedtmaalabsorption, kostændringer, alkoholindtagelse, patient compliance eller problemer med målemetoderne.

8.1.4 Terapeutisk kontrol af antikoagulansbehandling

AK-behandling monitoreres med serielle målinger af INR, og 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 K-vitaminantagonist og den antikoagulerende effekt, men selv under »steady-state« AK-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-behandling³¹⁸. Denne variation kan give problemer ved kontrol og medicin fremdosering af AK-behandlede patienter, idet det kan være vanskeligt at tolke udsvingene i patienternes målte INR-værdier^{319, 320}. 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^{319, 320}.

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 tilstand³²⁰. 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 (KD), som er den forskel der skal være mellem to på hinanden følgende måleresultater for at de netop er forskellige fra hinanden på et givet signifikans niveau.

Der foreligger til dato kun tre studier der har vurderet totalvariationen på INR-værdier. Første studie er hos raske personer der ikke er i AK-behandling og beskriver variationen på protrombintiden. Herudover foreligger der to danske studier hvor totalvariationen på INR for patienter i farmakologisk steady state er vurderet. I et retrospektivt

studie estimeredes totalvariationen udtrykt som coefficient of variation i procent (CV %) til 10.1 CV %. I et prospektivt studie estimeredes totalvariationen til 14.1 CV %. På baggrund af disse resultater kan 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 3.5³²⁰.

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)³¹⁹.

Der foreligger flere velgennemførte studier over rutinemæssig AK-behandling, hvor man har relateret sidst målte INR-værdi til behandlingskomplikationer i form af henholdsvis blødning og tromboemboli. Studierne dækker samtlige indikationsområder for AK-behandling og omfatter mere end 25.000 patient observations år^{19, 296, 321-323}. Studierne dokumenterer et interval mellem INR 2.0 – INR 4.5 med kun få tromboemboliske og blødningsrelaterede komplikationer³²⁴. 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 (fig 8.1).

Denne skelnen har betydning ved dosering af K-vitaminantagonister. Hyppige dosis ændringer, for store dosisændringer og dosisændringer på baggrund af tilfældige INR-fluktuationer øger risiko for fejljustering (manglende steady-state og evt. introduktion af ping-pong effekt). Derfor kan man ofte med lav risiko og stor fordel acceptere enkeltstående værdier over terapeutisk interval (men under INR 4.5) (Fig 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 AK-behandling



For stor afstand mellem kontrol af INR-værdier øger risikoen for komplikationer. For kort afstand øger risiko 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 AK-behandling. Generelt bør der være mere end 30% ændring før en forskel er signifikant og ikke blot udtryk for tilfældige udsving. Risiko for spontan blødning er minimal ved INR-værdier under 4.5. Risiko for tromboemboli er høj ved INR-værdier under 2.0.

8.1.5 Kontraindikationer for antikoagulansbehandling

Antikoagulans behandlingen er potentielt risikofyldt, og derfor er det nødvendigt, at man nøje overholder kontraindikationerne. Fravigelsen herfra er en specialisopgave. Kontraindikationerne for behandlingen med vitamin K antagonist, heparin og trombocytfunktions hæmmere er anført i afsnit 3.4.1., 3.4.2., og 3.4.3.

8.1.6. Interaktioner med andre lægemidler.

Et stort antal lægemidler øger eller hæmmer virkningen af AK-behandlingen (www.medicin.dk eller www.interaktionsdatabasen.dk eller www.micromedex.com)³²⁵. Interaktionerne kan inddeles i farmakokinetiske og farmakodynamiske interaktioner. Fra starttidspunktet af en ny og interagerende behandling vil der ofte ses en tidsforskydning af effekten af interaktionen. Denne tidsforskydning er afhængig af AK-behandlingens halveringstid, de interagerende lægemidlers halveringstid og syntesetiden af koagulationsfaktorerne.

Det betyder i praksis at der ofte først vil være fuld effekt af en eventuel 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 antikoagulans-behandling

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 AK-behandlingen eller andre former for medicinsk behandling. Mange urter kan dog potentielt øge risikoen for spontan blødning, forstærke den antikoagulerende effekt af warfarin eller medfører en risiko for trombose gennem en svækket virkning af warfarin på grund af en øget metabolisering via cytochrom P450 systemet. Disse interaktioner skyldes en kombination af faktorer, som skyldes dels ændringer i farmakokinetikken af warfarin, dels intrinsic antikoagulerende coumarin lignende og trombocythæmmende egenskaber³²⁶⁻³²⁸. Kombineres naturlægemidler eller kosttilskud med AK-behandling anbefales det derfor at udvise en øget opmærksomhed vedrørende dosering og monitorering af denne behandling. Det anbefales ligeledes at informere patienterne om de mulige interaktioner, og opfordre til at patienterne henvender sig til den ansvarlige læge for AK-behandlingen hvis ny behandling med naturlægemidler eller kosttilskud ønskes påbegyndt.

8.1.8. Kost og antikoagulansbehandling

K-vitamin indtagelse via kosten kan påvirke AK-behandlingen. Det kan derfor med fordel anbefales patienterne at holde indtagelsen af K-vitamin holdige fødeemner nogenlunde konstant^{329, 330} og helst under 250 µg dagligt. En indtagelse af K-vitamin på ≥ 250 µg nedsætter sensitiviteten over for warfarin³³¹, og høje K-vitamin doser via kosten er ligeledes vist at have samme effekt på protrombin tiden som oralt administreret phytomenadion³³².

Det er imidlertid en klar misforståelse at forbyde patienter indtagelse af fødeemner indeholdende K-vitamin.

Flere studier har vist, at en konstant indtagelse af K-vitamin via kosten spiller en vigtig rolle for opretholdelsen af stabil AK-behandling^{329, 330}. Langvarig højere eller lavere indtagelse af K-vitamin holdige

fødeemner bør frarådes, og kan være en klinisk betydende årsag til instabilitet i AK-behandling.

8.1.9. Warfarin resistens

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 warfarin resistens mistænkes^{317, 333}.

Baggrunden for warfarin resistens er ikke fuldstændig klarlagt, men det drejer sig formentlig om ændrede farmakokinetiske og farmakodynamiske forhold^{316, 334}. Nyligt har punktmutationer i genet der koder for vitamin K epoxide reductase enzyme komplekset (VKORC1), vist sig associeret til et behov for høje doser af warfarin og en farmakodynamisk resistens^{316, 335}.

Ved begrundet mistanke om warfarin resistens kan patienten skiftes til behandling med phenprocoumon.

8.2. Komplikationer til behandling med vitamin-K-antagonister

Den vigtigste komplikation til AK-behandling er blødning. Erfaringen fra flere serier af VKA-behandlede patienter viser følgende blødningsrisiko, hvor større blødning er defineret som fatal, intracranial eller retroperitoneal blødning, og blødning, der kræver indlæggelse, transfusion eller kirurgisk indgreb, **tabel 10**^{42, 258} og (www.nice.org.uk).

Tabel 10. Blødningsrisiko ved antitrombotisk behandling (% per år)

Blødninger	VKA	ASA	Placebo
Større	1,3 – 6,0	0,2	0,05
heraf intracranielle	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 blødningsrisici³³⁶. Konsensus er nu, at alder > 75 år (mest pga. ko-morbiditet) er en selvstændig blødningsrisiko, og at ukontrolleret hypertension også er det²⁵⁸ (www.nice.org.uk).

Der er accepteret enighed om, at både intensiteten, varigheden og kombinationsbehandling med ASA og clopidogrel er væsentlige for blødningsrisikoen. Hertil skal lægges de mulige medicininteraktioner ved VKA-behandling (NSAID, polyfarmaci), anamnestiske blødninger (især intracranielt) samt anæmi og aktivt ulcus. En ikke uvæsentlig blødningsrisiko udgøres af dårlig INR-kontrol med stærkt svingende værdier³³⁷. Paracetamolbehandling kan øge INR, men det er ikke sikkert at blødningsrisikoen øges tilsvarende²⁵⁸.

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 indikationer⁴⁷⁹.

Et arbejde angiver en prospektivt valideret metode til risikoscorening af blødningsraten³³⁹. Baseret på fire enkle kliniske data (alder > 65; 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, (se tabel 11).

Metoden er prospektivt valideret i 2003³⁴⁰. Se også afsnit 3.3 med en tilsvarende risikoscorening hos patienter med AF.

Tabel 11. Risikoscorening for større blødninger ved AK-behandling

Blødningsrisiko faktorer (1 point per boks: I alt 0-4 point):			
☐ Alder > 65 ☐ Tidligere apopleksi ☐ Tidligere G-I blødning ☐ Nyligt AMI; DM; Hct. < 30 %; Creatinin > 130 mmol/l			
Risiko for større blødning		Procent blødninger per år	Valiseret 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 der også en øget risiko for ryghvirvel- og ribbensfrakturer hos kvinder i hhv. heparin og langtids VKA-behandling^{21, 274}. Langtids VKA behandling har kunnet associeres til en beskedent øget risiko for osteoporotisk fractur risiko vurderet ud fra målinger af knogletætheden^{341, 342}.

Blandt andre men sjældnere bivirkninger er hårtab, diarre, dermatitis og hudnekroser. Sidstnævnte især ved protein C mangel.

Profylaktisk peroral antikoagulationsbehandling kan kun anbefales (rutinemæssigt), hvis en given afdeling/ambulatorium kan gennemføre behandlingen med en risiko på under 2 % for større blødninger (inkl. intracerebrale blødninger). Regelmæssig, klinisk vurdering af blødninger og tromboemboliske tilfælde anbefales fx ved at patienten ved hver INR-måling udfylder standardiseret spørgeskema. Årlig frekvensoptælling på afdelingsbasis anbefales som rutinemæssig kvalitets-sikring.

8.2.1. Forholdsregler ved overdosering og blødningskomplikationer.

Fluktuationer i INR opstår når patienter antikoagulations behandles. Udover de ovennævnte interaktioner fra kost, lægemidler, kosttilskud, naturlægemidler, kan fluktuationerne skyldes måleusikkerhed ved INR bestemmelsen, ændringer i optagelsen af vitamin K eller warfarin, ændringer i metaboliseringen af warfarin samt ændringer i syntesen eller metaboliseringen af de vitamin-K-afhængige koagulationsfaktorer.

Følgende retningslinier kan anvendes ved INR værdier uden for terapeutisk interval uden tegn på blødning:

1) INR uden for terapeutiske interval men under INR 4.5:

Hvis ændringen fra forrige INR måling er mindre end 30 % (0.7 INR) fortsættes med uændret dosering. Mål INR igen efter 4-7 dage (max 14 dage). Er ændringen større end 0.7 INR reduceres dosis og der måles INR igen efter 1-2 uger med den forventning af patientens INR vil stabiliserer sig i terapeutisk niveau igen uden yderligere dosis ændring. Idet den absolutte daglige risiko for blødning er lav, selv ved høje INR værdier, vurderes det som værende sikkert at intervenere udelukkende med hyppigere INR-målinger ved let forhøjet INR værdier.

2 INR-værdier mellem 4,5 og 6,0:

Pause i 1-2 døgn. Reducer den ugentlige kumulerede dosis, og foretag hyppigere INR bestemmelse.

3 INR større end 6:

Giv evt. 2-5 mg phytomenadion peroralt (tbl. Menandion® alternativt oral administration af injektionsvæsken Konaktion®) eller

intravenøst (Konaktion®). Pauser med AK-behandlingen i 1-2 døgn. Reducer den ugentlig kumulerede dosis. Monitorer INR dagligt (evt. hver anden dag). Forvent INR i terapeutisk interval efter 1 døgn med mindre INR er væsentligt forhøjet. I disse tilfælde kan det ved gentagne INR målinger > 6 være nødvendigt at supplere med yderligere 2-5 mg phytylmenandion.

Følgende retningslinier kan anvendes ved INR værdier udenfor terapeutisk interval og ved klinisk verificeret blødning:

1) Mindre blødning

Pauser AK-behandlingen. Kontroller INR. Giv eventuelt K-vitamin hvis INR er forhøjet (2-5 mg per oralt eller intravenøst som anført ovenfor, for at få INR nedsat til terapeutisk interval). Stands blødningen ved anvendelse af konventionelle metoder. Genoptag AK-behandlingen i reduceret dosis efter nøje overvejelse af indikationen for behandlingen.

2 Større blødninger

Pauser AK-behandlingen. Tag blodprøve til bestemmelse af INR og eventuelt andre hæmostasevariable. Giv herefter K-vitamin (10 mg langsomt intravenøst) med henblik på normalisering af blodets koagulationsevne. Hvis man biokemisk finder holdepunkter for andre hæmostaseforstyrrelser korrigeres disse efterfølgende.

Der kan afhængig af alvorligheden af situationen suppleres med frisk frosset plasma (15 ml/kg legemsvægt), protrombin complex koncentrat eller recombinant factor VIIa (20 µg/kg legemsvægt) som alternativ til protrombin complex koncentratet. Anvendelsen af factor VIIa er en specielt opgave. Indgiften af K-vitamin kan gentages hver 12 time.

Når hæmostasen er sikret og patientens tilstand stabil, overvejes indikationen for behandlingen og hvis AK-behandlingen skal genoptages sker dette med reduceret dosis.

3 Livstruende blødninger

Pauser AK-behandlingen. Tag blodprøve til bestemmelse af INR og eventuelt andre hæmostasevariable, hvorefter der gives infusion af frisk frosset plasma (ca. 15 ml/kg legemsvægt til voksne) eller protrombin complex koncentrat. Samtidig kan der gives 10 mg K-vitamin langsomt intravenøst. K-vitamin indgiften kan gentages hver 12. time. Alternativt til protrombin complex koncentratet kan anvendes recombinant faktor FVIIa 20 µg/kg legemsvægt). Monitorer hæmostasevariable hver 6. time indtil tilstanden stabiliseres. Afhængig af INR-værdien kan ovenstående procedure gentages.

Det er i behandlingen vigtigt at være opmærksom på der først ses fuld virkning af vitamin K 1,5 døgn efter indgiften. Er der væsentlig blødning, bør der derfor samtidig gives frisk frosset plasma.

Opstår der blødninger under AK-behandlingen med INR i terapeutisk niveau pauseres behandlingen indtil årsagen til blødningen er diagnosticeret og behandlet. Findes der ingen årsag til blødningen genoptages behandlingen i en reduceret dosis, og der stiles initielt mod en lavere INR niveau på 1,5- 2, 0. Hvis dette tåles kan dosis og niveauet øges efter 1 uge.

