



Antitrombotisk behandling ved kardiovaskulære sygdomme

*En rapport udarbejdet af en arbejdsgruppe
under Dansk Cardiologisk Selskab og
Dansk Selskab for Klinisk Kemi*

Ad hoc-redaktion:

John Godtfredsen,
Mogens Sandbjerg Hansen,
Steen Elkjær Husted,
Erik Hjelms &
Jørgen Jespersen

INDHOLDSFORTEGNELSE

- 1. INDLEDNING 2
 - 1.1 Kommissorium og arbejdsgruppens sammensætning 2
 - 1.2 Baggrund for rapporten 2
 - 2. FORKORTELSER 2
 - 3. GENERELT OM ANTITROMBOTISK BEHANDLING 3
 - 3.1 Patofysiologiske mekanismer ved trombedannelse 3
 - 3.2 Antitrombotisk behandling som profylakse ved kardiovaskulære lidelser 3
 - 3.3 Dokumentationsniveauer for antitrombotisk behandling 3
 - 3.4 Kontraindikationer for antitrombotisk behandling 4
 - 3.4.1 Vitamin-K-antagonister 4
 - 3.4.2 Hepariner 4
 - 3.4.3 Trombocytfunctions hæmmere 4
 - 3.5 Behandlingskontrol og kvalitetssikring 4
 - 3.5.1 Vitamin-K-antagonister 5
 - 3.5.2 Hepariner 5
 - 3.5.3 Trombocytfunctions hæmmere 5
 - 3.6 Risikostratificering af tromboselidelser 5
 - 3.7 Behandlingsniveauer udtrykt i *International Normalized Ratio* (INR) 5
 - 4. VIRKNINGSMEKANISMER FOR ANTITROMBOTISKE LÆGEMIDLER 6
 - 4.1 Vitamin-K-antagonister 6
 - 4.2 Hepariner 6
 - 4.3 Trombocytfunctions hæmmere 7
 - 4.4 Nye antitrombotiske stoffer 7
 - 4.5 Kombinationsbehandling 7
 - 5. LABORATORIEKONTROL AF ANTITROMBOTISK BEHANDLING 8
 - 5.1 Vitamin-K-antagonister (INR) 8
 - 5.1.1 Standardisering af laboratoriekontrollen 8
 - 5.1.2 International Normalized Ratio (INR) 8
 - 5.1.3 Standardisering af INR i Danmark 8
 - 5.1.4 Praktisk klinisk anvendelse af INR 8
 - 5.2 Hepariner 9
 - 5.2.1 Profylaktisk heparinbehandling 9
 - 5.2.2 Heparinbehandling af tromboembolisk sygdom 9
 - 5.3 Trombocytfunctions hæmmere 9
 - 6. ANTITROMBOTISK BEHANDLING VED KARDIOVASKULÆRE SYGDOMME 9
 - 6.1 Iskæmisk hjertesygdom 9
 - 6.1.1 Primær prævention hos raske 9
 - 6.1.2 Stabil angina pectoris 9
 - 6.1.3 Ustabil angina pectoris og ikke-Q tak-AMI 9
 - 6.1.3.1 Acetylsalicylsyre 10
 - 6.1.3.2 Hepariner 10
 - 6.1.4 Akut myokardieinfarkt 10
 - 6.1.4.1 Retrombose 10
 - 6.1.4.1.1 Acetylsalicylsyre 10
 - 6.1.4.1.2 Hepariner 11
 - 6.1.4.2 Sekundær profylakse efter AMI 11
 - 6.1.4.2.1 Acetylsalicylsyre 11
 - 6.1.4.2.2 Vitamin-K-antagonister 11
 - 6.1.4.3 Intrakavitær trombose og systemisk embolisering 12
 - 6.1.4.4 Kombinationsbehandling med acetylsalicylsyre og vitamin-K-antagonist ved AMI 12
 - 6.2 Kardiomyopati 12
 - 6.3 Perkutan transluminal koronarangioplastik 12
 - 6.4 Reumatisk hjertelidelse og mitralprolaps 13
 - 6.5 Atrieflimren 13
 - 6.5.1 Kronisk, ikkevalvulær atrieflimren 13
 - 6.5.2 Paroksyttisk atrieflimren 13
 - 6.5.3 »Lone« atrieflimren 14
 - 6.5.4 Elektiv konvertering af atrieflimren medikamentelt eller med DC-stød 14
 - 6.6 Venøs tromboemboli, profylakse og behandling 14
 - 6.6.1 Primær profylakse ved akut myokardieinfarkt 14
 - 6.6.2 Manifest venøs tromboemboli inklusiv lungeemboli 14
 - 6.6.3 Sekundær profylakse 15
 - 6.7 Antitrombotisk behandling under graviditet 16
 - 6.8 Antitrombotisk profylakse ved og efter hjertekirurgi 16
 - 6.8.1 Revaskularisering af myokardiet 17
 - 6.8.1.1 Rekommandationer 17
 - 6.8.2 Operationer for klapp lidelser 17
 - 6.8.2.1 Mekaniske klappproteser 17
 - 6.8.2.2 Biologiske klappproteser 18
 - 6.8.2.3 Klappplastikker 18
 - 6.8.2.4 Brug af heparin postoperativt 18
 - 6.8.2.5 Rekommandationer 18
7. INVASIVE PROCEDURER UNDER ANTITROMBOTISK BEHANDLING 18
 - 7.1 Vitamin-K-antagonister 18
 - 7.2 Acetylsalicylsyre 19
8. KOMPLIKATIONER TIL ANTITROMBOTISK BEHANDLING 19
 - 8.1 Vitamin-K-antagonister 19
 - 8.2 Hepariner 19
 - 8.3 Trombocytfunctions hæmmere 19
9. RESUMÉ 20
10. LITTERATUR 21
11. DOKUMENTATIONSSKEMAER 26

1. INDLEDNING

1.1 KOMMISSORIUM OG ARBEJDSGRUPPENS SAMMENSÆTNING

Dansk Cardiologisk Selskab (DCS) og Dansk Selskab for Klinisk Kemi (DSKK) nedsatte i 1992 en arbejdsgruppe med følgende kommissorium: »Fastlæggelse af retningslinjer for antikoagulationsbehandling og trombo-cytaggregationshæmmende behandling for de hjertesygdomme, hvor denne terapi er indiceret.« Arbejdsgruppen udarbejdede en rekommandation, som blev præsenteret og udsendt i efteråret 1993. I 1995 besluttede begge videnskabelige selskaber, at arbejdsgruppen fik permanent status med henblik på løbende opdatering af rapporten.

Arbejdsgruppen har bestået af *John Godtfredsen, Erik Hjelm* og *Steen E. Husted* fra DCS og *Mogens Sandbjerg Hansen* og *Jørgen Jespersen* fra DSJK.

1.2 BAGGRUND FOR RAPPORTEN

Baggrunden for på nuværende tidspunkt at revidere de danske rekommandationer for antitrombotisk behandling ved kardiovaskulære sygdomme er dels de videnskabelige resultater på området, dels en erkendelse af at mange patienter i den daglige kardiovaskulære klinik berøres af netop denne problemkreds. Samtidig er det arbejdsgruppens opfattelse, at patofysiologiske mekanismer inden for blodets koagulation og trombedannelse på lige fod med andre etablerede risikoindeksorer for kardiovaskulær morbiditet og mortalitet principielt er tilgængelige for indgreb i behandlingsmæssig og profylaktisk øjemed.

Første udgave af nærværende rapport (oktober 1993) fik en efter vores erfaringer god modtagelse og udbredt anvendelse i klinikken. Dette kan have medvirket til en tiltrængt generel kvalitetsforbedring af antikoagulationsbehandling i Danmark (1).

En nordisk rapport fra Dansk Sygehus Institut og NEMT (2) i 1994 viste da også, at kvalitetssikringen for antikoagulationsbehandling i de nordiske lande kunne forbedres på flere punkter, som det vil fremgå af nærværende revision.

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

- trombolysse ved akut myokardieinfarkt
- kirurgisk antitrombotisk profylakse ved ikkekardial kirurgi
- antitrombotisk behandling ved perifere arterielidelser
- antitrombotisk behandling ved neurologiske lidelser
- primær antitrombotisk profylakse mod kardiovaskulære sygdomme (se dog afsnit 6.1.1).

En meget central reference er Fourth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy (3).