8.3 Komplikationer ved behandling med Hepariner (LMH og UH)

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

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

Omkring 3-5% af de patienter som behandles med UH 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 trombose^{343, 344}. 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 2^{345, 346}. Patogenesen for HIT type 1 og type 2 er forskellig. HIT type 1 optræder hos omkring 10 % af alle patienter, som får behandling med UH. 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 100x10⁹/l på trods af fortsat heparinbehandling. HIT type 2 optræder hos 0,5-2 % af patienter, som behandles med UH 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 UH. Der er ofte tale om svær trombocytopeni med fald i trombocyt-koncentration til 40-60x10⁹/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 trombocyttaggregations test). Det er ikke muligt at forudsige hvilke patienter, der vil udvikle HIT. Idet HIT er en potentielt livstruende tilstand, anbefales det ved heparin terapi at foretage en: 1) Regelmæssig monitorering af trombocyt-koncentrationen i forbindelse med initieringen af heparinbehandling, og at 2) Registrere eventuelle sammenfald mellem fald i trombocyt-koncentration og initiering af heparin terapi (> 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 HIT³⁴⁴.

HIT kan behandles med Hirudin. Behandlingen er en specialistopgave.

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

8.4 Komplikationer ved behandling med trombocyt-funktionshæmmere

ASA-allergi findes hos ca. 10 % af befolkningen.

Total blødningsrisiko ved ASA-behandling kendes fra TPT: 6,7 % vs. 5,4 % årligt hos ubehandlede kontroller^{42, 274, 347}. Øvre gastrointeste-

stinale blødninger udgør heraf ca. 0,2 % per år, hvilket er 2-3 gange baggrundspopulationens risiko^{274, 348, 349}, og i begge studier var der tale om lav-dosis ASA, og brug af enterocoatede tabletter reducerede ikke risikoen.

De gastrointestinale blødninger er ligesom gastritgenerne dosisafhængige, og kan i nogen grad forebygges ved samtidig protonhæmmerbehandling³⁵⁰.

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^{40, 80, 274}.

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, 351}.

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 apoplektiske tilfælde (cerebrale infarkter) end i placebogruppen. Kombinationsbehandlingen reducerede mortaliteten med 42 %^{115, 274}.

ASA bør ikke gives i forbindelse med ekstrakorporal cirkulation pga. øget blødningsrisiko.

Hos patienter med ASA intolerans kan anvendes clopidogrel^{55, 274}. 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, hvilket derimod ses under behandling med et nært beslægtet stof ticlopidin.

Behandling med GP-hæmmere (abciximab, tirofiban eller eptifibatide) gives ofte sammen med heparin behandling. 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 GP-hæmmere kan optræde reversibel trombocytopeni hurtigt efter opstart af behandling, hvorfor trombocyt tallene kontrolleres efter ca. 4 timers behandling, én gang dagligt under behandling samt ved behandlingens afslutning.

8.5. Komplikationer ved behandling med fondaparinux

Fra set blødning er der ikke iagttaget bivirkninger under fondaparinux behandling. I modsætning til hepariner giver stoffet ikke anledning til HIT og har formentlig mindre udtalt effekt på knoglerne.

Da der ikke findes specifik antidot som ophæver effekten af fondaparinux behandles blødningskomplikationer symptomatisk med plasma samt i sværere tilfælde med aktiveret faktor VII (Novo Seven), (Specialistopgave).

8.6. 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).

8.7 Kombinationsbehandling med VKA og andre antitrombotika

Er i alle tilfælde forbundet med en variabelt øget risiko for blødning³⁵⁰. Se også afsnit 4.7 og 8.2.

8.8 Forslag til organisation af AK-behandling

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

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

- Umiddelbart må man anbefale, at afdelinger, praksis og ambulatorier med mange AK-patienter organiserer AK-behandlingen på så få hænder som muligt, og med et effektivt laboratoriesamarbejde
- Løbende kvalitetssikring af behandlingen med årlig opgørelse af blødningskomplikationer og trombose
- Vurdering af tid i terapeutisk INR-interval, som skal være mindst 80%
- På langt sigt organisere regionale AK-ambulatorier, for selvom VKA-behandlingen måske bliver erstattet af nyere og lettere håndterbare medikamenter (orale DTI), er hele det komplekse problem med RF-stratificering, blødningsbivirkninger, polyfarmaci og compliance hos det stigende antal ældre AF-patienter ganske uændret
- Rutinemæssig ekstern kvalitetssikring af INR-måling incl. nær-patient testudstyr

9. Forkortelser

ACCP	American College of Chest Physicians
ACT	activated clotting time
ADP	adenosindifosfat
AF	atrieflimren
AK	antikoagulans
AMI	akut myokardieinfarkt
AKS	akut koronart syndrom
AP	angina pectoris
uAP	ustabil angina pectoris
APSAC	plasminogenaktivator kompleks
APTT	P-Koagulation, intern + fælles vej; aktiveret partiel tromboplastintid
ASA	acetylsalicylsyre
cAMP	cyklisk adenosinmonofosfat
CHF	kongestiv hjerteinsufficiens
CT	computeriseret tomografi
DC	direct current
DTI	direkte trombin inhibitor
DVT	dyb venøs trombose
EF	venstre ventrikel's (ejection) fraktion
GPIIb/IIIa	glykoproteiner (membranreceptorer på trombocytter)
HIT	heparin-induceret trombocytopeni
H2 – blokker	brintpumpehæmmer
ICH	intrakraniel blødning
IHD	iskæmisk hjertesygdom
ISI	international sensitivity index
INR	lternational 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
NNT	number needed to treat
NSTEMI	non ST segment elevations myokardieinfarkt
PE eller LE	lungeemboli
PGI ₂	prostacyclin
PT	P-Koagulationsfaktorer II+VII+X; protrombintid
PTS	posttrombotisk syndrom
PTCA el. PCI	perkutan transluminal koronarangioplastik eller perku- tan koronar intervention
PPCI	primær perkutan koronar intervention
SK	streptokinase
STEMI	ST elevations infarkt
RCT	randomised clinical trial
RF	risikofaktor
QALY	kvalitetsjusterede leveår
TCI	forbigående cerebral iskæmi
TE	tromboemboli
TEE	transøsofageal ekkokardiografi
(r)t-PA el. t-PA	rekombinant vævsplasminogenaktivator
TxA ₂	tromboksan A ₂
UH	ufraktioneret heparin
UK	urokinase
VKA	vitamin-K-antagonist
WHO	World Health Organisation
WPW	Wolf Parkinson White-præexcitation

10. Dokumentationsskemaer

Skema 1. Oversigt over rapportens konklusioner

Diagnose /ætiologi	Krural og ileofemoral DVT	Klinisk manifest pulmonal emboli	Reumatisk mitralstenose +/- atrieflimren	Ikkevalvulær atrieflimren
Thromboembolisk risiko	Ca. 25 % risiko for pulmonal emboli ved crusvenethrombose og ca. 50 % ved proksimale tromboser.	Mortalitet uden beh. er 25-30%; recidiv m. beh. er < 8%.	Høj: > 6% p.a.	Middel/høj: 3 -8 % p.a.
Behandlingsformål	Forebygge proksimal progression, lungeemboli og kronisk venøs insufficiens i senforløbet	Reducere mortalitet ved større og intermediaære embolier og forebygge recidiv og udvikling af pulmonal hypertension i efterløbet	Forebygge thromboemboli	Reducere (cerebrale) thromboembolier
Dokumentationsniveau	Ileofemoral: LMH: 1A; VKA: 1A Cruale: 2B	Heparin og VKA: 1A; Trombolyse: 2B/C	VKA: 1A; ASA: 2C	VKA: 1A; ASA: 1A
Kontraindikationer	Absolutte + relative respekteres	Afhængig af klinik og evt. kendte udløsende faktorer skal de absolutte respekteres.	Absolutte respekteres	Absolutte + relative respekteres
Anbefaling	Akut behandling: LMH subkutan og samtidig VKA p.o. med sep. af Heparin når ønsket INR er nået. Sekundær profylakse: VKA i 3-6 mdr.: 1A I recidiv tilfælde: VKA i 12 måneder eller langvarig (1A).	Akut behandling: Heparin og VKA som ved DVT; akut trombolysebehandling overvejes ved massive og større embolier. Sekundær profylakse: som ved DVT; ved recidiver af pulmonal emboli eller tegn på sekundær pulmonal hypertension overvejes langtids VKA-behandling (1C).	Langtids VKA indiceret trods lavt dokumentationsniveau	Langtids VKA (alternativt ASA 75 mg daglig)
Supplerende kliniske data	Verifikation af DVT med flebografi eller UL-Doppler	Diagnosen sikres ved akut lungescintigrafi (ventilations/perfusions scanning) screening for DVT, spiral-CT evt. ekkokardiografi med påvisning af akut cor pulmonale = dilateret højre ventrikel	Ekkokardiografisk påvist LA-trombe og stort LA øger risikoen	Patienter: > 75 år; med CHF, hypertension, tidl. TE og DM eller ekkopåvist EF < 35% er i højere risiko
INR-niveau	2,0 -3,0	2,0 -3,0	2,0 -3,0	2,0 -3,0

Skema 2. Oversigt over rapportens konklusioner

Diagnose /ætiologi	Kronisk atrieflimren med tidl. TE-komplikationer	»Lone«: atrieflimren hos patienter under 75 år	Elektiv DC-konvertering af atrieflimren
Thromboembolisk risiko	Høj: over 8 % p.a..	Lav: under 2 % p.a..	Middel: 2 – 5 %
Behandlingsformål	Forebygge (cerebrale) thromboembolier	Forebygge (cerebrale) thromboembolier	Forebygge (cerebrale) thromboembolier efter DC-konvertering
Dokumentationsniveau	VKA: 1A; ASA: 2A	VKA: Intet; ASA: 1A	VKA: 1B; TEE-styret konversion + LMH: 1C.
Kontraindikationer	Absolutte respekteres	Absolutte + relative respekteres	Absolutte + relative respekteres
Anbefaling	Langtids VKA (alternativt ASA 75 mg daglig)	VKA ikke indiceret, ASA 75 mg daglig kan overvejes	AF-varighed < 48 t: VKA ikke indiceret. AF-varighed > 48 t: VKA i fire uger før og en måned efter DC-stød eller TEE-styret konversion
Supplerende kliniske data	Evt. Cerebral CT før behandlingsbegyndelse	»Lone« AF er ptt. helt uden RF for stroke	Kliniske og ekkokardiografiske risikofaktorer øger T/E risiko
INR-niveau	2,0 -3,0	2,0 -3,0	2,0 -3,0

Skema 3. Oversigt over rapportens konklusioner

Diagnose /ætiologi	AMI efter trombolyse (akut fase)	Tidligere AMI i sen fase (> 4 uger post AMI)	Ustabil angina pectoris og Non-ST-AMI	AMI behandlet med primær PCI
Thromboembolisk risiko	Lav/middel: 2 – 5 % p.a. (exkl. koronar reokklusion)	Lav/middel: 2 – 5 % p.a.	5 – 20 % for progression til AMI.	Lav/middel: 2 – 5 % p.a. (exkl. Koronar reokklusion)
Behandlingsformål	Reducere LV-tromber og tromboembolier, forebygge reokklusion	1) at forebygge tromboemboli; 2) reducere død og re-AMI	Opretholde åben koronararterie; forebygge AMI	Reducere LV-tromber Og tromboembolier, reducere reokklusion
Dokumentationsniveau	VKA: 2A; heparin: 1A (UH efter rtPA; LMH efter tenecteplase) ellers 2A (LMH efter rt-PA); Fondaparinux: 1A uden trombolyse og 1C+ efter trombolyse; ASA: 1A (død / re-AMI); Clopidogrel: 1A.	VKA for 1: 1A; for 2: 2A ASA: 1A for 2; Clopidogrel op til 12 måneder: 1A.	Akut fase: VKA: intet; LMH 1A; Fondaparinux: 1A; ASA: 1A; Clopidogrel op til 12 måneder: 1A	Akut fase (før PCI): ASA 300 mg, clopidogrel 600 og UH 10.000 IE (i.v.); Akut fase (under PCI): Supplerende UH afhængig af ACT og abciximab (i.v. infusion). Efter PCI: Som andre patienter med akut koronart syndrom
Kontraindikationer	Absolutte + relative respekteres	Absolutte + relative respekteres	-	-
Anbefaling	Heparin og VKA (tre måneder) overvejes ved større forvægsinfarkter. ASA 75-100 mg og clopidogrel 75 mg daglig er standard	VKA overvejes; ASA 75 mg og clopidogrel 75 mg (tidsbegrænset) daglig er standard; heparin er ikke indiceret	ASA 75 mg og clopidogrel 75 mg daglig er standard. LMH eller fondaparinux anvendes i akut fase.	ASA 75 mg og clopidogrel 75 mg daglig er standard. UH og abciximab anvendes i den akutte fase
Supplerende kliniske data	Ekko mhp. AMI-størrelse, LV-trombe og aneurysme er indiceret	Ekko mhp. LV-aneurysme og svær LV-dysfunktion er indiceret	GP-hæmmere og eller bivalirudin kan anvendes hvis tidlig invasiv beh.	Ekko mhp. LV-aneurysme og svær dysfunktion er indiceret
INR-niveau	2,0 -3,0*	2,0 -3,0	-	

* Det er med sikkerhed vist, at LV tromber post AMI både kan forbygges og bringes til at svinde med Heparin/VKA i akut fase og i løbet af tre måneder efter AMI. Imidlertid er effekt på perifere TE komplikationer mere usikker i denne tidlige fase. Ved påviste LV-aneurismer +/- trombe gælder samme forhold

Skema 4. Oversigt over rapportens konklusioner

Diagnose /ætiologi	Dilateret kardiomyopati og klinisk hjerteinsufficiens (uanset ætiologi)	Mitralprolaps påvist ved ekkokardiografi eller klinisk
Thromboembolisk risiko	Middel: 2 – 5 % (enkelte studier højere)	Lav: < 2 % p.a. (ved atrieflimren middel/høj: 3-6 %)
Behandlingsformål	Forebygge thromboemboli	Forebygge thromboemboli
Dokumentationsniveau	VKA: 2B-C	VKA: 2C; ASA ved sinusrytme + TCI: 1A
Kontraindikationer	Absolutte og relative respekteres	Absolutte og relative respekteres
Anbefaling	VKA overvejes, ASA 75 mg daglig er standard ved iskæmisk ætiologi	VKA kun indiceret ved atrieflimren og/eller tidligere TE-episoder. ASA 75 mg daglig overvejes ved sinusrytme
Supplerende kliniske data	Ekkopåvist LV-trombe (især protruderende) eller aneurysme styrker indikationen	Udtalt fortykkede mitralflige ved ekko styrker indikationen for antitrombotisk behandling
INR-niveau	2,0 -3,0	2,0 -3,0

11. Appendix A

Risikovurderingsskemaer

Formålet med risikoevalueringsskemaer eller risikoscore systemer er at kunne estimere den forventede tromboemboliske risiko hos en given patient så præcist som muligt. Risikoscoring skal derfor være pålidelig, valideret, reproducerbar, let at anvende i klinikken og helst også forståelig for patienten.