2. FORKORTELSER

ACCP	American College of Chest Physicians
ACT	activated clotting time
ADP	adenosindifosfat
AF	atrieflimren
AK	antikoagulans
AMI	akut myokardieinfarkt
AP	angina pectoris
uAP	ustabil angina pectoris
APSAC	plasminogen + aktivatorkompleks
APTT	P-koagulation, intern + fælles vej; aktiveret partiel tromboplastintid
AS	aortastenose
ASA	acetylsalicylsyre
cAMP	cyklisk adenosinmonofosfat
CHF	kongestiv hjerteinsufficiens
CT	computeriseret tomografi
DC	direct current
DVT	dyb venøs trombose
EF	venstre ventrikels uddrivnings(ejection)-fraktion
GPIIb/IIIa	glykoproteiner (membranreceptorer på trombocytter)
HAT	heparinassocieret trombocytopeni
IHD	iskæmisk hjertesygdom
ISI	international sensitivity index
INR	international normalized ratio
LA	venstre atrium
LED	lupus erythematosus disseminatus
LV	venstre ventrikel
LMH	lavmolekylært heparin
MVP	mitralprolaps
MR	mitral regurgitation
MS	mitralstenose
NEMT	nordisk evaluering af medicinsk teknologi
PE eller LE	lungeemboli
PGI ₂	prostacyclin
PT	P-koagulationsfaktorer II + VII + X; protrombintid
PTCA	perkutan transluminal koronarangioplastik
SK	streptokinase
TCI	forbigående cerebral iskæmi
TE	tromboemboli
TEE	transøsofageal ekkokardiografi
(r) t-PA	rekombinant vævsplasminogenaktivator
TxA ₂	tromboxan A ₂
UH	ufraktioneret heparin
UK	urokinase
VKA	vitamin-K-antagonist
WHO	World Health Organisation
WPW	Wolf Parkinson White-præexcitation

Akronymliste:

Navn	Reference nr.
ASPECT	11
CARS	12
CHAMP	upubliceret
GISSI-2	7
GUSTO	9
ISIS-2 og -3	5, 8
RISC	4
SCATI	6
WARIS	10

3. GENERELT OM ANTITROMBOTISK BEHANDLING

3.1 PATOFYSIOLOGISKE MEKANISMER VED TROMBEDANNELSE

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 plaque-ruptur. 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.

Koronararterier

Patoanatomiske og angiografiske studier har vist, at der ved akut iskæmisk kardialt syndrom (ustabil angina pectoris, AMI, pludselig iskæmisk død) ofte foreligger ruptur af aterosklerotiske plaques og dannelse af en trombe. Denne består initialt overvejende af aggregerede trombocytter og fibrin og 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.

Koagulationsenzymet trombin er af central betydning for både trombocytaktivering og fibrindannelse. Stoffer med antitrombin virkning (fx hepariner og hirudin) kan derfor være mindst lige så effektive som trombocyt-funktionshæmmere (fx acetylsalicylsyre) til at hindre dannelsen af den trombocytrige trombe.

I forbindelse med bypass-operation og PTCA kan der optræde akut trombotisk okklusion pga. plaqueruptur og/eller intimabeskadigelse som ved akut iskæmisk kardialt 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.

Hjertekamre

Intrakavitære murale tromber udvikles hyppigst hos patienter med 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, faktor VII, trombocytter, vævsplasminogenaktivator-antigen eller plasminogenaktivatorinhibitor type 1.

Artificielle biologiske eller mekaniske hjerteklapper

Implantation af mekaniske klapper stimulerer trombocyttaggregation især svarende til det beskadigede perivalvulære væv og i suturområderne. Også selve protese materialet 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.

3.2 ANTITROMBOTISK BEHANDLING SOM PROFYLAKSE VED KARDIOVASKULÆRE LIDELSER

Anbefalinger om profylaktisk antitrombotisk behandling må – som al anden medicinsk behandling – i videst muligt omfang hvile på et sikkert videnskabeligt grundlag og med dokumentation af effekt og bivirkninger.

Ved antitrombotisk behandling er der på grund af de kliniske indikationsområders mangfoldighed ikke solid evidens for alle anvendelsesområder. En pragmatisk holdning til indikation er ofte nødvendig.

Vore rekommandationer bygger på forskellige niveauer af dokumentation, som er defineret nedenfor (modificeret efter *Cook et al* [13]). Se Tabel 4, side 22.

3.3 DOKUMENTATIONSNIVEAUER FOR ANTITROMBOTISK BEHANDLING

- I Randomiserede undersøgelser eller metaanalyser i hvilke den nedre grænse af 95% sikkerhedsgrænse (SG) for behandlingseffekten *overstiger* den minimale, klinisk relevante gevinst.
- II Randomiserede undersøgelser eller metaanalyser i hvilke den nedre grænse af 95% SG for behandlingseffekten *overlapper* den minimale, klinisk relevante gevinst.
- III Ikke randomiserede gruppesammenligninger med samtidige kontroller.
- IV Ikke randomiserede gruppesammenligninger med historiske kontroller.
- V Patientserier uden kontroller eller helt uundersøgt.

Den minimale, klinisk relevante behandlingseffekt er ikke en fast defineret størrelse, men udtryk for et valg i den givne, individuelle patientsituation. Den vil fx ved profylaktisk antikoagulationsbehandling af kronisk atrieflimren være 2-10%.

Eksempler:

- 1) Ved langtids-warfarinbehandling af en 68-årig mand

med kontrolleret hypertension, hypertensiv hjertesygdom og en tidligere mindre apopleksi reduceres den statistiske risiko for en ny apopleksi fra 12% til ca. 4% – den minimale, klinisk relevante gevinst er her 8%.

- 2) Ved tilsvarende warfarinbehandling af en 77-årig kvinde med hjerteinsufficiens og ekkopåvist nedsat EF i venstre ventrikel samt et stort venstre atrium reduceres den statistiske risiko for (cerebral) emboli fra ca. 7% til ca. 2% – den minimale klinisk relevante gevinst er 5%.

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 inkl. alle relevante kliniske og parakliniske data og hensyntagen til kontraindikationerne og til blødningsrisikoen ved behandling.

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

En tilsvarende beregning kan foretages for blødningsrisikoen (13).

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 specialstopgave.

3.4.1 Kontraindikationer for vitamin-K-antagonister

Absolutte:

- nylig »stor« kirurgi eller traume (<3-4 dage inden)
- ukontrolleret hypertension med diastolisk blodtryk over 105 mmHg
- nylig gastrointestinal/gynækologisk/urologisk blødning
- nylig cerebral blødning (CT-scanning indiceret)
- hæmorrhagisk diatese
- senil demens
- kronisk alkoholisme
- patientens modvilje
- graviditet i første trimester.

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.

3.4.2 Kontraindikationer for højdosis (terapeutisk)-heparinbehandling

Absolutte:

- nylig »stor« kirurgi eller traume (<3-4 dage inden)
- ukontrolleret hypertension med diastolisk blodtryk over 105 mmHg
- nylig gastrointestinal/gynækologisk/urologisk blødning
- nylig cerebral blødning (CT-scanning indiceret)
- hæmorrhagisk diatese.

Relative:

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

3.4.3 Kontraindikationer for trombocytfunktionshæmmere

Absolutte:

- ukontrolleret hypertension med diastolisk blodtryk over 105 mmHg
- 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 ulcussygdom eller tendens til øvre gastrointestinal dyspepsi kan der eventuelt suppleres med H₂-blokker.

3.5 BEHANDLINGSKONTROL OG KVALITETSSIKRING

En vigtig reference til dette område er et nyligt nordisk survey (2) gennemført af Dansk Sygehus Institut i samarbejde med NEMT (Nordisk Evaluering af Medicinsk Teknologi) og Nordkem, som bl.a. konkluderede:

- at der er et stort behov for at etablere kvalitetssikringsprogrammer for behandling med vitamin-K-antagonist (VKA) i de kliniske afdelinger, der udfører denne behandling
- at hyppigheden af store blødninger er uacceptabelt høj
- at behandlingen ofte ikke afsluttes rettidigt
- at det må forventes, at flere patienter kommer i behandling i de kommende år

- at VKA-behandling af hjertesygdomme giver flere livskvalitetsjusterede leveår per krone end ingen behandling.

3.5.1 Vitamin-K-antagonister

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, kirurgiske indgreb etc.)
- 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 eller otteugersintervaller
- stillingtagen til om en given patient skal følges i primærsektoren, i hospitalsambulatorium eller på specialafdeling.

Flere centre har edb-baseret behandlingskontrol, hvilket muligvis kan betyde en mere rationel og sikker patientbehandling (14).

Kvalitetssikring af VKA-behandling omtales nedenfor i afsnit 3.7.

En særlig problemstilling knytter sig til små analyseapparater til »patientnære« eller »bedside« analyser. Disse kan i visse tilfælde opfylde et klinisk eller patientmæssigt behov for decentrale analyser. Det er dog uomgængelig 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 er relevant. Der har været tilfælde, hvor anvendelse af forældede analyseprincipper har medført problemer med patientkontrollen (15). Der er således behov for en medicinsk teknologivurdering før introduktion af disse apparaturer og tydeliggørelse af ansvarsplaceringen.

3.5.2 Hepariner

Heparinbehandling indebærer særlige problemstillinger (se afsnit 5.2.2).

3.5.3 Trombocytfunctiøshæmmere

Kræver sædvanligvis ingen behandlingskontrol.