Nøjagtig kvantitativ stratificering af T/E risikoen kan forbedre estimatet for den individuelle patient mht. fremtidig apopleksi- og perifer emboliincidens (TE raten).

Værktøjer til denne proces er de publicerede risiko-skemaer eller risiko-scores, fx AFI, SPAF, ACCP, CHADS-2, Prediction Rule og Framingham's.^{32, 174, 179, 186, 352, 353}

Nogle RF er meget sikkert etablerede:

- tidligere apopleksi eller TCI
- stigende alder
- hypertension
- diabetes

Andre RF er mindre sikre eller ligefrem kontroversielle: Hjerteinsufficiens, iskæmisk hjertesygdom (IHS), ekko-data og fx thyreotokseose. Dette kan skyldes variabel tilstedeværelse af en given RF i de publicerede trials og risiko-skemaer eller at univariate RF forsvinder ved multivariat statistisk analyse.

TE raten kan afgrænses kvantitativt, dvs. angives som en procentvis risiko per år, og følgende numerisk arbitrære opdeling fra 1989 har vundet hævd³¹:

Lav-risiko < 2%; intermediær risiko 2-5%, og høj-risiko > 6%

omend andre grænseværdier også er præsenteret: Lav-risiko 1%, intermediær risiko 4%, høj-risiko 8-12%¹⁸¹. Disse risikostrata skal ses i relation til apopleksiraten i baggrundspopulationen, som ligger på ca. 1-1,2% p.a. fx i Østerbundersøgelsen³⁵⁴.

Imidlertid er andelen af lav-risiko pt. stærkt varierende blandt de mest anvendte risikoskemaer, nemlig fra 7-41%, især afhængig af, om aldersgruppen 65-75 år betragtes som lav- eller høj-risiko^{32, 352, 355}. Generelt anses alder < 65 år (60 år i ESC/AHA/ACC guidelines) som havende lav-risiko og alder > 75 år for høj-risiko, men på den anden side har mange yngre AF-pt. signifikante RF og mange ældre > 75 år har ingen anden RF end alderen *per se*^{186, 356}.

Aldersgradienten gør sig naturligvis gældende både med og uden andre tilstedeværende RF. Og variationen i de foreliggende original-data er ikke negligabel:

SPAF-studierne påviste for eksempel, at kvinder over 75 år har en særlig høj risiko (5-7%, se tabel 6.4), og dette synes bekræftet i epidemiologiske studier^{357, 358}.

Alder som RF:

De publicerede originalserier finder forskellig relativ risiko (RR) per dekade: AFI 1,4 – SPAF 1,8 – Framingham 1,3. Dvs. at med de < 60 årige som = 1% basisrisiko og anvendelse af RR fx 1,8 eller 1,4 så har vi følgende aldersrisiko:			
60-70 år:	1,0 x 1,8 = 1,8%	1,0 x 1,4 = 1,4%	
70-80 år:	1,8 x 1,8 = 3,2%	1,4 x 1,4 = 1,96%	
80-90 år:	3,2 x 1,8 = 5,8%	1,96 x 1,4 = 2,7%	

I 2002-udgaven af denne rapport var det anvendte risikoskema fra AFI-studiet (se tabel 6.2), som også lå til grund for DCS' Atrieflimrenrapport fra 2003, hvor man dog for nemheds skyld og med basis i AFFIRM-studiet⁵²⁶ angav, at alle patienter > 65 år ansås for at være

i høj-risiko. AFI-tabellen fra 1994 er ikke let tilgængelig i det daglige kliniske arbejde, og det samme gælder SPAF-studiets mere kvantitativt elaborerede risikoskema fra 1999 (tabel 6.3 og 6.4).

AFI-tabellen lå til grund for de danske anbefalinger fra 2002 og 2003, som anført i tabel 6.3.

Tabel 11.1. AFI risikotabellen fra 1994.¹⁷⁴

Age category	Risk category	Event rate, % (95% CI)	
		Placebo	Warfarin
< 65 yrs	No RFs	1.0 (0.3-3.1)	1.0 (0.3-3.0)
	1 or more RFs	4.9 (3.0-8.1)	1.7 (0.8-3.9)
65-75 yrs	No RFs	4.3 (2.7-7.1)	1.1 (0.4-3.8)
	1 or more RFs	5.7 (3.9-8.3)	1.7 (0.9-3.4)
> 75 yrs	No RFs	3.5 (1.6-7.7)	1.7 (0.5-5.2)
	1 or more RFs	8.1 (4.7-13.9)	1.2 (0.3-5.0)

RFs, history of hypertension, history of diabetes, previous stroke or TIA.

**Tabel 11.2. Atrieflimren (persisterende & permanent) og -flagren
Danske behandlingsrekommendationer 2002 og 2003**

T/E Risiko	Definition	Antitrombotisk behandling
Ingen	< 60år uden R/F*	Ingen behandling
Lav < 2%	60-65 år uden R/F	ASA 75-150 mg + opfølgning
Moderat	65-75 år uden andre R/F	ASA 75-150 mg el. Warfarin
>2 – 6%	65-75 år og én moderat R/F**	Warfarin til INR 2,0 – 3,0
Høj > 6%	< 65 år og én sikker el. > én moderat R/F	Warfarin til INR 2,0 – 3,0
	65-75 år og ≥ én sikker el. > én moderat R/F	
	≥ 75 år ± R/F	Warfarin til INR 2,0 – 3,0
	+ Mitralklapfejl/protese + ASA v. klapprotese	

* Sikre Høj-risikofaktorer (R/F): Alder > 75; hypertension; tidligere apopleksi/TCI; LV dysfunktion

**Moderate R/F: Alder 65-75; diabetes; iskæmisk hjertesygdom

Nedenstående tabel 6.4. fra SPAF-studiet³² bygger på data fra 1.853 patienter fra SPAF I – III som alle var i ASA-behandling. Det ses af tabellen, at de tre risikogrupper høj, moderat og lav på hhv. 7,1%, 2,6% og 0,9% svarer rimeligt godt til de arbitrære risikoniveauer fra 1989. De lidt lavere risiko-procenter, end de der er angivet i ovenstående (overvejende byggende på AFI) tabeller, skyldes at alle patienter i SPAF-scoringen var i basisbehandling med ASA. Risikofaktorerne (RF) er de etablerede som nævnt ovenfor.

Øvrige risikostratificeringsskemaer

Det såkaldte CHADS 2 skema fra 2001³⁵² har vundet en vis udbredelse pga. enkelhed i anvendelsen og senere validering over for AFI-, SPAF- og Framingham-data i en analyse fra 2004.³⁵⁹

Hver klinisk risikofaktor hos den enkelte patient tildeles et heltal = 1; tidligere stroke eller TCI dog 2 point, og adderes. Basis-risikoen er 1,9% og maximum godt 18% p.a. for stroke. En sær svaghed er, at hvis en given patient kun har tidligere stroke som eneste RF (formentlig en ret sjælden situation) opnås en risiko på 4% p.a., hvilket er klart undervurderet i forhold til alle øvrige risikoskemaer. Yderligere kuriøst er det, at ved valideringen vs. de tre ovennævnte skemaer lå CHADS 2's høj-risiko-% højest af alle på 5,3% p.a.

(Statistisk massage af de samme grunddata igen og igen kan åbenbart føre til overraskende resultater!)

Pga. ret få events i CHADS 2 i de højeste risikogrupper var yderligere CI meget vide (se figur 6.1).

Et ikke nødvendigvis belastende faktum mht. applikabilitet i den daglige klinik er, at gennemsnitsalderen i CHADS 2 original-serien var 81 år.

Tabel 11.3. Thromboembolic risk in nonvalvular AF patients given aspirin from the SPAF I to III trials by individual risk factor and combined with other risk factors (RF)

Risk group	Risk factor	Patient population	Tromboembolic rate per year (95% CI)
High risk	SBP >160 mm Hg	Single RF	7.2%
		≥1 additional RF	9.6%
	Female >75 yrs	Single RF	7.8%
		≥1 additional RF	7.9%
	Age >75 yrs, history of HTN	Single RF	5.0%
Moderate risk		≥1 additional RF	6.9%
	All high risk		7.1% (5.4-9.5)
	Age ≤75 yrs, history of HTN	Single RF	2.6%
		≥1 additional RF	2.6%
	Diabetes	Single RF	2.9%
Low risk	All moderate risk	≥1 additional RF	2.6% (1.9-3.6)
	All low risk		0.9% (0.6-1.6)

HTN = hypertension

Figur 11.4

Risk factor	Individual score	Total CHADS ₂ score	% Adjusted stroke rate (95% CI)
Nil	0	0	1.9 (1.2 to 3.0)
C (recent CHF)	1	1	2.8 (2.0 to 3.8)
Hypertension	1	2	4.0 (3.1 to 5.1)
A (age ≥ 75 years)	1	3	5.9 (4.6 to 7.3)
D (diabetes mellitus)	1	4	8.5 (6.3 to 11.1)
S ₂ (history of stroke or TIA)	2	5	12.5 (8.2 to 17.5)
		6	18.2 (10.5 to 27.4)

CHF, congestive heart failure; confidence interval; TIA, transient ischaemic attack.

Fra Framingham-studiet udkom i 2003 en risiko-scoringsalgoritme baseret på 5 års opfølgning af

705 patienter med nyopstået AF. Gennemsnitsalderen var 75 år. Kun tidligere stroke, alder, kvinde, systolisk BT og diabetes var signifikante risikofaktorer. Bemærk at risikoprocenten er angivet over 5 år. Point-scoringsprocessen virker umiddelbart besværlig, men lettes af et medfølgende computerprogram til fri download³⁵³.

Idet årsagen til usikkerhed mht. AK-behandling i intermediegruppen især er begrundet i alderens (og kønnets) indflydelse, har et nyere risiko scoringssystem, det såkaldte »Prediction Rule« fra 2003 været bragt i forslag til en initial risikostratificering, fordi denne metode har vist sig egnet til sikkert at kunne udpege lav-risiko patienter og fordi det opererer med en kategorisk beslutningsanalyse og (til dels) har opgivet den kvantitative risikoevaluering mht. køn og alder¹⁸⁶.

Metodologien i denne analyse har et moderne design, såkaldt recursive partitioning i et beslutnings-»træ«, og definitionen af lav-risiko bygger ikke på trial-data, men på baggrundspopulationer fra befolkningsundersøgelser i hhv. Framingham, Rotterdam og København.

Kriterierne for sikker lav-risiko i dette skema er: Fravær af tidligere apopleksi el. TCI, ingen hypertension (i medicinsk behandling) og/eller et nyligt systolisk BT < 140, ingen IHS og ingen diabetes. Se tabel 6.5.

Tabel 11.5. Prediction Rule: Observerede T/E events pr. 100 pt.-år.

Risikofaktor	Hvis Tilstede: % T/E p.a.	
Scoring	Ja	Nej
A. Tidl. stroke/TCI	10,3%	3,1%
B. Beh. hypertension eller SBP > 140	3,6%	1,9%
C. Tidl. AMI eller Angina	5,6%	1,4%
D. Diabetes	5,9%	1,1%
Alle fire spørgsmål	4,2-10,3%	1,1%
Blot eet spørgsmål undt. A	3,6-5,9%	1,1-1,9%

Når en given patient ikke tilfredsstiller sådanne robuste kriterier for lav-risiko, er det næste trin en mere omstændelig, kvantitativ vurdering for at bedømme, om patienten ligger nærmest 2% eller 5% grænsen for intermedieær risiko. Når risikoen er > 5% er det høj-risiko og VKA principielt altid indiceret.

Implementering af AK behandling – negative faktorer

Når en given patient således er optimalt (og præcist) risikostratificeret kommer næste fase: Implementeringen incl. vurdering af kontraindikationer, blødningsrisiko, faciliteter til den løbende AK-behandling, INR-kontrol og patientens egne præferencer.

Alle disse praktikaliteter er mindst lige så vigtige for AK-behandlingens succes og sikkerhed som selve risikostratificeringen – men i virkeligheden nok det svageste led, både mht. evidensen og mulighederne for høj kvalitet.

Der er god evidens for at den antitrombotiske effekt af VKA fra trials rent faktisk translateres til den daglige klinik^{12, 18, 190, 360} og dette med mistænkeligt lave blødningsrater på 1,5% og 1,1% i ATRIA-studiet hhv. Oslo. Forfatterne peger dog på, at årsagen hertil kan være, at pt. med høj-risiko for større blødning netop ikke er sat i VKA-behandling.

Alligevel er der i almen praksis tegn på underbehandling, og at de forkerte pt. får AK (for få høj-risiko og for mange lav-risiko) og færre behandlede kvinder³⁶¹. Hospitaliserede pt. i Danmark synes også underbehandlede (igen kvinder), omend en stigning siden 1995 kan observeres³⁶².

Men der er også tegn på, fx ved styringen af INR-intervallerne, at VKA-behandling foregår langt fra optimalt niveau – kun 30% hhv. 52% af (ældre) pt. kunne bringes i terapeutisk interval^{363, 364}. Når så beskedne resultater publiceres – hvad med resten af isbjerget?

Mange pt. initieres i VKA-behandling, men en stor del seponeres for tidligt, især hvis de oprindeligt har haft paroxystisk eller persistente AF; recidiverende AF er dog en signifikant faktor mht. genoptagelse af VKA-behandling³⁶⁵.

Man har talt om barrierer for warfarinbehandling³⁶⁶ og identificeret tre typer: Læge-, patient-, og systemrelaterede. Karakteristisk mener lægerne, at de fleste barrierer er patientrelaterede, nemlig de velkendte kontraindikationer, fx blødningsanamnese, faldtendens, non-kompliance, dårlig information (som i øvrigt alle mener bør styrkes væsentligt, således at pt. kan få reel indflydelse på valget af behandling)³⁶⁷. Systembarriererne er som sædvanlig manglende resourcer, for mange og for ukyndige medicinpersoner involverede, for få egentlige AK-klinikker etc.

Imidlertid viser to helt nye studier, at der er en (forståelig) lægepsykologisk dimension med i spillet.

Når læger personligt oplever, eller opfatter stor risiko for, blødningskomplikationer undlader, de efterfølgende at give VKA-behandling i en signifikant udstrækning, mens det samme ikke gør sig gældende ved et (VKA-ubehandlet) stroke^{368, 369}. Her er givetvis tale om et fundamentalt lægeligt problem mht. holdningen til at give (ældre) patienter præventiv behandling. I mange sammenhænge er vi som læger »tuned« til at undgå »sins of omission«, dvs. at man behandler for en sikkerheds skyld (ved foreliggende symptomer), men netop situationen AK-behandling, dens kompleksitet, det hypotetiske resultat og frygten for bivirkninger medfører, at man i højere grad – aktivt – afstår fra en »sin of commission« – som en større iatrogen, evt. fatal intracranial blødning altid vil blive opfattet som.

Nylige arbejder har taget fat på disse problemer og er nået til:

- de relative kontraindikationer henholdsvis faldtendens, næseblød-

ninger og tidligere, men velbehandlet, ulcusblødning, er urimeligt overvurderede^{367, 369, 370} og bør ikke hindre en velindiceret AK-behandling baseret på beregnet risiko

- brugen af værktøjer til beslutningen om AK-behandling rekommanderes, og bør fremmes (fx i form af risiko-stratificerings algoritmer, som også inddrager pt. i beslutningen)^{367, 371}.

Patientpræferencer, økonomi, vigtigheden af stabilt INR niveau

Flere arbejder omtaler patienternes præferencer mht. at vælge (eller fravælge) AK-behandling^{176, 372, 373}. Her er tale om et »blødt« område af faktorer, der påvirker implementeringen af VKA vs. ASA. Generelt er billedet, at patienter frygter stroke mere end blødninger, og at de accepterer en årlig 1% strokereduktion som tolerabel mht. VKA og en væsentlig højere blødningsrisiko som prisen for denne gevinst. Men i almen praksis³⁷² var alligevel 20% helt negative over for VKA. Ingen tvivl om at den snævre terapeutiske margen, INR-kontrollen, drug-interaktionerne og evt. kost- og alkoholrestriktioner skræmmer mange (ældre) patienter fra at acceptere VKA.

På grund af den projicerede epidemi af AF³⁷⁴ er AK-behandling en bekostelig samfundsøkonomisk affære. Dyrest i dette komplicerede regnskab er de svære, invaliderende strokes. En nylig meget grundig analyse³⁷⁵ bekræfter tidligere arbejder mht. at strokereduktion er økonomisk besparende – især hvis antallet af patienter i daglig praksis kan øges svarende til det maksimalt eligible bedømt ud fra trial-

kriterier. Som nævnt ovenfor er dette næppe realistisk for de ældste gamle, men det er muligt, at fremtidige erstatninger af VKA-behandling (fx med andre orale DTI end ximelagatran) vil bedre situationen.

En stor del af hemmeligheden ved AK-behandling med succes er et stabilt INR-niveau. Alle der er erfarne hermed kender problemet, også ganske uden videnskabeligt belæg. Det er ikke tilfældigt, at et vedvarende ustabil INR-niveau er en (relativ) kontraindikation for VKA-behandling.

Hylek & al.³⁷⁶ har foretaget den grundigste analyse af 596 patienter, og finder, at et stroke som opstår ved en INR < 2 har en mortalitet på 16%, mens stroke (og det forekommer jo trods alt hos velbehandlede) ved INR > 2 har mortalitet på 6%. Mortaliteten på ASA var 15% og hele 24% hos de helt ubehandlede. INR under 2 er altså klart utilstrækkeligt, jfr. også³⁷⁷ hvor fixeret lavdosis warfarin + ASA sammenlignes med justeret warfarin. Op til INR 3,9 kunne raten af intracranieblødninger holdes lavt på 0,5%, kraftigt stigende ved INR > 4,0.

Algoritme til selektion af AF-patienter til AK-behandling

Nedenstående algoritme afviger fra de simple i selve teksten, men begrundes med at langtidsbehandling med fx warfarin er et så alvorligt terapeutisk indgreb for en given patient, at den maksimalt opnåelige præcision (fra den foreliggende evidens) i vurderingen af indikationen er påkrævet.

Tabel 11.6. Estimeret kvantitativ stroke-risiko og antitrombotisk behandling ved atrieflimren

Risiko-% per år	≤ 2	3	4	5	≥ 6
Antitrombotisk Behandling	ASA 75	ASA 75 er rutine	ASA eller AK	AK	AK er rutine
Kommentarer		dog AK, hvis: - SEC på ekko - pos. biomarkører - DM eller IHS	afh. af: - pt. præference - SEC på ekko - pos. biomarkører - +/- RF	+ rutine, hvis: - god pt. kompliance - god AK-service - pt. præference	evt. + ASA ved IHS

ASA: Hjertemagnyl 75 mg; AK: Warfarin justeret til INR 2,0 – 3,0; SEC: Spontan ekkokonstrast i ve. atrium; IHS: iskæmisk hjertesygdom; RF: Risikofaktor. De nævnte biomarkører er fx forhøjet vWillebrand faktor eller D-dimér.

Praktisk fremgangsmåde:

Trin 1 Hver pt. scores ja/nej i både CHADS-2 og Prediction Rule

CHADS 2 – basisrisiko: 1,9%	Prediction Rule – basisrisiko 1,1%
Hjerteinsufficiens (nyligt)	-
Hypertension (målt sBT>140 eller behandlet)	Hypertension (målt sBT>140 eller behandlet)
Alder > 75 år	-
DM	DM
tidl. stroke el.TCI	tidl. stroke el.TCI
-	IHS (AMI el. AP)

Herved er alle etablerede RF »dækket ind« og vurderet.

Hvis nej til alle har patienten lav-risiko og skal have ASA.

Trin 2 Hvis én eller flere RF er positive, kvantiteres risiko-%, ved hjælp af:

Trin 3 enten foreliggende Computerprogram (Nycomed's), eller nedenstående tabel 11.7.

Trin 4 Den således opnåede RF-% »fortolkes ind« i tabel 11.6. ovenfor mhp. beslutning om antitrombotisk behandling for den enkelte patient.

Tabel 11.7. (modificeret fra ESC/AHA/ACC guidelines 2001)¹⁷⁸

Patient Karakteristika	T/E risiko1 % p.a.	Antitrombotisk beh.	Kommentar	Dok. niveau
< 60 år Ingen hjertesygdom Ingen risikofaktorer (RF)	1% (1-2%)	ASA 325 mg eller Ingen beh.	ASA 75 mg er fmtl. nok	1 A
≥ 60-75 år Ingen RF*	2% (1-4%)	ASA 325 mg		1 A
≥ 60-75 år Med IHS eller DM	3% (1-6%)	ASA el. Warfarin (INR 2,0–3,0)	Evt. + ASA****	1 A 2 B
≥ 60-75 år Med ≥ 1 etableret RF	4% (3-6%)	Warfarin (INR 2,0–3,0)		1 A
≥ 75 år Kvinde	4% (1-8%)	Warfarin (INR ~ 2,0)		1 A
≥ 75 år, Mand Ingen RF*	2% (1-4%)	Warfarin eller ASA (± pt. præference)	Ca.16% af pt. > 75 har ingen RF	Pragmatisk indikation
≥ 75 år, og ≥ 1 RF	5% (2-8%)	Warfarin (INR ~2,0)		1 A
Alle andre				
Tidligere Tromboemboli (incl. TCI)	(4)-12%	Warfarin (INR 2,0-3,0)		1 A
Klinisk CHF og/eller LV-EF < 35% Hypertension** Diabetes Mellitus Thyreotoxicose***	3-6% 3-7% 3-6% (-)	Warfarin (INR 2,0-3,0)	Usikker indik.	1 A
Mitralstenose Klapprotese Persisterende LA- trombe (på ekko)	> 5% > 5% > 10%	Warfarin INR (2,0-3,0) INR evt. 2,5-3,5		1 A

(1): Risiko-middelværdi og range deriveret fra alle 5 scores (AFI, SPAF, CHADS 2, Framingham og Prediction rule)

* Etablerede RF: tidligere stroke/TCI; hypertension; DM; ** Behandlet hypertension eller aktuelt BT > 140/90

*** Thyreotoxicose er ikke en veletableret RF; **** NB øget blødn.v.kombibeh.

Når en given patient således er optimalt (og præcist) risiko-stratificeret kommer næste fase: implementeringen incl. vurdering af kontraindikationer, blødningsrisiko, faciliteter til den løbende AK-behandling. INR-kontrol og patientens egne præferencer.

Alle disse praktikaliteter er mindst lige så vigtige for AK-behandlingens succes og sikkerhed som selve risikostratificeringen – men i virkeligheden nok det svageste led, både mht. evidensen og mulighederne for høj kvalitet.

Reference List

- 1 Frost L, Engholm G, Moller H, Husted S. Decrease in mortality in patients with a hospital diagnosis of atrial fibrillation in Denmark during the period 1980-1993. *Eur Heart J* 1999 Nov;20(21):1592-9.
- 2 Holm T, Lassen JF. [How many patients are on oral anticoagulant therapy in Denmark? Methods to estimate the number]. *Ugeskr Laeger* 2003 Apr 28;165(18):1871-5.
- 3 Data fra Lægemiddel Importør Foreningen. 2003.
- 4 Grilli R, Magrini N, Penna A, Mura G, Liberati A. Practice guidelines developed by specialty societies: the need for a critical appraisal. *Lancet* 2000 Jan 8;355(9198):103-6.
- 5 Thomson R, McElroy H, Sudlow M. Guidelines on anticoagulant treatment in atrial fibrillation in Great Britain: variation in content and implications for treatment. *BMJ* 1998 Feb 14;316(7130):509-13.
- 6 Walsh K. How to put NICE guidelines into practice. *BMJ* 2006;332:143.
- 7 Braunwald E. Foreword. In: Fuster V, Verstraete M, editors. *Thrombosis in cardiovascular disorders*. Philadelphia: W.B. Saunders; 1992. p. xi-xii.
- 8 Verstraete M, Fuster V, Topol EJ. *Cardiovascular Thrombosis. Thrombocardiology and thromboneurology*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998.
- 9 Schroeder TV, Rasmussen H, Willi-Jørgensen PA, Ingerslev KJ, Nielsen HK. Venøs trombeprofylakse. *Klaringsrapport nr. 3*. Ugeskr Læger 2000.
- 10 The Seventh ACCP consensus conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. Evidence-based guidelines. *Chest* 2004;126((supplement)):163S-696S.
- 11 Grande P, Holmvang L. Akut Koronarsyndrom. Retningslinier for diagnostik og behandling. Januar. *Cardiologisk Forum* 2005.
- 12 Go AS, Hylek EM, Chang Y, Phillips KA, Henault LE, Capra AM, et al. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? *JAMA* 2003 Nov 26;290(20):2685-92.
- 13 Phillips DR, Conley PB, Sinha U, Andre P. Therapeutic approaches in arterial thrombosis. *J Thromb Haemost* 2005 Aug;3(8):1577-89.
- 14 Lowe GD. Circulating inflammatory markers and risks of cardiovascular and non-cardiovascular disease. *J Thromb Haemost* 2005 Aug;3(8):1618-27.
- 15 Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation) Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Eur Heart J* 2006 Aug;27(16):1979-2030.
- 16 Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J* 2006 Mar;151(3):713-9.
- 17 Man-Son-Hing M, Laupacis A. Anticoagulant-related bleeding in older persons with atrial fibrillation: physicians' fears often unfounded. *Arch Intern Med* 2003 Jul 14;163(13):1580-6.
- 18 Jørgensen T, Danneskiold-Samsøe B, Godtfredsen J, Jespersen J. Antikoagulationsbehandling i Norden - sammenfattende rapport. København: Dansk Sygehus Institut; 1994.
- 19 Lassen JF. Peroral antikoagulationsbehandling - en kvalitetsvurdering. Ph.d. afhandling. Odense: Odense Universitet; 1996.
- 20 Lassen JF, Jespersen J, Nielsen HK, Antonsen S, Winther K, Husted SE, et al. "Praktiske aspekter ved peroral antikoagulationsbehandling - en klaringsrapport" udarbejdet af en arbejdsgruppe under Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase. *Ugeskr Laeger* 2001;163(40 (klaringsrapport 13)):1-35.
- 21 Caraballo PJ, Heit JA, Atkinson EJ, Silverstein MD, O'Fallon WM, Castro MR, et al. Long-term use of oral anticoagulants and the risk of fracture. *Arch Intern Med* 1999 Aug 9;159(15):1750-6.
- 22 Poller L, Shiach CR, MacCallum PK, Johansen AM, Munster AM, Magalhaes A, et al. Multicentre randomised study of computerised anticoagulant dosage. European Concerted Action on Anticoagulation. *Lancet* 1998 Nov 7;352(9139):1505-9.
- 23 Poller L, Keown M, Chauhan N, van den Besselaar AMHP, Tripodi A, Shiach C, et al. Normalisation and Standardisation of Home PT Monitors (SMT4-CT98-2269). Normalisation and Standardisation of Home PT Monitors (SMT4-CT98-2269) 2002.
- 24 Poller L, Keown M, Chauhan N, van den Besselaar AM, Tripodi A, Shiach C, et al. European concerted action on anticoagulation. Quality assessment of the CoaguChek Mini and TAS PT-NC point-of-care whole-blood prothrombin time monitors. *Clin Chem* 2004 Mar;50(3):537-44.
- 25 Larson G, Stigendal L, Dahlback B, Berntorp E, Egberg N, Johnsson H. Kontroll av oral antikoagulationsbehandling; Quick-metodik ett steg tillbaka [Control of oral anticoagulant therapy. The Quick method is one step back]. *Läkartidningen* 1993 Aug 25;90(34):2781.
- 26 Poller L, Keown M, Chauhan N, van den Besselaar AM, Tripodi A, Shiach C, et al. Reliability of international normalised ratios from two point of care test systems: comparison with conventional methods. *BMJ* 2003 Jul 5;327(7405):30.
- 27 Poller L, Keown M, Chauhan N, van den Besselaar AM, Tripodi A, Jespersen J, et al. European Concerted Action on Anticoagulation (ECAA): multicentre international sensitivity index calibration of two types of point-of-care prothrombin time monitor systems. *Br J Haematol* 2002 Mar;116(4):844-50.
- 28 Poller L, Keown M, Chauhan N, van den Besselaar AM, Tripodi A, Shiach C, et al. European Concerted Action on Anticoagulation (ECAA). An assessment of lyophilised plasmas for ISI calibration of CoaguChek and TAS whole blood prothrombin time monitors. *J Clin Pathol* 2003 Feb;56(2):114-9.
- 29 Poller L, Keown M, Chauhan N, van den Besselaar AMHP, Tripodi A, Shiach C, et al. European Concerted Action on Anticoagulation (ECAA). Reliability of international normalised ratios from two points of care systems: Comparison with conventional methods. *Br Med J* 2003;327:30-4.
- 30 Poller L, Keown M, Ibrahim S, van der Meer F, van den Besselaar T, Tripodi A, et al. Quality Assessment (QA) of CoaguChek »Point of Care« prothrombin time monitors: Comparison of the EC approved procedure and conventional QA. *Clin Chem* 2006;(in press).
- 31 Stein B, Fuster V, Halperin JL, Chesebro JH. Antithrombotic therapy in cardiac disease. An emerging approach based on pathogenesis and risk. *Circulation* 1989 Dec;80(6):1501-13.
- 32 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 Jun;30(6):1223-9.
- 33 Patients with nonvalvular atrial fibrillation at low risk of stroke during treatment with aspirin: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Study. The SPAF III Writing Committee for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *JAMA* 1998 Apr 22;279(16):1273-7.
- 34 Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, Carlsson A, Larfars G, Nicol 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 Jun 22;332(25):1661-5.
- 35 Kearon C, Gent M, Hirsh J, Kovacs MJ, Anderson DR, 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 Mar 25;340(12):901-7.
- 36 Huisman MV, Buller HR, ten Cate JW, van Royen EA, Vreeken J, Kersten MJ, et al. Unexpected high prevalence of silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. *Chest* 1989 Mar;95(3):498-502.
- 37 Holm T, Lassen JF, Genefke J, Melciorsen H, Hybel U, Sørensen J. Tværsektorielt samarbejde mellem almen praksis og hospital - shared care belyst ved antikoagulationsbehandling som eksempel. En medicinsk teknologivurdering. *Medicinsk teknologivurdering - puljeprojekter* 2006. Sundhedsstyrelsen. Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering.; 2006 Jul 16.
- 38 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 Jun 30;148(27):1670-2.
- 39 Broekmans AW, Bertina RM, Loeliger EA, Hofmann V, Klingemann HG. Protein C and the development of skin necrosis during anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1983 Jun 28;49(3):251.
- 40 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 Jul 20;321(3):129-35.
- 41 Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Rosner B, Speizer FE, et al. A prospective study of aspirin use and primary prevention of cardiovascular disease in women. *JAMA* 1991 Jul 24;266(4):521-7.
- 42 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 Jan 24;351(9098):233-41.
- 43 de Gaetano G. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. Collaborative Group of the Primary Prevention Project (PPP). *Lancet* 2001 Jan 13;357(9250):89-95.
- 44 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 May 15;114(10):835-9.
- 45 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 Jan 8;308(6921):81-106.
- 46 Salem DN, Stein PD, Al-Ahmad A, Bussey HI, Horstkotte D, Miller N, et al. Antithrombotic therapy in valvular heart disease--native and prosthetic: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004 Sep;126(3 Suppl):457S-82S.
- 47 Acar J, lung B, Boissel JP, Samama MM, Michel PL, Teppe JP, et al. AREVA:

- multicenter randomized comparison of low-dose versus standard-dose anticoagulation in patients with mechanical prosthetic heart valves. *Circulation* 1996 Nov 1;94(9):2107-12.
- 48 Green D, Hirsh J, Heit J, Prins M, Davidson B, Lensing AW. Low molecular weight heparin: a critical analysis of clinical trials. *Pharmacol Rev* 1994 Mar;46(1):89-109.
 - 49 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 Jul;74(1):360-3.
 - 50 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 Oct;82(4):1289-93.
 - 51 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 Nov 1;78(9):2337-43.
 - 52 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 Mar;23 Suppl 1:89-98.
 - 53 Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Johnston M, Hirsh J. Establishing a therapeutic range for heparin therapy. *Ann Intern Med* 1993 Jul 15;119(2):104-9.
 - 54 Bates SM, Weitz JI, Johnston M, Hirsh J, Ginsberg JS. Use of a fixed activated partial thromboplastin time ratio to establish a therapeutic range for unfractionated heparin. *Arch Intern Med* 2001 Feb 12;161(3):385-91.
 - 55 Sharis PJ, Cannon CP, Loscalzo J. The antiplatelet effects of ticlopidine and clopidogrel. *Ann Intern Med* 1998 Sep 1;129(5):394-405.
 - 56 Patrono C, Bachmann F, Baigent C, Bode C, De CR, Charbonnier B, et al. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European society of cardiology. *Eur Heart J* 2004 Jan;25(2):166-81.
 - 57 Wiviott SD, Antman EM, Winters KJ, Weerakkody G, Murphy SA, Behounek BD, et al. Randomized comparison of prasugrel (CS-747, LY640315), a novel thienopyridine P2Y12 antagonist, with clopidogrel in percutaneous coronary intervention: results of the Joint Utilization of Medications to Block Platelets Optimally (JUMBO)-TIMI 26 trial. *Circulation* 2005 Jun 28;111(25):3366-73.
 - 58 Husted S, Emanuelsson H, Heptinstall S, Sandset PM, Wickens M, Peters G. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y12 antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. *Eur Heart J* 2006 May;27(9):1038-47.
 - 59 Cannon CP, Husted S, Storey RF. The DISPERSE2 trial: Safety, tolerability and preliminary efficacy of AZD6140, the first oral reversible ADP receptor antagonist, compared with Clopidogrel in patients with non-ST segment elevation ACS. Topic PCI: Clinical science. Session: Catheter based coronary intervention: Stents-pharmacology. No 2906. AHA scientific sessions 2005 Available from: URL: <http://aha.scientificposters.com/posterserch.cfm>
 - 60 Greenbaum AB, Grines CL, Bittl JA, Becker RC, Kereiakes DJ, Gilchrist IC, et al. Initial experience with an intravenous P2Y12 platelet receptor antagonist in patients undergoing percutaneous coronary intervention: results from a 2-part, phase II, multicenter, randomized, placebo- and active-controlled trial. *Am Heart J* 2006 Mar;151(3):689.
 - 61 Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, Arnesen H. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002 Sep 26;347(13):969-74.
 - 62 van Es RF, Jonker JJ, Verheugt FW, Deckers JW, Grobbee DE. Aspirin and coumadin after acute coronary syndromes (the ASPECT-2 study): a randomized controlled trial. *Lancet* 2002 Jul 13;360(9327):109-13.
 - 63 WHO Expert Committee on Biological Standardization. 31st Report. WHO Tech Rep Ser 1983;687:81-105.
 - 64 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 Feb 18;53(1):155-6.
 - 65 Jespersen J. Den standardiserede protrombintidsbestemmelse. [The standardized prothrombin time determination, International Normalized Ratio (INR) and the therapeutic intervals]. *Ugeskr Læger* 1988 Dec 5;150(49):3038-41.
 - 66 Jespersen J, Hansen MS, Dyerberg J, Ingerslev J, Jensen G, Jorgensen M, et al. Den standardiserede protrombintidsbestemmelse og optimal antikoagulationsbehandling [Standardized prothrombin time determinations and optimal anticoagulant therapy]. *Ugeskr Læger* 1991 Jan 28;153(5):355-60.
 - 67 Raskob GE, Carter CJ, Hull RD. Anticoagulant therapy for venous thromboembolism. *Prog Hemost Thromb* 1989;9:1-27.
 - 68 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. Copenhagen: Lægeforeningens Forlag; 1987.
 - 69 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 Mar 15;45(6):783-90.
 - 70 Wessler S, Gitel SN. Warfarin. From bedside to bench. *N Engl J Med* 1984 Sep 6;311(10):645-52.
 - 71 Hull RD, Raskob GE, Rosenbloom D, Panju AA, Brill-Edwards P, Ginsberg JS, et al. Heparin for 5 days as compared with 10 days in the initial treatment of proximal venous thrombosis. *N Engl J Med* 1990 May 3;322(18):1260-4.
 - 72 Husted SE, Lassen JF, Nielsen HK, Hansen KF, Antonsen S, Nielsen JD. Praktiske aspekter ved peroral antikoagulationsbehandling. Klaringsrapport nr. 13. *Ugeskr Læger* 2001.
 - 73 Grip L, Blomback M, Schulman S. Hypercoagulable state and thromboembolism following warfarin withdrawal in post-myocardial-infarction patients. *Eur Heart J* 1991 Nov;12(11):1225-33.
 - 74 Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004 Sep;126(3 Suppl):204S-33S.
 - 75 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 Feb 15;116(4):279-84.
 - 76 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 Aug 17;287(7):324-7.
 - 77 Barrowcliffe TW, Gray E. Studies of phospholipid reagents used in coagulation II: factors influencing their sensitivity to heparin. *Thromb Haemost* 1981 Oct;46(3):634-7.
 - 78 Brandt JT, Triplett DA. Laboratory monitoring of heparin. Effect of reagents and instruments on the activated partial thromboplastin time. *Am J Clin Pathol* 1981 Oct;76(4 Suppl):530-7.
 - 79 Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006 Nov 23;355(21):2203-16.
 - 80 Peto R, Gray R, Collins R, Wheatley K, Hennekens C, Jamrozik K, et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988 Jan 30;296(6618):313-6.
 - 81 Juul-Møller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, Rosen A, Sørensen S, Omblus R. 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 Dec 12;340(8833):1421-5.
 - 82 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 Aug 29;340(8818):497-501.
 - 83 Wallentin L. Long-term management--the way forward? *Clin Cardiol* 2000 Jan;23 Suppl 1:113-117.
 - 84 Ip JH, Stein B, Fuster V, Badimon L. Antithrombotic therapy in cardiovascular diseases. Future directions based on pathogenesis and risk. *Ann N Y Acad Sci* 1991;614:289-311.
 - 85 Waters D, Lam J, Theroux P. Newer concepts in the treatment of unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1991 Nov 4;68(12):34C-41C.
 - 86 Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. The RISC Group. *Lancet* 1990 Oct 6;336(8719):827-30.
 - 87 Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. 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 Aug 16;345(7):494-502.
 - 88 Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, 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 Aug 18;358(9281):527-33.
 - 89 Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, III, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002 Nov 20;288(19):2411-20.
 - 90 Muller I, Seyfarth M, Rudiger S, Wolf B, Pogatsa-Murray G, Schomig A, et al. Effect of a high loading dose of clopidogrel on platelet function in patients undergoing coronary stent placement. *Heart* 2001 Jan;85(1):92-3.
 - 91 von BN, Taubert D, Pogatsa-Murray G, Schomig E, Kastrati A, Schomig A. 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 Nov 8;112(19):2946-50.
 - 92 Patti G, Colonna G, Pasceri V, Pepe LL, Montinaro A, Di SG. 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 Apr 26;111(16):2099-106.
- 93 Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease, Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) study group. *Lancet* 1996 Mar 2;347(9001):561-8.
 - 94 Gurfinkel EP, Manos EJ, Mejail RI, Cerdá MA, Duronto EA, García CN, 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 Aug;26(2):313-8.
 - 95 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 Jun;35(7):1699-712.
 - 96 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 eptifibatide. *Circulation* 2003 Jan 21;107(2):238-44.
 - 97 Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, Cohen M, Grines CL, Goodman S, 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 Jul 7;292(1):45-54.
 - 98 Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V, Antman EM, Cohen M, Goodman SG, 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 Jul 7;292(1):89-96.
 - 99 Blazing MA, de Lemos JA, White HD, Fox KA, Verheugt FW, Ardissino D, 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 Jul 7;292(1):55-64.
 - 100 Cohen M, Theroux P, Borzak S, Frey MJ, White HD, Van MW, 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 Sep;144(3):470-7.
 - 101 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 Feb 6;353(9151):429-38.
 - 102 Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006 Apr 6;354(14):1464-76.
 - 103 Williams DO, Kirby MG, McPherson K, Phear DN. Anticoagulant treatment of unstable angina. *Br J Clin Pract* 1986 Mar;40(3):114-6.
 - 104 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 Feb;37(2):475-84.
 - 105 Hildebrandt PR, Gøtzsche CO. Akut koronar syndrom. Retningslinier for diagnostik og behandling. Klaringsrapport nr. 3. Ugeskr Læger 2001.
 - 106 Rasmussen LH, Husted SE, Clemmensen PM, Gotzsche CO, Helqvist S, Kristensen SD, et al. Kliniske studier med glycoprotein IIb/IIIa-receptor-antagonist [Clinical studies on glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonist]. *Ugeskr Læger* 2000 Oct 30;162(44):5944-7.
 - 107 Kastrati A, Mehili J, Neumann FJ, Dotzer F, ten BJ, Bollwein H, et al. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA* 2006 Apr 5;295(13):1531-8.
 - 108 Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. The PURSUIT Trial Investigators. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. *N Engl J Med* 1998 Aug 13;339(7):436-43.
 - 109 Simoons ML. The GUSTO IV-ACS Investigators. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: the GUSTO IV-ACS randomised trial. *Lancet* 2001 Jun 16;357(9272):1915-24.
 - 110 Simoons ML, Bobbink IW, Boland J, Gardien M, Klootwijk P, Lensing AW, 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 Jun 16;43(12):2183-90.
 - 111 Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, Feit F, Kleiman NS, Jackman JD, 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 Feb 19;289(7):853-63.
 - 112 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 Jan 4;361(9351):13-20.
 - 113 Andersen HR, Nielsen TT, Rasmussen K, Thuesen L, Kelbaek H, Thaysen P, et al. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003 Aug 21;349(8):733-42.
 - 114 Andersen HR, Nielsen TT, Vesterlund T, Grande P, Abildgaard U, Thaysen P, et al. Danish multicenter randomized study on fibrinolytic therapy versus acute coronary angioplasty in acute myocardial infarction: rationale and design of the DANish trial in Acute Myocardial Infarction-2 (DANAMI-2). *Am Heart J* 2003 Aug;146(2):234-41.
 - 115 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 Aug 13;2(8607):349-60.
 - 116 Silber S, Albertsson P, Aviles FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005 Apr;26(8):804-47.
 - 117 Taubert D, Kastrati A, Harlfinger S, Gorchakova O, Lazar A, von BN, et al. Pharmacokinetics of clopidogrel after administration of a high loading dose. *Thromb Haemostasis* 2004 Aug;92(2):311-6.
 - 118 Narins CR, Hillegeass WB, Jr., Nelson CL, Tchong JE, Harrington RA, Phillips HR, et al. Relation between activated clotting time during angioplasty and abrupt closure. *Circulation* 1996 Feb 15;93(4):667-71.
 - 119 Ferguson JJ, Dougherty KG, Gaos CM, Bush HS, Marsh KC, Leachman DR. Relation between procedural activated coagulation time and outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1994 Apr;23(5):1061-5.
 - 120 Chew DP, Bhatt DL, Lincoff AM, Moliterno DJ, Brener SJ, Wolski KE, et al. Defining the optimal activated clotting time during percutaneous coronary intervention: aggregate results from 6 randomized, controlled trials. *Circulation* 2001 Feb 20;103(7):961-6.
 - 121 Koch KT, Piek JJ, de Winter RJ, Mulder K, David GK, Lie KI. Early ambulation after coronary angioplasty and stenting with six French guiding catheters and low-dose heparin. *Am J Cardiol* 1997 Oct 15;80(8):1084-6.
 - 122 Boccara A, Benamer H, Juliard JM, Aubry P, Goy P, Himbert D, 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 Apr;18(4):631-5.
 - 123 Ellis SG, Roubin GS, Wilentz J, Douglas JS, Jr., King SB, III. Effect of 18- to 24-hour heparin administration for prevention of restenosis after uncomplicated coronary angioplasty. *Am Heart J* 1989 Apr;117(4):777-82.
 - 124 Friedman HZ, Cragg DR, Glazier SM, Gangadharan V, Marsalese DL, Schreiber TL, et al. Randomized prospective evaluation of prolonged versus abbreviated intravenous heparin therapy after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1994 Nov 1;24(5):1214-9.
 - 125 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 Dec;148(6):937-43.
 - 126 Israel DH, Fuster V, Ip JH, Chesebro JH. Antithrombotic therapy in acute myocardial infarction. *Thromb Haemorrh Disorders* 1991;4:33-41.
 - 127 Chesebro JH, Badimon L, Fuster V. New approaches to treatment of myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990 Feb 2;65(6):12C-9C.
 - 128 Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005 Mar 24;352(12):1179-89.
 - 129 Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *JAMA* 2005 Sep 14;294(10):1224-32.
 - 130 Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005 Nov 5;366(9497):1607-21.
 - 131 In-hospital mortality and clinical course of 20,891 patients with suspected acute myocardial infarction randomised between alteplase and streptokinase with or without heparin. The International Study Group. *Lancet* 1990 Jul 14;336(8707):71-5.
 - 132 ISIS-3: a randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41,299 cases of suspected acute myocardial infarction. ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1992 Mar 28;339(8796):753-70.
 - 133 An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The GUSTO investigators. *N Engl J Med* 1993 Sep 2;329(10):673-82.
 - 134 Intravenous NPA for the treatment of infarcting myocardium early; InTIME-II, a double-blind comparison of single-bolus lanoteplase vs accelerated alteplase for the treatment of patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000 Dec;21(24):2005-13.