3.6 RISIKOSTRATIFICERING

AF TROMBOSELIDELSER

Viden om incidensen af tromboemboliske komplikationer ved hjertelidelser med tromboembolirisiko er grundlæggende for fastlæggelse af indikationen for antitrombotisk behandling, idet denne skal sammenholdes med blødningsrisikoen ved antitrombotisk behandling.

Følgende risikoniveauer er angivet af *Stein et al* i 1989 uden nærmere argumentation end en vis klinisk relevans (16):

Risikoniveau	Tromboembolincidens per 100 patientår
Lavt	under 2
Middel	3-6
Højt	over 6

Ved erkendt DVT er risikoen for progression til PE 20-30% for krurale og >50% for proksimale tromboser (17).

Det må understreges, at vægtningen af en given patients tromboembolirisiko også afhænger af, om indikationen for antitrombotisk behandling er akut (fx pulmonal emboli eller ustabil angina pectoris) eller profylaktisk-langtids (fx kronisk atrieflimren).

Ved en tilstedeværende absolut kontraindikation for VKA kan en anden form for tromboembolisk profylakse (heparin, ASA) alligevel være tilgængelig. Visse af kontraindikationerne er tidsbegrænsede (nylig kirurgi, dysreguleret hypertension) mens andre er blivende (demens, alkoholisme, faldtendens).

Absolutte indikationer for antitrombotisk behandling er sjældne (fx livstruende lungeemboli), men i vægtningen af indikationen over for kontraindikationerne indgår naturligvis også grundlidelsens sværhedsgrad og forekomsten af tidligere, veldokumenterede tromboemboliske episoder.

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).

En ny metode til kvalitetsvurdering er angivet i 1993 (21), »Anticoagulant Quality Index«, som bygger på både tidsvarigheden uden for det terapeutiske interval og på værdien af INR i dette tidsrum.

I manglen af dokumentation for dette index' anvendelse er konsekvensen af dette i praksis, at:

i ethvert ambulatorium med patienter i langtids-AK-behandling skal INR-værdien ligge inden for det valgte terapeutiske INR-interval i 80% af behandlingstiden (2). Dette kan således betragtes som en simpel, men påkrævet, intern kvalitetssikring, som i øvrigt vil kunne lettes betydeligt ved edb-styring.

Optimering af VKA-behandling ved atrieflimren med hensyn til INR-niveau er yderligere angivet fra EAFT-studiet (22, 23) og vedrørende hjerteklappoteser (24) som angivet i fodnoterne til Tabel 1.

Der synes at være sund fornuft i at fastlægge en mål-værdi for INR for den enkelte patient, afhængigt af indikationen, og i videst muligt omfang undgå at komme over eller under det anførte terapeutiske interval. Her ved vil et flertal af patienter i VKA-behandling kunne håndteres på en INR-værdi omkring 2,0-3,0 (23).

Det fremgår af INR-niveauer (Tabel 1), at en mål-INR på 2,6-2,7 vil være optimal for de fleste mekaniske klappoteser.

Men selv litteraturens seneste resultater (25) tillader endnu ikke at forlade opdelingen i lav- og højtrombogene proteser.

4. VIRKNINGSMEKANISMER FOR ANTITROMBOTISKE LÆGEMIDLER

4.1 VITAMIN-K-ANTAGONISTER

Under behandling med VKA nedsættes aktiviteten og koncentrationen af de K-vitaminafhængige koagulationsfaktorer i blodet. Dette opnås ved en blokering i leveren af K-vitaminafhængige trin i syntesen. Bl.a. hæmmes karboxyleringen af NH₂-terminale glutaminsyrer til gamma-carboxy-glutaminsyrer. Herved reduceres bindingen til calcium og vævstromboplastin og dermed koagulationsfaktorernes 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 til samme relative niveau (Fig. 1). Også protein C og protein S, der har antikoagulansvirkning, falder i koncentration under VKA-behandling.

KVA'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 1-2 døgn for warfarin og 6-8 døgn for phenprocoumon. Ligevægtsniveau er opnået efter ca. en uge for warfarin og flere uger for phenprocoumon. Lægemidler eller andre faktorer, der påvirker fx omsætningshastigheden, kan medføre betydende ændringer i patientens antikoagulationsniveau.

4.2 HEPARINER

Ufraktioneret heparin (UH) er en heterogen gruppe af

Tabel 1. *Anbefalede INR-niveauer.*

For de væsentligste indikationer er der belæg for følgende INR-niveauer	
Venøs tromboemboli	
– primær profylakse	1,5-2,5
– behandling af dyb venøs trombose og lungeemboli	2,0-3,0
Atrieflimren	2,0-3,0 ¹⁾
Mitralstenose	2,0-3,0
Hjerteklappoteser	
– mekaniske (lavtrombogene)	1,8-2,7 ²⁾
– mekaniske (højtrombogene)	2,5-3,5 ³⁾
– biologiske klapper (tre måneder)	2,0-3,0
Sekundær profylakse efter AMI	2,0-3,0

1) Alternativt 2,0-3,9. Hvis dette område ønskes anvendt: Se ref. 22.

2) Alternativt 1,8-3,0. Hvis dette område ønskes anvendt: Se ref. 24.

3) Alternativt 2,5-4,9. Hvis dette område ønskes anvendt: Se ref. 24.

anioniske glukosaminoglykaner (sulfaterede mukopolysakkarider) 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 koagulationskaskaden. Ved intravenøs administration indtræder antikoagulanseffekten øjeblikkeligt i form af en katalysering af interaktionen mellem antitrombin III og de aktiverede koagulationsfaktorer IIa (trombin) og Xa, hvorved disse inaktiveres. De forskellige former for LMH virker kraftigere inhiberende

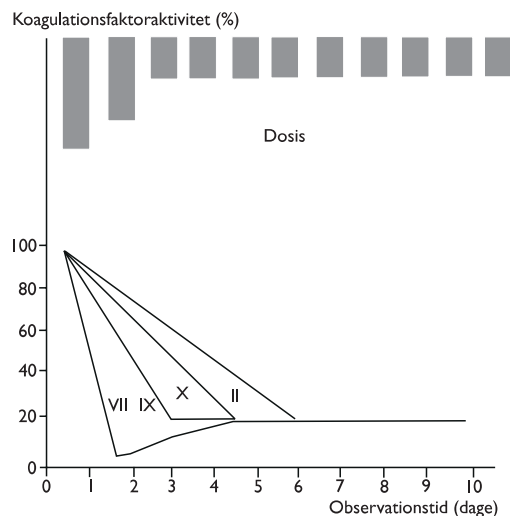


Fig. 1. *Skematisk fremstilling af faldet i de relative aktiviteter i koagulationsfaktorerne VII, IX, X og II i plasma efter indledning med peroral antikoagulationsbehandling med vitamin-K-antagonister.*

på faktor Xa end på faktor IIa. Desuden er proteinbindingen af LMH 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. De 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 laboratoriemæssig monitorering ved terapeutisk anvendelse (26).

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 venterombose (DVT) har LMH i forhold til UH i ækvipotent dosering endda vist mindre blødningstilbøjelighed (27). Hæmningen af koagulationsfaktor Xa kan anvendes som mål for LMH-aktiviteten.

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.

LMH har kun beskedne effekt på APTT, som derfor ikke kan anvendes ved behandlingskontrol.

4.3 TROMBOCYTFUNKTIONSHÆMMERE

Bedst dokumentation for antitrombotisk effekt findes for ASA.

ASA nedsætter trombocyttaggregation stimuleret af trombogene stimuli som kollagen, adrenalin, ADP og arakidonsyre. ASA blokerer effektivt og irreversibelt enzymet cyklooxygenase og dermed dannelsen af tromboxan A₂ (TxA₂). Hæmningen af TxA₂-produktionen anses for at være den væsentligste for stoffets antitrombotiske effekt. En enkelt dosis ASA på 100 mg kan blokere TxA₂-syntesen fuldstændigt, 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 (PGI₂), der hæmmer trombocyttaggregation og giver vasodilatation. En postuleret dynamisk ligevægt mellem TxA₂ og PGI₂ af betydning for trombedannelsen er ikke biologisk verificeret, og kliniske studier har ikke givet sikre holdpunkter 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 daglig.

Ticlopidin (ikke registreret lægemiddel) hæmmer trombocytfunktionen (adhæsionen og aggregationen) ved at blokere binding af fibrinogen og von Willebrandfaktor til trombocytmembranreceptorerne glykoprotein IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) (28). Stoffet har muligvis samme

effekt som ASA ved uAP, koronar bypass-operation og PTCA, men giver hyppige gastrointestinale bivirkninger (bl.a. diaré) samt hos 1% granulocytopeni. Ved intolerance over for ASA (allergi eller gastrointestinale bivirkninger) kan anvendelse af en ticlopidindosis på 250 mg × 2 daglig overvejes (efter at tilladelse fra Sundhedsstyrelsen er indhentet).

Dipyridamol øger koncentrationen af cAMP i trombocytten via en fosfodiesterasehæmning. Desuden hæmmes den cellulære optagelse af adenosin. Dipyridamol har ikke vist noget sikkert terapeutisk potentiale ved kardiovaskulære tromboemboliske sygdomme.

4.4 NYE ANTITROMBOTISKE STOFFER

ASA og heparin har visse begrænsninger hos patienter med akutte koronare syndromer. Den trombotiske proces ved aterosklerotiske plaquerupturer er stærkt afhængig af trombinstimulation af trombocyttaggregation og fibrindannelse. Trombinstimulation af trombocytter kan foregå ved tilstedeværelse af ASA, og trombin bundet til fibrin er ikke tilgængelig for inaktivering fra antitrombin III. En række nye stoffer, som blokerer GP IIb/IIIa-receptorer på trombocytens overflade, hæmmer trombocyttaggregation, uafhængigt af hvorledes trombocytterne er blevet aktiveret.

GP IIb/IIIa-antagonisterne kan være naturligt forekommende polypeptider, syntetiske polypeptider eller monoklonale antistoffer. De har i foreløbige kliniske studier vist lovende resultater hos patienter med akutte koronare syndromer, både ved uAP og hos patienter med AMI efter trombolysen (29).

Direkte trombininhibitorer (fx hirudin og hiruloc) virker i modsætning til heparin uafhængigt af antitrombin III og inaktiverer både frit trombin og trombin bundet til fibrin. De direkte trombinhæmmere har i kliniske undersøgelser (Gusto IIB og Timi 9B [mødemeddelelser]) ikke vist overbevisende resultater sammenlignet med heparin hos patienter med akutte koronare syndromer (30) (ACC-møde 1996).

4.5 KOMBINATIONSBEHANDLING

Ved en række kliniske tilstande vil der være indikation for at give både en trombocythæmmer og en hæmmer af koagulationskaskaden. Der vil således være mulighed for hos patienter med artificiel hjerteklap kompliceret med emboli på trods af AK-behandling at supplere med lavdosis-ASA (se afsnit 6.8.2.1). Ved uAP kombineres ofte ASA og heparin. Hos patienter med AMI, behandlet med trombolysen i form af t-PA, gives behandling med både ASA og heparin (op til 48 timer, se afsnit 6.1.4.1) og ved anteriort Q-takinfarkt gives både AK-behandling og behandling med ASA (se afsnit 6.1.4.2 og 6.1.4.3).

Man udfører i øjeblikket en række studier ved kronisk atrieflimren og hos patienter med AMI for at undersøge effekten af kombinationen lavdosis-warfarin (1,25-2,5 mg daglig) og lavdosis-ASA sammenlignet med INR-styret warfarinbehandling og monoterapi med ASA.

5. LABORATORIEKONTROL AF ANTITROMBOTISK BEHANDLING

5.1 VITAMIN-K-ANTAGONISTER (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 rekommandation (31-33), som den danske Sundhedsstyrelse har tiltrådt. DSKK, 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 protrombintidsbestemmelsen (34).

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 aflæsning af 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 metoder (34).

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) (32).

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:

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

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 antitrombotisk behandling med VKA. At udtrykke en given PT-ratio som INR kræver således kun oplysninger om den gennemsnitlige PT hos normale med det anvendte tromboplastin samt dettes ISI-værdi. Denne ISI-værdi angiver hælningskoefficienten på den rette linje, man får ved at afsætte de logaritmerede værdier af PT-ratio hos normale og hos peroral antikoagulerede patienter ved kalibrering af et givet tromboplastin over for WHO's referencetromboplastin. INR kan derfor strengt taget kun anvendes ved kontrol af peroral antikoagulationsbehandling og ikke ved andre erhvervede koagulationsdefekter som fx leversygdomme. I sådanne situationer må man som generelt i klinisk kemi 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. En sådan standardisering har en lang række fordele, men kan ikke sikre at forskellige laboratorier vil afgive overensstemmende resultater ved analyse af identisk testmateriale.

Analyse kvalitetsudvalget under DSKK har i 1991 etableret en kalibrator til brug i danske laboratorier. Kalibratoren gør INR-bestemmelsen uafhængig af det enkelte laboratoriums apparatur og reagenser (variationsbredde på resultater udtrykt i variationskoefficienten CV er 4-6%).

5.1.4 Praktisk klinisk anvendelse af INR

Under indledningen af en antitrombotisk behandling med VKA falder koagulationsfaktorerne II, VII, IX og X til samme relative niveau, men med forskellig hastighed, afhængigt af deres halveringstider i plasma (fra seks timer til over tre døgn), og først efter 4-5 døgn er den antitrombotiske 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 fase (35-37). Både klinisk og eksperimentelt er det dokumenteret, at indledning af antitrombotisk behandling udelukkende med VKA kan aggrave en klinisk tromboetilstand, især ved medfødte defekter i koagulationssystemet. Dette er baggrunden for anbefalingen om at indlede antikoagulationsbehandling af klinisk tromboembolisk sygdom med en ca. fem døgn varende overlappende højdosis-heparinbehandling (35-41). Der foreligger ingen dokumentation for, at heparinbehandling bør fortsætte ud over femte behandlingsdag (41).

INR er specielt introduceret til kontrol af behandlingen af patienter i stabil peroral antikoagulationsbehandling og er strengt taget ikke defineret i induktionsfasen, hvor der findes en uensartet nedsættelse af de K-vitaminafhængige faktorer (Fig. 1). *Uanset dette er det vores opfattelse, at INR kan og skal anvendes også i denne fase (34).*

Når det ønskede INR-behandlingsniveau er nået, kontrolleres patienten med passende mellemrum, således at det ønskede INR-område holdes i over 80% af behandlingsperioden. Sædvanligvis kontrolleres patienterne med 1-6 ugers interval, men dette kan øges ved stabil langtidsbehandling. Ændring i pågående behandling med andre lægemidler eller behandling med nye lægemidler bør give anledning til hyppigere kontrol og evt. justering af dosis.

Hvorvidt ophør med behandling med VKA bør ske gradvist over dage eller pludseligt, er endnu ikke tilstrækkeligt belyst (42).

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 Q-tak 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 subkutant eller kontinuerligt intravenøst, har været meget omdiskuteret. En metaanalyse har sandsynliggjort, at heparin administreret subkutant er mere effektivt og mindst lige så sikkert som kontinuerlig infusion af heparin (43) ved DVT.

En række forhold vanskeliggør sammenligning mellem forskellige heparinregimer. Siden *Basu et al* (44) rekommanderede en forlængelse af APTT på 1,5-2,5 gange, har dette været klinisk praksis. Imidlertid udtrykkes resultatet på forskellig måde: som koagulations-tid (i sekunder) eller som ratio beregnet i forhold til øvre referenceværdi, normal gennemsnitlig værdi eller normalt prøvemateriale. I en række internationale kvalitetskontrolundersøgelser er der påvist stor niveauvariation (45, 46). Dette er betinget af anvendelse af forskellige ikkestandardiserede 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 påbe-

gyndes samtidig med indgift af heparin, og heparinbehandlingens fortsætter i mindst fem dage, eller indtil INR har været i terapeutisk niveau i to døgn. Monitorering af APTT anvendes i stort set alle studier, der dokumenterer en effekt af heparin ved tromboembolisk sygdom. Det er væsentligt for behandlingseffektivitet, at der er en antikoagulanseffekt før næste heparininjektion, (fx APTT >1,5 × kontrolværdi), men der er ikke nogen sikker sammenhæng imellem APTT-niveau og blødningsrisiko.

Heparinbehandling indledes med en bolusinjektion på 5.000 E daglig intravenøst. Den gennemsnitlige døgnosis ved subkutan dosering er 30.000-40.000 E fordelt på to doser, medens den sædvanlige intravenøse dosis er 1.000 E/time.

Ved heparinbehandling af patienter med DVT og i forbindelse med uAP kan UH erstattes med LMH. Sidstnævnte behandling gives subkutant i en dosering, der afhænger af patientens vægt, og der foretages ingen laboratoriemæssig kontrol af effekten på koagulations-systemet undtagen hos gravide (se afsnit 6.7).

Det kan anbefales, at patienter, som behandles med heparin (enten UH eller LMH) i mere end fem dage, jævnlige får bestemt trombocyt-koncentrationen pga. risikoen for trombocytopeni (se afsnit 8.2).

5.3 TROMBOCYTFUNKTIONSHÆMMERE

Laboriekontrol ved behandling med trombocyt-hæmmere er ikke indiceret.

Behandling med ticlopidin fordrer dog kontrol for mulig granulocytopeni.

6. ANTTROMBOTISK BEHANDLING VED KARDIOVASKULÆRE SYGDOMME

6.1 ISKÆMISK HJERTESYGDOM

6.1.1 Primær prævention hos raske

Tre store undersøgelser (47-49) med ASA har vist inkonsistente resultater: En mulig reduktion i hyppigheden af AMI, men på bekostning af en statistisk insignifikant øgning i risikoen for haemorrhagia cerebri.