- 135 The Assessment of the Safety and Efficacy of a new Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001 Aug 25;358(9282):605-13.
- 136 Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001 Aug 25;358(9282):605-13.
- 137 Wallentin L, Goldstein P, Armstrong PW, Granger CB, Adgey AA, Arntz HR, et al. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with the low-molecular-weight heparin enoxaparin or unfractionated heparin in the prehospital setting: the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 PLUS randomised trial in acute myocardial infarction. *Circulation* 2003 Jul 15;108(2):135-42.
- 138 Armstrong PW, Chang WC, Wallentin L, Goldstein P, Granger CB, Bogacherts K, et al. Efficacy and safety of unfractionated heparin versus enoxaparin: a pooled analysis of ASSENT-3 and -3 PLUS data. *CMAJ* 2006 May 9;174(10):1421-6.
- 139 Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, Murphy SA, Ruda M, Sadowski Z, et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006 Apr 6;354(14):1477-88.
- 140 Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA* 2006 Apr 5;295(13):1519-30.
- 141 Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002 Jan 12;324(7329):71-86.
- 142 Klimt CR, Knatterud GL, Stamler J, Meier P. Persantine-Aspirin Reinfarction Study. Part II. Secondary coronary prevention with persantine and aspirin. *J Am Coll Cardiol* 1986 Feb;7(2):251-69.
- 143 Patrono C, Roth GJ. Aspirin in ischemic cerebrovascular disease. How strong is the case for a different dosing regimen? *Stroke* 1996 Apr;27(4):756-60.
- 144 A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996 Nov 16;348(9038):1329-39.
- 145 Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006 Apr 20;354(16):1706-17.
- 146 Collaborative analysis of long-term anticoagulant administration after acute myocardial infarction. An international anticoagulant review group. *Lancet* 1970 Jan 31;1(7640):203-9.
- 147 Smith P, Arnesen H, Holme I. The effect of warfarin on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990 Jul 19;323(3):147-52.
- 148 Effect of long-term oral anticoagulant treatment on mortality and cardiovascular morbidity after myocardial infarction. Anticoagulants in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis (ASPECT) Research Group. *Lancet* 1994 Feb 26;343(8896):499-503.
- 149 A double-blind trial to assess long-term oral anticoagulant therapy in elderly patients after myocardial infarction. Report of the Sixty Plus Reinfarction Study Research Group. *Lancet* 1980 Nov 8;2(8202):989-94.
- 150 Meijer A, Verheugt FW, Werter CJ, Lie KI, van der Pol JM, van Eenige MJ. Aspirin versus coumadin in the prevention of reocclusion and recurrent ischemia after successful thrombolysis: a prospective placebo-controlled angiographic study. Results of the APRICOT Study. *Circulation* 1993 May;87(5):1524-30.
- 151 Schreiber TL, Miller DH, Silvani D, McNulty A, Zola BE. Superiority of warfarin over aspirin long term after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1990 Jun;119(6):1238-44.
- 152 Julian DG, Chamberlain DA, Pocock SJ. A comparison of aspirin and anticoagulation following thrombolysis for myocardial infarction (the AFTER study): a multicentre unblinded randomised clinical trial. *BMJ* 1996 Dec 7;313(7070):1429-31.
- 153 Anand SS, Yusuf S. Oral anticoagulant therapy in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *JAMA* 1999 Dec 1;282(21):2058-67.
- 154 Randomised double-blind trial of fixed low-dose warfarin with aspirin after myocardial infarction. Coumadin Aspirin Reinfarction Study (CARS) Investigators. *Lancet* 1997 Aug 9;350(9075):389-96.
- 155 Brouwer MA, van den Bergh PJ, Aengevaeren WR, Veen G, Luijten HE, Hertzberger DP, et al. Aspirin plus coumarin versus aspirin alone in the prevention of reocclusion after fibrinolysis for acute myocardial infarction: results of the Antithrombotics in the Prevention of Reocclusion In Coronary Thrombolysis (APRICOT)-2 Trial. *Circulation* 2002 Aug 6;106(6):659-65.
- 156 Brouwer MA, Verheugt FW. Oral anticoagulation for acute coronary syndromes. *Circulation* 2002 Mar 19;105(11):1270-4.
- 157 Left ventricular thrombosis and stroke following myocardial infarction. *Lancet* 1990 Mar 31;335(8692):759-60.
- 158 Egeblad H. Intracardiac thrombus-systemic arterial embolism. Contribution of echocardiography. *Acta Med Scand Suppl* 1988;730:1-112.
- 159 Motro M, Barbash GI, Hod H, Roth A, Kaplinsky E, Laniado S, 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 Jul;122(1 Pt 1):23-6.
- 160 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 Jul 22;2(8656):182-6.
- 161 Turpie AG, Robinson JG, Doyle DJ, Mulji AS, Mishkel GJ, Sealey BJ, 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 Feb 9;320(6):352-7.
- 162 Vaitkus PT, Barnathan ES. Embolic potential, prevention and management of mural thrombus complicating anterior myocardial infarction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 1993 Oct;22(4):1004-9.
- 163 Stratton JR, Resnick AD. Increased embolic risk in patients with left ventricular thrombi. *Circulation* 1987 May;75(5):1004-11.
- 164 Cregler LL. Antithrombotic therapy in left ventricular thrombosis and systemic embolism. *Am Heart J* 1992 Apr;123(4 Pt 2):1110-4.
- 165 Chung I, Lip GY. Antithrombotic therapy for congestive heart failure. *Int J Clin Pract* 2006 Jan;60(1):36-47.
- 166 SZEKELY P. SYSTEMIC EMBOLISM AND ANTICOAGULANT PROPHYLAXIS IN RHEUMATIC HEART DISEASE. *Br Med J* 1964 May 9;5392:1209-12.
- 167 Pengo V, Barbero F, Biasiolo A, Pegoraro C, Noventa F, Iliceto S. 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 Apr;89(4):760-4.
- 168 Perez-Gomez F, Salvador A, Zumalde J, Iriarte JA, Berjon J, Alegria E, 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 Apr;27(8):960-7.
- 169 Hirsh J, Fuster V. Guide to anticoagulant therapy. Part 2: Oral anticoagulants. American Heart Association. *Circulation* 1994 Mar;89(3):1469-80.
- 170 Wolf PA, Mitchell JB, Baker CS, Kannel WB, D'Agostino RB. Impact of atrial fibrillation on mortality, stroke, and medical costs. *Arch Intern Med* 1998 Feb 9;158(3):229-34.
- 171 Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998 Sep 8;98(10):946-52.
- 172 Choudhury A, Lip GY. Atrial fibrillation and the hypercoagulable state: from basic science to clinical practice. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003 Sep 20;33(5-6):282-9.
- 173 Godtfredsen J. Antitrombotisk behandling vid förmaksflimmer, klaffsjukdom och hjärtsvikt. Info från Läkermedelsverket. *Läkermedelsverket* 1999;66-73.
- 174 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 Jul 11;154(13):1449-57.
- 175 Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999 Oct 5;131(7):492-501.
- 176 van Walraven C, Hart RG, Singer DE, Laupacis A, Connolly S, Petersen P, et al. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *JAMA* 2002 Nov 20;288(19):2441-8.
- 177 Lip GY, Edwards SJ. Stroke prevention with aspirin, warfarin and ximelagatran in patients with non-valvular atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2006;118(3):321-33.
- 178 Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijns HJ, Frye RL, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to develop guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 2001 Oct;22(20):1852-923.
- 179 Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Go AS, Halperin JL, Manning WJ. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004 Sep;126(3 Suppl):429S-56S.
- 180 Behandling af atrieflimmer og atrieflagnen. *Cardiologisk Forum*; 2003.
- 181 Lip GY, Boos CJ. Antithrombotic treatment in atrial fibrillation. *Heart* 2006 Feb;92(2):155-61.
- 182 Nieuwlaar R, Capucci A, Lip GY, Olsson SB, Prins MH, Nieman FH, et al. Antithrombotic treatment in real-life atrial fibrillation patients: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2006 Dec;27(24):3018-26.
- 183 Sudlow M, Thomson R, Thwaites B, Rodgers H, Kenny RA. Prevalence of atrial fibrillation and eligibility for anticoagulants in the community. *Lancet* 1998 Oct 10;352(9135):1167-71.
- 184 Sixth ACCP consensus conference on antithrombotic therapy. *Chest* 2001;119(suppl):1S-370S.