Da ASA-behandlingen ikke reducerer mortaliteten og er behæftet med en vis, om end meget ringe risiko for haemorrhagia cerebri, kan en generel anvendelse som primær profylakse ikke anbefales, men behandling kan overvejes ved tilstedeværelse af særlig høj risiko for kardiovaskulær sygdom.

6.1.2 Stabil angina pectoris

Flere undersøgelser har vist, at ASA ved stabil AP og ved tavs iskæmi klart reducerer AMI-incidensen og mortaliteten (50-53).

ASA 75-150 mg daglig kan anbefales ved stabil angina pectoris og til patienter med stum iskæmi. Dokumentationsniveau I.

6.1.3 Ustabil angina pectoris og ikke-Q-tak AMI

Angiografiske, angioskopiske, patologiske og biokemiske studier har vist en betydelig forekomst af plaque-ruptur med intrakoronar trombedannelse ved uAP (54). Angiografisk påvist intrakoronar trombe er den bedste angiografiske prædiktør for følgende endepunkter: død i hospitaliseringsperioden, AMI og subakut/akut revaskularisering (55), ligesom der er en forbindelse mellem intrakoronar trombe og hvilesmerter. Antitrombotisk behandling med trombolyse, heparin og ASA synes derfor rationel.

Patoanatomiske undersøgelser (56) har vist, at de fleste tromber har en lagdelt struktur med trombematerialer 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 progredierende trombogen proces. I modsætning til den akutte trombotiske okklusion ved AMI 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.

Behandlingsmål ved uAP er reduktion i sværhedsgraden af angina pectoris, undgåelse af akut/subakut revaskulariserende behandling og forebyggelse af AMI og død.

6.1.3.1 Acetylsalicylsyre

ASA hæmmer trombocytproduktionen af TxA₂ og dermed trombocyttaggregation og vasokonstriktion. Fire randomiserede, dobbeltblinde placebokontrollerede studier har vist en signifikant reduktion på 51-71% i risikoen for AMI og død under ASA-behandling (57). ASA-dosis har været helt ned til 75 mg daglig med indledning af behandlingen i gennemsnit otte timer efter sidste smerteepisode til otte dage efter indlæggelsen. I RISC-studiet havde halvdelen af patienterne ikke-Q-tak-infarkt, og der var også signifikant ASA-effekt hos disse patienter (4). Behandlingsvarigheden i de fire studier var fra i gennemsnit seks dage til 18 måneder.

Der er klar indikation – dokumentationsniveau I – for ASA-behandling ved uAP og ikke-Q-tak AMI. Den daglige dosis skal være 75-150 mg med begyndelsesdosis 150 mg.

6.1.3.2 Hepariner

Anvendelse af UH i.v. eller LMH s.c. i kombination med ASA ved uAP og ikke-Q-tak AMI er veldokumenteret. Risikoreduktionen ved kombinationsbehandlingen sammenlignet med ASA-monoterapi har været imellem 21 og 62% i disse undersøgelser, og ved en metaanalyse af studierne var reduktionen 56% i letal og ikkeletal AMI. To studier med LMH (58, 59) har vist signifikant effekt af kombinationsbehandling sammenlignet med ASA-monoterapi og samme effekt af LMH s.c. to gange daglig sammenlignet med kontinuerlig intravenøs infusion af UH.

Reaktivering af iskæmi ved heparinseponering er rapporteret (60). Dette kan undgås ved samtidig admini-

stration af ASA. Refraktær AP har kunnet bedres ved administration af APTT-styret heparinbehandling (61).

Opfølgende behandling med VKA er udokumenteret, men undersøges i øjeblikket. I et studie kunne der ikke påvises effekt (62), medens et åbent studie viste effekt af VKA på den samlede hyppighed af svær AP, AMI eller død (63).

Heparinbehandling bør anvendes ved uAP og ikke-Q-tak AMI til patienter, som på trods af behandling med antiiskæmiske stoffer og ASA (i få timer) fortsat har iskæmiske smerter. Det anbefales at fortsætte behandlingen i mindst fem dage (64). Kombinationsbehandlingen medfører en øget blødningsrisiko, som dog ikke er af væsentlig klinisk betydning (64).

Ved uAP og ikke-Q-tak AMI bør heparinbehandling (UH eller LMH) anvendes. Ved anvendelse af UH begyndes med bolus 5.000 E intravenøst efterfulgt af infusion af 1.000 E/time med APTT-monitorering. LMH kan administreres subkutant, og laboratoriekontrol er ikke nødvendig. Behandlingsvarighed mindst fem dage eller indtil interventional behandling er etableret. Dokumentationsniveau I.

6.1.4 Akut myokardieinfarkt

Med anvendelse af trombolysebehandling hos patienter med AMI er prognosen bedret betydeligt. Imidlertid er det vigtigt både hos trombolysebehandlede og ikke-trombolysebehandlede patienter at forebygge komplicerede tromboserecidiv med infarktudbredelse og arteriel og venøs tromboemboli. Valg af antitrombotisk behandling sigter således mod at forebygge både retrombose i den infarktrelaterede koronararterie og mod intrakavitære tromber, systemisk embolisering, DVT og PE.

Behandlingsmulighederne begrænser sig til ASA, UH og VKA, da disse medikamenter er velundersøgte hos AMI-patienter. Nyere medikamentelle behandlingsmuligheder kan vise sig interessante, fx direkte trombinhæmmere, LMH og GP IIb/IIIa-trombocyt-funktionshæmmere.

6.1.4.1 Retrombose

Ved transmural AMI med udvikling af Q-tak er der fundet okkluderende trombe i koronararterie hos mere end 90% ved undersøgelse inden for en time efter symptomdebut, men kun hos 50% ved undersøgelse efter 12-24 timer (65). Denne rekanalisering forårsaget af endogen trombolyse efterlader en karlæsion og resttrombe, som er udgangspunkt for retrombose og infarktudbredelse hos op til 30% af patienterne inden for tre uger (66). Ved trombolysebehandling med rekanalisering af det infarktrelaterede kar vil der optræde reokklusion hos 10-20% i hospitaliseringsperioden, såfremt der ikke iværksættes en profylaktisk antitrombotisk behandling (67).

6.1.4.1.1 Acetylsalicylsyre

I ISIS-2-undersøgelsen (5) kunne der registreres 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 der registreres en 49% reduktion i frekvensen af reinfarkt inden for fem uger.

6.1.4.1.2 Hepariner

I en række studier er effekten af subkutan eller intravenøs heparinbehandling undersøgt hos AMI-patienter efter trombolyse. Resultaterne har ikke været entydige og synes forskellige, afhængigt af hvilket trombolytikum der er anvendt, og tidspunktet for indledning af behandlingen.

Styret intravenøs heparinbehandling med en initial bolus på 5.000 E intravenøst efterfulgt af 1.000 E som infusion per time med APTT-styring (1,5-2,0 × patientens udgangsværdi) samtidig med eller umiddelbart efter trombolyse med (r)t-PA har i flere studier vist øget rekanalisering (68, 69). I et enkelt studium (70) var ASA efter 24 timer ligeværdigt med heparin. I SCATI-studiet (6) var mortaliteten signifikant lavere hos heparinbehandlede patienter. I GISSI-2 og International Trials (7, 71) var der signifikant mortalitetsreduktion hos SK-, men ikke (r)t-PA-behandlede patienter med heparinsupplement. I ISIS-3-undersøgelsen (8) kunne der påvises en mortalitetsreduktion hos heparinbehandlede i hospitaliseringsperioden, men gevinsten forsvandt ved opfølgelse 35 dage og seks måneder efter randomisering uanset trombolyse med (r)t-PA, SK eller APSAC. Heparinbehandling gav signifikant flere transfusionskrævende blødninger og cerebrale blødninger, men frekvensen af apopleksi var ikke forskellig.

I GUSTO-undersøgelsen (9) med mere end 40.000 AMI-patienter blev der undersøgt SK suppleret med intravenøs eller subkutan heparin, t-PA med intravenøs heparin og SK + t-PA med intravenøs heparin. Undersøgelsen viste, at accelereret trombolyse med t-PA kombineret med 24-48 timers intravenøs heparinbehandling gav en lavere 30-dages-mortalitet (6,3%) end SK kombineret med intravenøs (7,4%) eller subkutan (7,2%) heparin. Der var flere intrakraniale blødninger i t-PA-gruppen, især hos patienter over 75 år, men dog fortsat en større samlet klinisk gevinst. Specielt synes t-PA med fordel at kunne anvendes hos yngre patienter med anteriort myokardieinfarkt og med kort symptomvarighed (under fire timer).

Det må konkluderes, at en generel anvendelse af heparin ved AMI ikke er indiceret. Anvendes trombolyse med t-PA, skal der samtidig gives intravenøs heparin under APTT-kontrol i mindst 24 timer. SK-behandling følges ikke af heparinbehandling undtagen hos særlige risikopatienter, fx Q-tak anteriort AMI (se afsnit 6.1.4.3).

6.1.4.2 Sekundær profylakse efter AMI

6.1.4.2.1 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 100.000 patienter blev der fundet en reduktion i total vaskulær mortalitet (17%), ikkeletalt AMI (30%) og ikkeletal apopleksi (30%) (57).

I et separat studie, hvor ASA-behandlingen begyndte 1-4 måneder efter infarkt, var der signifikant effekt af behandlingen på vaskulær mortalitet og ikkeletalt reinfarkt (72).

Effekten af lavdosis-ASA, 75-150 mg daglig, er mindst lige så god som ved højere doseringer.

6.1.4.2.2 Vitamin-K-antagonister

I en metaanalyse (73) på baggrund af ni ældre studier, hvor behandling med VKA har været anvendt i den sekundære profylakse efter AMI, fandt man en 30% reduktion i ikkeletalt reinfarkt og 21% i total mortalitet. I det norske WARIS-studie blev der inkluderet ca. 1.200 patienter i gennemsnit 27 dage efter infarkt og fulgt i gennemsnitligt 37 måneder (10).

Patienter behandlet med warfarin med INR 2,4-4,8 opnåede en 34% reduktion i incidensen af ikkeletalt reinfarkt, 55% i ikkeletal apopleksi og 24% i total mortalitet med en incidens af større blødninger på 0,6% per patientår.

ASPECT-studiet (11) 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).

Sixty-Plus Reinfarction Trial (74), hvor AK-behandling var givet i 5-6 år efter AMI, blev behandlingen seponeret hos halvdelen, og efter to 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 resultater af sekundær antitrombotisk profylakse efter AMI er udført, før akut trombolyse blev almindelig praksis. Der kan derfor herske tvivl om, hvorvidt resultaterne også vil gælde hos de ca. 40% nutidige AMI-patienter der er trombolyseret. Der foreligger et par mindre arbejder herom (75, 76) og de er delvis modstridende mhp. den relative sekundære profylaktiske effekt af henholdsvis VKA og ASA. Imidlertid pågår der en lang række studier (bl.a. WARIS-2, CARS, CHAMP), som har til formål at sammenligne ASA- og VKA-monoterapi samt kombinationsterapi ved AMI. I CARS-undersøgelsen (ACC-møde 1996) med mere end 9.000 randomiserede AMI-patienter var ASA-monoterapi lige så effektiv som ASA kombineret med 1 mg eller 3 mg warfarin daglig.

Behandling med ASA kan anbefales (dokumentationsniveau I). Langtidsbehandling med VKA bør overvejes hos AMI-patienter med anteriore Q-tak-infarkter

(se nedenfor) eller ved samtidig foreliggende anden indikation, fx kronisk atrieflimren, tidligere emboli, svært nedsat funktion af venstre ventrikel (se nedenfor), mekanisk hjerteklap.

6.1.4.3 Intrakavitær trombose og systemisk embolisering
Kliniske og post mortem-studier viser, at systemisk emboli opstår hos ca. 5% af alle patienter med AMI og hos 28-37% af patienter med muraltromber (77). Tromber opstår overvejende hos patienter med anteriort Q-tak-AMI, mens incidensen er 2-3% ved inferiort Q-tak-AMI. Hos patienter med AMI og ekko-kardiografisk påvist muraltrombe i venstre ventrikel opstod cerebral emboli hos 16% inden for to år. Halvdelen af tromberne ses inden for 2-3 dage og 85% efter én uge (78). Emboliten- densen aftager stærkt i de første 1-2 måneder efter AMI. Trombolysbehandlede patienter med anteriort Q-tak-AMI har fortsat en forekomst af muraltromber på 25-30% (79).

Subkutan heparinbehandling 12.500 E \times 2 daglig reducerer trombeincidensen til en tredjedel (6, 80). I en metaanalyse kunne der påvises en nedsat risiko for perifer eller central emboli ved anteriort Q-tak-infarkt under AK-behandling. Lavdosis-heparin og ASA er uden sikker effekt (81).

Risikoen for embolisering er særlig stor ved svært nedsat funktion af venstre ventrikel (EF <30%) (82, 83) og persisterende mobil eller protruderende trombe (80). Det samme gælder patienter med kronisk atrieflimren.

Heparinbehandling (12.500 E 3 2 subkutant daglig) bør overvejes til patienter med anteriort Q-tak-infarkt og kan indledes samtidig med trombolysbehandling.

VKA-behandling påbegyndes samtidig, og heparinbehandling kan seponeres, når INR er i det ønskede niveau (2,0-3,0). AK-behandling fortsættes i tre måneder eller livsvarigt hos patienter med svært nedsat venstre ventrikel-funktion, mobile/protruderende intrakavitære tromber eller kronisk atrieflimren (se senere). Dokumentationsniveau I.

Lavdosis-ASA-behandling (75 mg daglig) gives samtidig med AK-behandling og fortsætter uændret efter seponering af AK-behandling (se afsnit 6.1.4.2.1).

6.1.4.4 Kombinationsbehandling med ASA og vitamin-K-antagonist ved AMI

Kombinationen af ASA og VKA øger risikoen for gastrointestinal blødning, især hvis dosis af ASA er høj (500-1.000 mg) og der anvendes høj intensitet af AK-behandling med INR 3,0-4,5. Kombination af lavdosis-ASA (100 mg daglig) og VKA (INR 3,0-4,5) viste øget effektivitet hos patienter med artificiel hjerteklap sammenlignet med VKA alene og gav ingen signifikant øget risiko for større blødninger (84). *Meade et al* kombinerede ASA

75 mg og warfarin med INR 1,5 ved primær tromboemboliprofylakse hos risikopatienter og kunne vise en let øget risiko for mindre betydende blødningskomplikationer, men ingen øget risiko for større blødninger sammenlignet med ASA eller warfarin alene (85). Tilsvarende er rapporteret fra CARS-studiet, hvor der blev anvendt 80 mg ASA og 3 mg warfarin (12). I et norsk studie (retrospektivt), omfattende mere end 3.000 ambulante patienter, blev der sammenlignet monoterapi med warfarin (INR 2,5-4,2) og warfarin kombineret med ASA (150 mg daglig). Der var over en samlet observationstid på 4.420 behandlingsår ingen forskel i større blødningskomplikationer (86).

6.2 KARDIOMYOPATI

Ved dilateret CMP (inkl. svær CHF ved IHD) er der moderat tromboembolisk risiko, men dokumentationsniveau for VKA-effekt er kun III-IV (87).

K-vitaminantagonistbehandling bør overvejes.

6.3 PERKUTAN TRANSLUMINAL KORONARANGIOPLASTIK (PTCA)

Ved ballonudvidelse (PTCA) af koronararterier vil der være risiko for akut restenose/okklusion. Dette kan forebygges effektivt med ASA (88). Den sene restenose, som optræder hos ca. en tredjedel af patienterne efter seks måneder, skyldes bl.a. glat muskel-celleproliferation og kan ikke forebygges med ASA.

En række studier har vist, at intravenøs heparinbehandling ved PTCA kan nedsætte risikoen for akut koronarokklusion og iskæmiske tilfælde (89, 90).

Kontrol af ACT (>300 s) eller APTT (>3 gange kontrollens værdi) skal sikre, at der gives tilstrækkelige mængder af heparin under proceduren. Ukontrollerede studier har vist, at patienter med uAP eller ikke-Q-tak-infarkt har lavere incidens af trombogener komplikationer i forbindelse med PTCA, hvis de forbehandles med heparin i 1-8 døgn. GP IIb/IIIa-receptorantagonisten c7E3Fab (»Reopro«) bolus + infusionsbehandling i 12 timer har vist signifikant effekt hos patienter med høj risiko for iskæmiske komplikationer i forbindelse med PTCA (specielt AMI-patienter og patienter med uAP) (91). To undersøgelser, Capture og Epilog, har bekræftet Reopro-effekten, specielt i forbindelse med højrisiko-PTCA-procedurer (ACC-møde 1996).

Antikoagulationsbehandling kombineret med ASA er undersøgt i randomiseret design over for ticlopidin kombineret med ASA ved *stent*-implantation (92). De ticlopidinbehandlede patienter havde signifikant færre tilfælde af død, AMI eller behov for fornyet intervention efter 30 dage. For udvikling af AMI var der en risikoreduktion på 82%, og der optrådte kun blødningskomplikationer i gruppen, som fik AK-behandling. Ticlopidin og ASA i kombination er sammenlignet med ASA alene ved *stent*-implantation hos 226 patienter, og efter 30 dage iagttages en ikkesignifikant reduktion i frekvens af *stent*

trombose fra 2,9 til 0,8% i ticlopidingruppen og i AMI fra 3,9 til 0,8% (93).

I en undersøgelse med primær *stent*-implantation ved AMI fandtes kombinationen ASA og ticlopidin uden warfarin effektiv som profylakse mod tromboemboliske komplikationer (94). Behandlingen med ticlopidin er en specialstopgave og kræver særlige forholdsregler pga. risikoen for neutropeni.