- 185 Trombo-embolisk risiko ved atrieflimren - et vurderingsprogram [computer program]. NYCOMED Danmark; 2006.
- 186 van Walraven C, Hart RG, Wells GA, Petersen P, Koudstaal PJ, Gullov AL, et al. A clinical prediction rule to identify patients with atrial fibrillation and a low risk for stroke while taking aspirin. *Arch Intern Med* 2003 Apr 28;163(8):936-43.
- 187 Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002 Dec 5;347(23):1825-33.
- 188 Saour JN, Sieck JO, Mamo LA, Gallus AS. Trial of different intensities of anticoagulation in patients with prosthetic heart valves. *N Engl J Med* 1990 Feb 15;322(7):428-32.
- 189 Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, 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 Jun 10;367(9526):1903-12.
- 190 Njaastad AM, Abildgaard U, Lassen JF. Gains and losses of warfarin therapy as performed in an anticoagulation clinic. *J Intern Med* 2006 Mar;259(3):296-304.
- 191 Crijns HJ. Rate versus rhythm control in patients with atrial fibrillation: what the trials really say. *Drugs* 2005;65(12):1651-67.
- 192 Hylek EM, D'Antonio J, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Translating the results of randomized trials into clinical practice: the challenge of warfarin candidacy among hospitalized elderly patients with atrial fibrillation. *Stroke* 2006 Apr;37(4):1075-80.
- 193 Desbiens NA. Deciding on anticoagulating the oldest old with atrial fibrillation: insights from cost-effectiveness analysis. *J Am Geriatr Soc* 2002 May;50(5):863-9.
- 194 Thomson R, Parkin D, Eccles M, Sudlow M, Robinson A. Decision analysis and guidelines for anticoagulant therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation. *Lancet* 2000 Mar 18;355(9208):956-62.
- 195 DiMarco JP, Flaker G, Waldo AL, Corley SD, Greene HL, Safford RE, et al. Factors affecting bleeding risk during anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: observations from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Am Heart J* 2005 Apr;149(4):650-6.
- 196 Camm AJ. Atrial fibrillation: is there a role for low-molecular-weight heparin? *Clin Cardiol* 2001 Mar;24(3 Suppl):I15-I19.
- 197 Mayet J, More RS, Sutton GC. Anticoagulation for cardioversion of atrial arrhythmias. *Eur Heart J* 1998 Apr;19(4):548-52.
- 198 Mehta D, Baruch L. Thromboembolism following cardioversion of »common« atrial flutter. Risk factors and limitations of transesophageal echocardiography. *Chest* 1996 Oct;110(4):1001-3.
- 199 Seidl K, Hauer B, Schwick NG, Zellner D, Zahn R, Senges J. Risk of thromboembolic events in patients with atrial flutter. *Am J Cardiol* 1998 Sep 1;82(5):580-3.
- 200 Gohlke-Barwolf C, Acar J, Oakley C, Butchart E, Burckhardt D, Bodnar E, et al. Guidelines for prevention of thromboembolic events in valvular heart disease. Study Group of the Working Group on Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1995 Oct;16(10):1320-30.
- 201 Manning WJ, Silverman DI, Keighley CS, Oettgen P, Douglas PS. Transesophageal echocardiographically facilitated early cardioversion from atrial fibrillation using short-term anticoagulation: final results of a prospective 4.5-year study. *J Am Coll Cardiol* 1995 May;25(6):1354-61.
- 202 Kinch JW, Davidoff R. Prevention of embolic events after cardioversion of atrial fibrillation. Current and evolving strategies. *Arch Intern Med* 1995 Jul 10;155(13):1353-60.
- 203 Weigner MJ, Caulfield TA, Danias PG, Silverman DI, Manning WJ. Risk for clinical thromboembolism associated with conversion to sinus rhythm in patients with atrial fibrillation lasting less than 48 hours. *Ann Intern Med* 1997 Apr 15;126(8):615-20.
- 204 Van G, I, Crijns HJ, Tieleman RG, Bruggemann J, De Kam PJ, Gosselink AT, et al. Chronic atrial fibrillation. Success of serial cardioversion therapy and safety of oral anticoagulation. *Arch Intern Med* 1996 Dec 9;156(22):2585-92.
- 205 Chambers J. Is it safe to cardiovert atrial fibrillation without anticoagulation if the transesophageal echocardiogram is normal? *Int J Cardiol* 1998 Jan 31;63(2):107-9.
- 206 Kamp O, Verhorst PM, Welling RC, Visser CA. Importance of left atrial appendage flow as a predictor of thromboembolic events in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 1999 Jul;20(13):979-85.
- 207 Jaber WA, Prior DL, Thamilarasan M, Grimm RA, Thomas JD, Klein AL, et al. Efficacy of anticoagulation in resolving left atrial and left atrial appendage thrombi: A transesophageal echocardiographic study. *Am Heart J* 2000 Jul;140(1):150-6.
- 208 Klein AL, Grimm RA, Murray RD, Ipperson-Hansen C, Asinger RW, Black IW, et al. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001 May 10;344(19):1411-20.
- 209 Stellbrink C, Nixdorff U, Hofmann T, Lehmacher W, Daniel WG, Hanrath P, et al. Safety and efficacy of enoxaparin compared with unfractionated heparin and oral anticoagulants for prevention of thromboembolic complications in cardioversion of nonvalvular atrial fibrillation: the Anticoagulation in Cardioversion using Enoxaparin (ACE) trial. *Circulation* 2004 Mar 2;109(8):997-1003.
- 210 Berger M, Schweitzer P. Timing of thromboembolic events after electrical cardioversion of atrial fibrillation or flutter: a retrospective analysis. *Am J Cardiol* 1998 Dec 15;82(12):1545-7, A8.
- 211 Arnold AZ, Mick MJ, Mazurek RP, Loop FD, Trohman RG. Role of prophylactic anticoagulation for direct current cardioversion in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 1992 Mar 15;19(4):851-5.
- 212 Israel DH, Fuster V, Ip JH, Chesebro JH. Antithrombotic therapy in acute myocardial infarction. *Thromb Haemorrh Disorders* 1991;4:33-41.
- 213 Nielsen HK, Fasting H, Husted SE. Venøs tromboembolisme. »Kejserens nye klæder« eller den tavse fare. [Venous thromboembolism. »The emperor's new clothes« or a silent menace?]. *Nord Med* 1990;105(5):139-43.
- 214 Hull R, Delmore T, Genton E, Hirsh J, Gent M, Sackett D, et al. Warfarin sodium versus low-dose heparin in the long-term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med* 1979 Oct 18;301(16):855-8.
- 215 Lagerstedt CI, Olsson CG, Fagher BO, Öqvist BW, Albrechtsson U. Need for long-term anticoagulant treatment in symptomatic calf-vein thrombosis. *Lancet* 1985 Sep 7;2(8454):515-8.
- 216 Hull RD, Raskob GE, Hirsh J, Jay RM, Leclerc JR, Geerts WH, et al. Continuous intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous heparin in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1986 Oct 30;315(18):1109-14.
- 217 Hirsh J. Antithrombotic therapy in deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Am Heart J* 1992 Apr;123(4 Pt 2):1115-22.
- 218 Marder VJ, Bell WR, Victor J. Fibrinolytic therapy. The agents and their mode of actions. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW, editors. Hemostasis and Thrombosis. 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott Co; 1987. p. 1393-437.
- 219 Goldhaber SZ, Meyerovitz MF, Green D, Vogelzang RL, Citrin P, Heit J, et al. Randomized controlled trial of tissue plasminogen activator in proximal deep venous thrombosis. *Am J Med* 1990 Mar;88(3):235-40.
- 220 Kakkar VV, Lawrence D. Hemodynamic and clinical assessment after therapy for acute deep vein thrombosis. A prospective study. *Am J Surg* 1985 Oct 8;150(4A):54-63.
- 221 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 Mar;11(3):295-8.
- 222 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 Dec 6;2(8519):1293-6.
- 223 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 Jan 24;160(2):181-8.
- 224 Levine M, Gent M, Hirsh J, LeClerc J, Anderson D, Weitz 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 Mar 14;334(11):677-81.
- 225 Koopman MM, Prandoni P, Piovello F, Ockelford PA, Brandjes DP, van der MJ, 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 Mar 14;334(11):682-7.
- 226 Low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. The Columbus Investigators. *N Engl J Med* 1997 Sep 4;337(10):657-62.
- 227 Brandjes DP, Buller HR, Heijboer H, Huisman MV, de RM, Jagt H, et al. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet* 1997 Mar 15;349(9054):759-62.
- 228 Ginsberg JS, Hirsh J, Julian J, Vander LM, Magier D, MacKinnon B, et al. Prevention and treatment of postphlebotic syndrome: results of a 3-part study. *Arch Intern Med* 2001 Sep 24;161(17):2105-9.
- 229 Prandoni P, Frulla M, Mosena L, Sartor D, Marchiori A, Bernardi E, 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.
- 230 Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000 Aug;21(16):1301-36.
- 231 Nielsen HK, Bechgaard P, Nielsen PF, Gedde E, Husted SE. Fatal lungeemboli på medicinsk afdeling. [Fatal pulmonary embolism in a medical department. Clinic-pathological correlations and therapeutic deliberations]. *Ugeskr Læger* 1981 Jul 27;143(31):1956-60.
- 232 Carson JL, Kelley MA, Duff A, Weg JC, Fulkerson WJ, Palevsky HI, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992 May 7;326(19):1240-5.

- 233 Goodall RJ, Greenfield LJ. Clinical correlations in the diagnosis of pulmonary embolism. *Ann Surg* 1980 Feb;191(2):219-23.
- 234 Lungeemboli. Klaringsrapport fra en arbejdsgruppe nedsat af Dansk Cardiologisk Selskab, Dansk Thoraxkirurgisk Selskab, Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase. *Cardiologisk Forum* 2004;(supplement).
- 235 Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). The PIOPED Investigators. *JAMA* 1990 May 23;263(20):2753-9.
- 236 BARRITT DW, JORDAN SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled trial. *Lancet* 1960 Jun 18;1:1309-12.
- 237 Management of venous thromboembolism (editorial). *Lancet* 1988 Feb 6;1(8580):275-7.
- 238 Simonneau G, Sors H, Charbonnier B, Page Y, Laaban JP, Azarian R, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. The THESEE Study Group. *Tinzaparine ou Heparine Standard: Evaluations dans l'Embolie Pulmonaire*. *N Engl J Med* 1997 Sep 4;337(10):663-9.
- 239 Goldhaber SZ. Contemporary pulmonary embolism thrombolysis. *Chest* 1995 Jan;107(1 Suppl):455-515.
- 240 Anderson DR, Levine MN. Thrombolytic therapy for the treatment of acute pulmonary embolism. *CMAJ* 1992 Apr 15;146(8):1317-24.
- 241 Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2002 Oct 10;347(15):1143-50.
- 242 Sasahara AA, Sharma GV, Tow DE, McIntyre KM, Parisi AF, Cella G. Clinical use of thrombolytic agents in venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 1982 Apr;142(4):684-8.
- 243 Sharma GV, Folland ED, McIntyre KM, Sasahara AA. Long-term benefit of thrombolytic therapy in patients with pulmonary embolism. *Vasc Med* 2000;5(2):91-5.
- 244 Hull R, Delmore T, Carter C, Hirsh J, Genton E, Gent M, et al. Adjusted subcutaneous heparin versus warfarin sodium in the long-term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med* 1982 Jan 28;306(4):189-94.
- 245 Hull R, Hirsh J, Jay R, Carter C, England C, Gent M, et al. Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1982 Dec 30;307(27):1676-81.
- 246 Optimum duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. Research Committee of the British Thoracic Society. *Lancet* 1992 Oct 10;340(8824):873-6.
- 247 Levine MN, Hirsh J, Gent M, Turpie AG, Weitz J, Ginsberg J, 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 Aug;74(2):606-11.
- 248 Buller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM, Prins MH, Raskob GE. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004 Sep;126(3 Suppl):401S-28S.
- 249 Hirsh J, Hoak J. Management of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. A statement for healthcare professionals. Council on Thrombosis (in consultation with the Council on Cardiovascular Radiology), American Heart Association. *Circulation* 1996 Jun 15;93(12):2212-45.
- 250 Palareti G, Legnani C, Cosmi B, Guazzaloca G, Pancani C, Coccheri S. Risk of venous thromboembolism recurrence: high negative predictive value of D-dimer performed after oral anticoagulation is stopped. *Thromb Haemost* 2002 Jan;87(1):7-12.
- 251 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 Nov;94(5):969-74.
- 252 Palareti G, Legnani C, Cosmi B, Valdre L, Lunghi B, Bernardi F, 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 Jul 22;108(3):313-8.
- 253 Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Brusi C, Iorio A, et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med* 2006 Oct 26;355(17):1780-9.
- 254 Shrivastava S, Ridker PM, Glynn RJ, Goldhaber SZ, Moll S, Bounameaux H, et al. D-dimer, factor VIII coagulant activity, low-intensity warfarin and the risk of recurrent venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2006 Jun;4(6):1208-14.
- 255 Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, Bernardi E, Marchiori A, Bagatella P, et al. Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2002 Dec 17;137(12):955-60.
- 256 Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, Rosenberg Y, Eby CS, Deitcher SR, et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003 Apr 10;348(15):1425-34.
- 257 Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Julian JA, 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 Aug 14;349(7):631-9.
- 258 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 Sep;126(3 Suppl):287S-310S.
- 259 Schulman S, Granqvist S, Holmstrom M, Carlsson A, Lindmarker P, Nicol P, 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 Feb 6;336(6):393-8.
- 260 Huisman MV, ten Cate JW, Buller HR. Oral anticoagulants after calf-vein thrombosis. *Lancet* 1985 Nov 2;2(8462):1011.
- 261 Nielsen HK, Husted SE, Krusell LR, Fasting H, Charles P, Hansen HH, et al. Anticoagulant therapy in deep venous thrombosis. A randomized controlled study. *Thromb Res* 1994 Feb 15;73(3-4):215-26.
- 262 Ginsberg JS, Greer I, Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 2001 Jan;119(1 Suppl):122S-31S.
- 263 Schafer AL. The hypercoagulable states. *Ann Intern Med* 1985 Jun;102(6):814-28.
- 264 Laurent P, Dussarat GV, Bonal J, Jegu C, Talard P, Bouchiat C, et al. Low molecular weight heparins: a guide to their optimum use in pregnancy. *Drugs* 2002;62(3):463-77.
- 265 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 Oct;92(4):747-51.
- 266 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 Jul 15;106(2):401-7.
- 267 Elkayam U. Pregnancy through a prosthetic heart valve. *J Am Coll Cardiol* 1999 May;33(6):1642-5.
- 268 Oakley CM. Anticoagulation during pregnancy. In: Butchart EG, Bodnar E, editors. *Thrombosis, embolism and bleeding*. London: ICR Publishers; 1992. p. 339-45.
- 269 Bonow RO, Carabello B, de LA, Jr., Edmunds LH, Jr., Fedderly BJ, Freed MD, 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 Nov 3;98(18):1949-84.
- 270 Sbarouni E, Oakley CM. Outcome of pregnancy in women with valve prostheses. *Br Heart J* 1994 Feb;71(2):196-201.
- 271 Vitale N, De FM, De Santo LS, Pollice A, Tedesco N, Cotrufo M. Dose-dependent fetal complications of warfarin in pregnant women with mechanical heart valves. *J Am Coll Cardiol* 1999 May;33(6):1637-41.
- 272 Meschengieser SS, Fondevila CG, Santarelli MT, Lazzari MA. Anticoagulation in pregnant women with mechanical heart valve prostheses. *Heart* 1999 Jul;82(1):23-6.
- 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 Jan 24;160(2):191-6.
- 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 Apr;168(4):1265-70.
- 275 Montalescot G, Polle V, Collet JP, Leprince P, Bellanger A, Gandjbakhch I, et al. Low molecular weight heparin after mechanical heart valve replacement. *Circulation* 2000 Mar 14;101(10):1083-6.
- 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. Palma de Mallorca.; 2000.
- 277 Levine HJ, Pauker SG, Salzman EW, Eckman MH. Antithrombotic therapy in valvular heart disease. *Chest* 1992 Oct;102(4 Suppl):434S-44S.
- 278 Stein PD, Dalen JE, Goldman S, Theroux P. Antithrombotic therapy in patients with saphenous vein and internal mammary artery bypass grafts. *Chest* 2001 Jan;119(1 Suppl):278S-82S.
- 279 van der MJ, Brutel de la RA, van Gilst WH, Hillege HL, Pfisterer M, Kootstra GJ, 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 Nov 1;24(5):1181-8.
- 280 van der MJ, Hillege HL, Kootstra GJ, Ascoop CA, Mulder BJ, Pfisterer M, 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 Jul 31;342(8866):257-64.
- 281 Goldman S, Copeland J, Moritz T, Henderson W, Zadina K, Ovitt T, et al. Long-term graft patency (3 years) after coronary artery surgery. Effects of aspirin: results of a VA Cooperative study. *Circulation* 1994 Mar;89(3):1138-43.
- 282 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 Nov;94(5):773-83.
- 283 Kallis P, Tooze JA, Talbot S, Cowans D, Bevan DH, Treasure T. Pre-operative aspirin decreases platelet aggregation and increases post-operative blood loss--a prospective, randomised, placebo controlled, double-blind clinical trial in 100 patients with chronic stable angina. *Eur J Cardiothorac Surg* 1994;8(8):404-9.
 - 284 Vuylsteke A, Oduro A, Cardan E, Latimer RD. Effect of aspirin in coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997 Dec;11(7):831-4.
 - 285 Matsuzaki K, Okabe H, Kajihara N, Haraguchi N, Nagano I, Tatewaki H, et al. [A prospective study on the timing of discontinuation of aspirin before coronary artery bypass grafting]. *Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi* 1997 Oct;45(10):1710-4.
 - 286 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 Aug 28;354(9180):708-15.
 - 287 Gavaghan TP, Gebbs V, Baron DW. Immediate postoperative aspirin improves vein graft patency early and late after coronary artery bypass graft surgery. A placebo-controlled, randomized study. *Circulation* 1991 May;83(5):1526-33.
 - 288 Bhatt DL, Chew DP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ. Superiority of clopidogrel versus aspirin in patients with prior cardiac surgery. *Circulation* 2001 Jan 23;103(3):363-8.
 - 289 Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001 Aug 16;345(7):494-502.
 - 290 Stein PD, Alpert JS, Bussey HI, Dalen JE, Turpie AG. Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves. *Chest* 2001 Jan;119(1 Suppl):220S-7S.
 - 291 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 Apr 5;155(14):1050-3.
 - 292 Hartz RS, LoCicero J, III, Kucich V, DeBoer A, O'Mara S, Meyers SN, et al. Comparative study of warfarin versus antiplatelet therapy in patients with a St. Jude Medical valve in the aortic position. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986 Oct;92(4):684-90.
 - 293 Ribeiro PA, Al ZM, Idris M, Al KS, Davies G, Mashat E, et al. Antiplatelet drugs and the incidence of thromboembolic complications of the St. Jude Medical aortic prosthesis in patients with rheumatic heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986 Jan;91(1):92-8.
 - 294 LeBlanc JG, Sett SS, Vince DJ. Antiplatelet therapy in children with left-sided mechanical prostheses. *Eur J Cardiothorac Surg* 1993;7(4):211-5.
 - 295 Bradley SM, Sade RM, Crawford FA, Jr., Stroud MR. Anticoagulation in children with mechanical valve prostheses. *Ann Thorac Surg* 1997 Jul;64(1):30-4.
 - 296 Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, van der Meer FJ, Vandenbroucke JP, Briet E. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 1995 Jul 6;333(1):11-7.
 - 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 Apr;107(4):1136-45.
 - 298 Turpie AG, Gent M, Laupacis A, Latour Y, Gunstensen J, Basile F, et al. A comparison of aspirin with placebo in patients treated with warfarin after heart-valve replacement. *N Engl J Med* 1993 Aug 19;329(8):524-9.
 - 299 Laffort P, Roudaut R, Roques X, Lafitte S, Deville C, Bonnet J, 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 Mar 1;35(3):739-46.
 - 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 Mar 1;23(3):672-7.
 - 301 Meschengieser SS, Fondevila CG, Frontroth 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 May;113(5):910-6.
 - 302 Yamak B, Iscan Z, Mavitas B, Ulus AT, Katircioglu SF, Tasdemir O, et al. Low-dose oral anticoagulation and antiplatelet therapy with St. Jude Medical heart valve prosthesis. *J Heart Valve Dis* 1999 Nov;8(6):665-73.
 - 303 Katircioglu SF, Yamak B, Ulus AT, Tasdemir O, Bayazit K. Mitral valve replacement with St. Jude Medical prosthesis and low-dose anticoagulation in patients aged over 50 years. *J Heart Valve Dis* 1998 Jul;7(4):455-9.
 - 304 Heras M, Chesebro JH, Fuster V, Penny WJ, Grill DE, Bailey KR, et al. High risk of thromboemboli early after bioprosthetic cardiac valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 1995 Apr;25(5):1111-9.
 - 305 Hørringsrapport. Infektias endokardit. Diagnose og behandling. s.l.: Dansk Cardiologisk Selskab; 2006.
 - 306 Dunn AS, Turpie AG. Perioperative management of patients receiving oral anticoagulants: a systematic review. *Arch Intern Med* 2003 Apr 28;163(8):901-8.
 - 307 Loeliger EA, Broekmans AW. Optimal therapeutic anticoagulation. *Haemostasis* 1985;15(4):283-92.
 - 308 Douketis JD, Johnson JA, Turpie AG. Low-molecular-weight heparin as bridging anticoagulation during interruption of warfarin: assessment of a standardized periprocedural anticoagulation regimen. *Arch Intern Med* 2004 Jun 28;164(12):1319-26.
 - 309 Kovacs MJ, Kearon C, Rodger M, Anderson DR, Turpie AG, Bates SM, et al. Single-arm study of bridging therapy with low-molecular-weight heparin for patients at risk of arterial embolism who require temporary interruption of warfarin. *Circulation* 2004 Sep 21;110(12):1658-63.
 - 310 Wahl MJ. Dental surgery in anticoagulated patients. *Arch Intern Med* 1998 Aug 10;158(15):1610-6.
 - 311 Sindet-Pedersen S, Ramstrom G, Bernvil S, Blomback M. Hemostatic effect of tranexamic acid mouthwash in anticoagulant-treated patients undergoing oral surgery. *N Engl J Med* 1989 Mar 30;320(13):840-3.
 - 312 Souto JC, Oliver A, Zuazu-Jausoro I, Vives A, Fontcuberta J. Oral surgery in anticoagulated patients without reducing the dose of oral anticoagulant: a prospective randomized study. *J Oral Maxillofac Surg* 1996 Jan;54(1):27-32.
 - 313 Kearon C, Hirsh J. Management of anticoagulation before and after elective surgery. *N Engl J Med* 1997 May 22;336(21):1506-11.
 - 314 Harrison L, Johnston M, Massicotte MP, Crowther M, Moffat K, Hirsh J. Comparison of 5-mg and 10-mg loading doses in initiation of warfarin therapy. *Ann Intern Med* 1997 Jan 15;126(2):133-6.
 - 315 Crowther MA, Ginsberg JB, Kearon C, Harrison L, Johnson J, Massicotte MP, et al. A randomized trial comparing 5-mg and 10-mg warfarin loading doses. *Arch Intern Med* 1999 Jan 11;159(1):46-8.
 - 316 Harrington DJ, Underwood S, Morse C, Shearer MJ, Tuddenham EG, Mumford AD. Pharmacodynamic resistance to warfarin associated with a Val66Met substitution in vitamin K epoxide reductase complex subunit 1. *Thromb Haemost* 2005 Jan;93(1):23-6.
 - 317 Alving BM, Strickler MP, Knight RD, Barr CF, Berenberg JL, Peck CC. Hereditary warfarin resistance. Investigation of a rare phenomenon. *Arch Intern Med* 1985 Mar;145(3):499-501.
 - 318 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 Aug;41(8 Pt 1):1171-6.
 - 319 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 Mar;41(3):444-7.
 - 320 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 Nov;43(11):2175-82.
 - 321 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 Jul 12;153(13):1557-62.
 - 322 Azar AJ, Cannegieter SC, Deckers JW, Briet E, van Bergen PF, Jonker JJ, et al. Optimal intensity of oral anticoagulant therapy after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1996 May;27(6):1349-55.
 - 323 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 Jul 6;333(1):5-10.
 - 324 Holm T, Lassen JF, Husted SE, Heickendorff L. The quality of routine oral anticoagulant therapy in a large geographical area. A survey of 310,300 inhabitants. *Dan Med Bull* 2002 Aug;49(3):252-5.
 - 325 Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med* 2005 May 23;165(10):1095-106.
 - 326 Norred CL, Brinker F. Potential coagulation effects of preoperative complementary and alternative medicines. *Altern Ther Health Med* 2001 Nov;7(6):58-67.
 - 327 Heck AM, DeWitt BA, Lukes AL. Potential interactions between alternative therapies and warfarin. *Am J Health Syst Pharm* 2000 Jul 1;57(13):1221-7.
 - 328 Samuels N. Herbal remedies and anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 2005 Jan;93(1):3-7.
 - 329 Sorano GG, Biondi G, Conti M, Mameli G, Licheri D, Marongiu F. Controlled vitamin K content diet for improving the management of poorly controlled anticoagulated patients: a clinical practice proposal. *Haemostasis* 1993 Mar;23(2):77-82.
 - 330 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 May 15;116(10):651-6.
 - 331 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 Mar;81(3):396-9.

- 332 Pedersen FM, Hamberg O, Hess K, Ovesen L. The effect of dietary vitamin K on warfarin-induced anticoagulation. *J Intern Med* 1991 Jun;229(6):517-20.
- 333 O'Reilly RA, Pool JG, Aggeler PM. Hereditary resistance to coumarin anticoagulant drugs in man and rat. *Ann N Y Acad Sci* 1968 Jul 31;151(2):913-31.
- 334 Hallak HO, Wedlund PJ, Modi MW, Patel IH, Lewis GL, Woodruff B, et al. High clearance of (S)-warfarin in a warfarin-resistant subject. *Br J Clin Pharmacol* 1993 Mar;35(3):327-30.
- 335 Rost S, Fregin A, Ivaskevicius V, Conzelmann E, Hortnagel K, Pelz HJ, et al. Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2. *Nature* 2004 Feb 5;427(6974):537-41.
- 336 Levine MN, Raskob G, Landefeld S, Kearon C. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 2001 Jan;119(1 Suppl):108S-21S.
- 337 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 Apr;7(2):157-63.
- 338 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 Aug 22;335(8):540-6.
- 339 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 Aug;105(2):91-9.
- 340 Wells PS, Forgie MA, Simms M, Greene A, Touchie D, Lewis G, 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 Apr 28;163(8):917-20.
- 341 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(5):441-8.
- 342 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 Mar;33(2):64-7.
- 343 Chong BH. Heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2003 Jul;1(7):1471-8.
- 344 Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: pathogenesis and management. *Br J Haematol* 2003 May;121(4):535-55.
- 345 Aster RH. Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *N Engl J Med* 1995 May 18;332(20):1374-6.
- 346 Hirsh J, Raschke R, Warkentin TE, Dalen JE, Deykin D, Poller L. Heparin: mechanism of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 1995 Oct;108(4 Suppl):258S-75S.
- 347 Meade TW. Aspirin, myocardial infarction, and gastrointestinal bleeding. *Lancet* 1999 Feb 20;353(9153):676.
- 348 Kelly JP, Kaufman DW, Jurgelson JM, Sheehan J, Koff RS, Shapiro S. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. *Lancet* 1996 Nov 23;348(9039):1413-6.
- 349 Sorensen HT, Mellemejaer L, Blot WJ, Nielsen GL, Steffensen FH, McLaughlin JK, et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with use of low-dose aspirin. *Am J Gastroenterol* 2000 Sep;95(9):2218-24.
- 350 Hallas J, Dall M, Andries A, Andersen BS, Aalykke C, Hansen JM, et al. Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ* 2006 Oct 7;333(7571):726.
- 351 Cleland JG, Alamgir F. Aspirin, myocardial infarction, and gastrointestinal bleeding. *Lancet* 1999 Feb 20;353(9153):676.
- 352 Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001 Jun 13;285(22):2864-70.
- 353 Wang TJ, Massaro JM, Levy D, Vasan RS, Wolf PA, D'Agostino RB, 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 Aug 27;290(8):1049-56.
- 354 Truelsen T, Prescott E, Gronbaek M, Schnohr P, Boysen G. Trends in stroke incidence. The Copenhagen City Heart Study. *Stroke* 1997 Oct;28(10):1903-7.
- 355 Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Borowsky LH, Henault LE, Chang Y, et al. Implications of stroke risk criteria on the anticoagulation decision in nonvalvular atrial fibrillation: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) study. *Circulation* 2000 Jul 4;102(1):11-3.
- 356 Kalra L, Perez I, Melbourn A. Risk assessment and anticoagulation for primary stroke prevention in atrial fibrillation. *Stroke* 1999 Jun;30(6):1218-22.
- 357 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 Oct 1;94(7):889-94.
- 358 Frost L, Engholm G, Johnsen S, Moller H, Husted S. Incident stroke after discharge from the hospital with a diagnosis of atrial fibrillation. *Am J Med* 2000 Jan;108(1):36-40.
- 359 Gage BF, van WC, Pearce L, Hart RG, Koudstaal PJ, Boode BS, et al. Selecting patients with atrial fibrillation for anticoagulation: stroke risk stratification in patients taking aspirin. *Circulation* 2004 Oct 19;110(16):2287-92.
- 360 Kalra L, Yu G, Perez I, Lakhani A, Donaldson N. Prospective cohort study to determine if trial efficacy of anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation translates into clinical effectiveness. *BMJ* 2000 May 6;320(7244):1236-9.
- 361 DeWilde S, Carey IM, Emmas C, Richards N, Cook DG. Trends in the prevalence of diagnosed atrial fibrillation, its treatment with anticoagulation and predictors of such treatment in UK primary care. *Heart* 2006 Aug;92(8):1064-70.
- 362 Friberg J, Gislason GH, Gadsboll N, Rasmussen JN, Rasmussen S, Abildstrom SZ, et al. Temporal trends in the prescription of vitamin K antagonists in patients with atrial fibrillation. *J Intern Med* 2006 Feb;259(2):173-8.
- 363 Sarawate C, Sikirica MV, Willey VJ, Bullano MF, Hauch O. Monitoring anticoagulation in atrial fibrillation. *J Thromb Thrombolysis* 2006 Apr;21(2):191-8.
- 364 Currie CJ, McEwan P, Emmas C, Morgan CL, Peters JR. Anticoagulation in patients with non-valvular atrial fibrillation: an evaluation of stability and early factors that predict longer-term stability on warfarin in a large UK population. *Curr Med Res Opin* 2005 Dec;21(12):1905-13.
- 365 Reynolds MR, Shah J, Essebag V, Olshansky B, Friedman PA, Hadjis T, et al. Patterns and predictors of warfarin use in patients with new-onset atrial fibrillation from the FRACTAL Registry. *Am J Cardiol* 2006 Feb 15;97(4):538-43.
- 366 Bungard TJ, Ghali WA, Teo KK, McAlister FA, Tsuyuki RT. Why do patients with atrial fibrillation not receive warfarin? *Arch Intern Med* 2000 Jan 10;160(1):41-6.
- 367 Bungard TJ, Ghali WA, McAlister FA, Buchan AM, Cave AJ, Hamilton PG, et al. The relative importance of barriers to the prescription of warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Can J Cardiol* 2003 Mar 15;19(3):280-4.
- 368 Choudhry NK, Anderson GM, Laupacis A, Ross-Degnan D, Normand SL, Soumerai SB. Impact of adverse events on prescribing warfarin in patients with atrial fibrillation: matched pair analysis. *BMJ* 2006 Jan 21;332(7534):141-5.
- 369 Gattellari M, Worthington JM, Zwar NA, Middleton S. Barriers to using warfarin in non-valvular atrial fibrillation. *BMJ* 2006 Feb 4;332(7536):303-4.
- 370 Gage BF, Birman-Deych E, Kerzner R, Radford MJ, Nilasena DS, Rich MW. Incidence of intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation who are prone to fall. *Am J Med* 2005 Jun;118(6):612-7.
- 371 Rockson SG, Albers GW. Comparing the guidelines: anticoagulation therapy to optimize stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004 Mar 17;43(6):929-35.
- 372 Howitt A, Armstrong D. Implementing evidence based medicine in general practice: audit and qualitative study of antithrombotic treatment for atrial fibrillation. *BMJ* 1999 May 15;318(7194):1324-7.
- 373 Protheroe J, Fahey T, Montgomery AA, Peters TJ. The impact of patients' preferences on the treatment of atrial fibrillation: observational study of patient based decision analysis. *BMJ* 2000 May 20;320(7246):1380-4.
- 374 Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, 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 May 9;285(18):2370-5.
- 375 Miller P, Drummond MF, Langkilde LK, McMurray J. Economic factors associated with antithrombotic treatments for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2005;7 (supplement C):41-54.
- 376 Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003 Sep 11;349(11):1019-26.
- 377 Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet* 1996 Sep 7; 348 (9028):633-8.

Afsender:
Dansk Cardiologisk Selskab
Hauser Plads 10
1127 K

Returneres ved varig adresseændring