Patienter med uAP og ikke-Q-tak AMI behandlet med intravenøs UH fortsætter denne frem til interventionsbehandlingen, mens LMH-behandling afbrydes aftenen før proceduren (dvs. ingen morgendosis på interventionsdagen).

ASA er velindiceret i forbindelse med PTCA og stent-implantation. Dokumentationsniveau I. Ticlopidin gennem en måned er indiceret ved stent-implantation. Dokumentationsniveau II.

Heparinbehandling har dokumenteret effekt i forbindelse med selve PTCA- og stent-implantations-proceduren (dokumentationsniveau I). Rutinemæssig heparinbehandling efter PTCA eller stent-implantation er ikke indiceret, men kan anvendes i udvalgte tilfælde med høj tromboembolirisiko.

Før højrisikopatienter gælder særlige forhold (95).

6.4 REUMATISK HJERTELIDELSE OG MITRALPROLAPS

Ved reumatisk hjertelidelse, især mitralstenose med eller uden atrieflimren er den tromboemboliske risiko høj. Også ved »ren« mitralinsufficiens med ledsagende hjerteinsufficiens, stort LA eller LV er embolirisikoen udtalt, men dokumentationsniveauet for profylaktisk VKA-behandling er beskedent (niveau IV) (96, 97).

Uanset dette er VKA-behandling alligevel indiceret ved reumatisk mitralsygdom, altid ved atrieflimren, ved MS uanset rytme og ved MR med CHF og store LA/LV.

MVP påvist klinisk eller ekkokardiografisk er relativt hyppig. Tromboembolirisikoen er lille, og dokumentationsniveauet for VKA-behandling er V (98).

Ved tidligere kendte tromboembolieepisoder og/eller AF med deraf følgende øget risiko for recidiv er enten ASA (ved sinusrytme) eller VKA (ved AF) indiceret.

6.5 ATRIEFLIMREN

6.5.1 Kronisk, ikkevalvulær atrieflimren

Denne tilstand findes hos den største gruppe af patienter i den intern medicinske klinik, hvor antitrombotisk behandling bør overvejes. Ætiologien til AF er hyppigst iskæmisk/hypertensiv hjertesygdom, kardiomyopati og tyreoid hjertesygdom.

Tromboemboliincidensen er middel/høj 3-8% p.a., og

dokumentationsniveauet for effekt er højt, idet seks randomiserede undersøgelser alle har vist samme tendens (19, 99), nemlig at VKA reducerer de tromboemboliske komplikationer med ca. 60% uden væsentlig blødningsrisiko (1-2%) ved et INR-niveau på 2,0-3,0 (dokumentationsniveau I). Effekten af ASA er mere usikker og svagere dokumenteret, men til stede i nogen grad (19, 100, 101). Dokumentationsniveau II.

Alle patienter med kronisk atrieflimren skal behandles med VKA undtagen de 15-17%, som er under 60 år og helt uden nogen risikofaktor for tromboemboliske komplikationer. De signifikante risikofaktorer er: Enhver underliggende hjertesygdom, tidligere hypertension, tidligere apopleksi/TCI samt diabetes mellitus.

Pragmatik:

Over 50% af AF-patienterne er >75 år. Kontraindikationer mod VKA-behandling er hyppige, og medmindre en meget sikker kontrol finder sted, vil mange af disse ældre patienter være bedst tjent med ASA 150-300 mg daglig.

Hos patienter helt uden risikofaktorer og <60 år er VKA-behandling unødvendig, men patienter >75 år (uden risikofaktorer) er kandidater til velkontrolleret VKA-behandling (101, 102).

Anbefalinger for håndtering af antikoagulansbehandling ved AF (Tabel 2) er identiske med angivelserne i et nyligt review (104), og ændres ikke af resultaterne fra SPAF 3 (106).

Tabel 2. Antitrombotisk profylakse ved kronisk atrieflimren (adapteret fra Albers [101]).

Patienter med sikre risikofaktorer:*)		
alle aldersgrupper	warfarin	(uden kontraindikation)
alder >75 år	warfarin	(lav dosis: INR <3,0; god kontrol)
	eller ASA 150-300 mg/dag	(ved kontraindikation eller dårlig kontrol)
Patienter uden sikre risikofaktorer:		
alder <60 år	ingen behandling	(ASA hvis i tvivl)
alder 60-75 år	ASA 300 mg/dag	(efter fuld udredning)
alder >75 år	warfarin	forudsat:
		- ingen kontraindikationer
		- INR sikkert <3,0
		- god klinisk kontrol
ASA 150-300 mg/dag i øvrige tilfælde		

*) Risikofaktorer klinisk: Enhver organisk hjertesygdom, hypertension, diabetes, tidligere TCI/apopleksi.

Risikofaktorer på ekkokardiografi: LV-dysfunktion, forstørret LA. ASA-dosis 300 mg er den i litteraturen anvendte. Formentlig er 75-150 mg lige så effektivt (105).

6.5.2 Paroksyttisk atrieflimren

Forekommer hyppigt i klinisk medicin, dels som »forløber« for kronisk AF hos patienter med underliggende hjertesygdom, dels hos yngre som enkeltstående tilfælde uden hjertesygdom, eller i recidiverende form (fx ved syg sinusknude, WPW), men uden anden strukturel hjertesygdom. Det kaldes undertiden »lone« AF, når ætiologien ikke kan påvises.

Tromboemboliincidensen er lav-middel: 2-4% p.a. og dokumentationsniveauet for effekt af VKA-behandling er svagere end ved kronisk AF, idet ikke alle undersøgelser inkluderede patienter med paroksyttisk AF.

Indikationen for VKA er pragmatisk og bygger på en afvejning af den tilgrundliggende hjertesygdoms ætiologi og den individuelle tromboembolirisiko. Denne kan underbygges nøjere ved hjælp af kliniske risikomarkører (hypertension, nylig hjertereinsufficiens, tidligere tromboemboli) eller ved ekkokardiografisk påvist stort LA og/eller LV-dysfunktion. Denne individuelle risikovurdering gælder også for patienter med kronisk AF (19, 101, 106).

6.5.3 »Lone« atrieflimren

Betegner AF (kronisk eller paroksyttisk) uden påvist underliggende hjertesygdom trods omfattende ikke-invasiv udredning. Tromboembolirisikoen er ringe (under 2%) hos patienter under 60 år (19), mens ældre patienters risiko synes at være på niveau med kronisk atrieflimren med kendt ætiologi (19).

6.5.4 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 pragmatisk, idet videnskabelig dokumentation for langtidseffekt af sinusrytme versus AF hos sådanne patienter mangler. Den videnskabelige dokumentation for antikoagulationsbehandling ved konvertering af AF er tilsvarende yderst sparsom (107).

Klinisk konsensus p.t. anbefaler kun VKA-behandling, hvis patienten har haft AF (så sikkert som det kan fastslås) i over tre (fem) dage samt ved stort LA ved ekkokardiografi (tyder på længerevarende AF).

Ved DC-stød til patienter med AF og klapfejl eller klappoteser er VKA-behandling indiceret uanset varigheden af AF (108).

Nyere undersøgelser tyder på, at embolirisikoen ved DC-konvertering kan vurderes ved transøsofageal ekko (TEE), og at patienterne efter resultatet af TEE i nogle tilfælde kan nøjes med i.v. heparin frem for VKA, efterfulgt af VKA efter sædvanlige retningslinjer. Prospektive studier er undervejs til endelig afklaring heraf (109, 110).

VKA-behandling gives 3-4 uger før DC-stød og en måned efter (111) med et INR-niveau på 2,0-3,0. Dokumentationsniveau IV. Atrieflimren opstået efter torakotomi kan konverte-

res uden AK-behandling, da embolirisikoen er under 2% (112).

6.6 VENØS TROMBOEMBOLI, PROFYLAKSE OG BEHANDLING

6.6.1 Primær profylakse ved akut myokardieinfarkt

Ved primær profylakse kan der anvendes mekaniske og medikamentelle behandlingsmetoder, hvoraf de mest almindelige er UH eller LMH. Bedst dokumentation for tromboseprofylaktisk effekt hos patienter med AMI findes for UH, dokumentationsniveau I.

Mellem 17 og 38% af patienterne med AMI får DVT, og mere end halvdelen optræder inden for de første tre dage (113). Størst risiko har patienter med udbredte infarkter, specielt ved hjertereinsufficiens eller shock, immobilisation og høj alder.

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

Hos patienter i antitrombotisk behandling med ufraktioneret heparin og/eller VKA er yderligere profylakse ikke nødvendig. Ufraktioneret heparin 5.000 E subkutant hver ottende eller 12. time med begyndelse inden for 18 timer efter symptomdebut reducerer incidensen af DVT fra 23 til 4%. Dokumentationsniveau I.

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 (stent-AMI, CHF, immobilisering).

6.6.2 Manifest venøs tromboemboli

Behandling af DVT

Diagnosen sikres ved flebografi og Doppler-ultralyd til påvisning af proksimale tromber – ved crusvenetromber har Doppler for lav sensitivitet og specificitet (114).

Primært har behandlingen til formål at reducere risikoen for LE samt udvikling af postflebitisk syndrom.

Der savnes dokumentation for effekt af antitrombotisk behandling på risikoen for ikkeletal og letal PE. Behandlingen hindrer proksimal spredning af den venøse trombe, og den lokale trombolyse får mulighed for at virke (115). Trods behandling ses ved proksimal DVT efter fem år postflebitisk syndrom hos 60-70% og ved crusvenetrombose hos 30-40% (116).

Sammenlignet med antitrombotisk behandling med VKA og heparin ses komplet lyse hos flere DVT-patienter efter trombolyse (117), men efter fem år er der ingen forskel i behandlingseffekt (118). Behandling med (r)t-PA i doser på 0,05 mg/kg/time havde signifikant bedre lytisk effekt end heparin (119), mens lavere doser havde utilstrækkelig effekt (120).

Tre randomiserede kliniske undersøgelser (121-123)

sandsynliggør effekt af antitrombotisk behandling ved DVT, idet risikoen for tromboserecidiv nedsættes.

Behandlingen med VKA kan begynde samtidig med heparinbehandlingen (41, 124). Dokumentationsniveau I.

LMH er undersøgt i flere studier hos patienter med DVT. I fire randomiserede studier er der undersøgt subkutant LMH én eller to gange daglig 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 (26, 27).

Ved DVT er antitrombotisk behandling med heparin og VKA velindiceret (dokumentationsniveau I). Der er solid dokumentation (dokumentationsniveau I) for, at der kan anvendes subkutan injektion af LMH uden laboratoriekontrol ved DVT. Trombolys med SK, urokinase eller (r)t-PA er en meget individuel behandling, der ikke kan anbefales som rutinemæssig på nuværende tidspunkt. Anvendelse af trombocytfunctions hæmmere ved DVT er ikke indiceret.

Behandling af lungeemboli

Baggrunden for antikoagulationsbehandling ved PE er *Barritt & Jordans* arbejde fra 1960 (125). Af 19 patienter i en ubehandlet kontrolgruppe døde fem af PE, og yderligere fem fik ikkeletale recidiver. Omvendt var der blandt 54 behandlede (heparin og VKA) patienter ingen letale PE og kun ét tilfælde med recidiv. Undersøgelsen har været genstand for en del kritik (126). Klinisk PE-diagnose er meget usikker, og behandling af tilstanden bør baseres på objektiv test, hvor pulmonal angiografi og lungeperfusions-ventilationsscintigrafi kan anvendes (127). Bestemmelse af D-dimer kan anvendes hos patienter, hos hvem klinisk billede kombineret med objektive undersøgelser ikke har kunnet fastslå diagnosen, idet en normal værdi hos disse patienter vil kunne udelukke PE (128). Der er fundet god overensstemmelse (96%) mellem angiografi – hos patienter med høj klinisk mistanke om PE – og »high probability« positiv perfusions-ventilationsscintigrafi (129). Ved en todimensional ekkokardiografisk undersøgelse med Doppler kan der ved PE findes højre ventrikel-dilatation og hypokinesi, kompression af venstre ventrikel samt et højt tryk vurderet ved tricuspidalregurgitation.

Patienter med PE har en relativt høj mortalitet, men hos langt de fleste er PE et agonalt fænomen i en svær sygdom, fx cancer, hjerteinsufficiens og kronisk lunge sygdom (130, 131).

Som basisterapi anvendes på trods af den beskedne dokumentation antitrombotisk behandling med heparin og VKA.

Den antitrombotiske behandling med PE følger de samme principper som beskrevet for DVT, men den initiale heparinbehandling gives som infusion

af UH intravenøst, da subkutant UH og LMH ikke er tilstrækkeligt undersøgt. Ved tilstedeværende risikofaktorer eller recidiv (jf. senere) samt tromboembolisk pulmonal hypertension anbefales livsværig antitrombotisk behandling.

Det primære mål med behandlingen af PE 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 medicamentelle behandlingsregimer.

En række undersøgelser over de sidste 20-25 år har vist en effekt af trombolysbehandling hos patienter med PE, især hos patienter med højre ventrikel-dilatation og hypokinesi, samt mere end 30% hypoperfusion i lungerne vurderet ved scintigrafi (132). I forhold til den antitrombotiske behandling med heparin opnås en hurtigere bedring i radiografiske og hæmodynamiske abnormiteter. Ved anvendelse af bolusbehandling som ved AMI giver de anvendte trombolyseregimer samme blødningsrisiko, som kendes for AMI-behandlingen. Kun få studier vurderer en mulig langtidseffekt af trombolysbehandling (133, 134). Der er påvist signifikant effekt efter et år på kapillærvolumen og lungediffusionskapacitet efter trombolysbehandling.

6.6.3 Sekundær profylakse

Til sekundær venøs tromboseprofylakse kan anvendes VKA eller heparin (135). Vælges VKA-behandling, skal den begynde samtidig med heparinbehandlingen, som gives i fem dage eller længere, hvis INR ikke er i terapeutisk niveau. Effektiviteten af den sekundære profylakse er vist i randomiserede kliniske studier (122-124) (dokumentationsniveau I). INR-ratio på 2,0-3,0 er tilstrækkelig til at sikre den antitrombotiske effekt (136). AK-behandlingens varighed er omdiskuteret, men af tre nyere studier (137-139) fremgår det, at DVT- og PE-patienter med temporær risiko (fx operation, traume, temporær immobilisation, rejse, østrogenbehandling, infektion, Bakers cyste) foreslås behandlet i seks uger, medens patienter med permanente risikofaktorer (venøs insufficiens, systemisk LE, idiopatisk venøs trombose) anbefales behandlet i seks måneder (140). Længerevarende AK-behandling kan anbefales ved aktiv cancer, ved recidiv af venøs tromboemboli hos patienter med permanent risiko samt ved medfødt trombofili, såfremt der optræder et eller flere tilfælde med uprovokeret venøs tromboemboli.

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 I-IV). Det klinisk kontrollerede studie på crusvenetrombose (122) er kritiseret (141).

Alternativt er der foreslået hurtig mobilisering med anvendelse af graduerede støttestrømper til disse patienter (142). Immobile patienter bør AK-behandles.

Symptomatisk crusvenetrombose, som breder sig proksimalt, vil i de fleste tilfælde gøre det inden for den første uge (114). Med B-mode- eller Doppler-UL-undersøgelse kan disse tilfælde erkendes og antitrombotisk behandling institueres. Såfremt denne kontrolmulighed ikke anvendes, må antitrombotisk behandling anbefales. Generelt bør crusvenetrombose behandles som anden DVT.

6.7 ANTITROMBOTISK BEHANDLING UNDER GRAVIDITET

Antitrombotisk behandling af gravide indebærer særlige problemer. Der findes kun få prospektive studier, som tillader en vurdering af behandlingseffektivitet og komplikationsrisiko. Det er anslået af *Ginsberg & Hirsh* (143), at behandling med VKA, såfremt behandlingen gives i en kritisk periode fra sjette til 12. uge af graviditeten, er behæftet med en betydelig risiko for embryopati, ca. 25%, og uafhængigt af behandlingstidspunktet en vis risiko for CNS-abnormiteter. Antitrombotisk behandling med VKA frem til fødselstidspunktet medfører en betydelig risiko for dødfødsler og neonatale dødsfald som følge af blødninger (144, 145). Derimod synes behandling med heparin ikke at være behæftet med risiko for teratogene effekter, og behandling med heparin i relation til selve fødselstidspunktet er gennemført uden risiko for blødninger hos foster og moder (143, 146). Lavdosis-heparinbehandling 5.000 E \times 2 daglig subkutant giver utilstrækkelig tromboseprofylaktisk effekt hos gravide med artificielle (mekaniske) klapper (147). En heparindosis på 7.500-10.000 E \times 2 daglig subkutant giver effektiv tromboseprofylakse hos gravide med tidligere venøs tromboemboli (148). Det er vigtigt i relation til VKA-behandling af gravide i perioden fx 13.-36. uge, at man med de nye lavtrombogene klapper (fx St. Jude Medical) kan antikoagulere mindre intensivt end vanligt (149). Ved et INR-niveau på 2,0-2,5 blev der ikke iagttaget tromboemboliske komplikationer hos moderen (150, 151).

Sammenfattende kan foreslås følgende behandlingsforløb hos gravide med artificielle klapper eller venøs tromboemboli (DVT eller PE) samt hos gravide med trombofili:

A. Kvinder med artificielle hjerteklapper (ikkebiologiske).

AK-behandlingen med VKA skal ikke seponeres forud for graviditeten, da langvarig heparinbehandling i de doser, der er nødvendige, indebærer en risiko for osteoporoseudvikling.

1. Ved udebleven menstruation skal patienten straks (inden for en uge efter forventet blødning) have foretaget en graviditetsprøve.
2. Ved konstateret graviditet indlægges patienten.
3. VKA-behandlingen seponeres, og der iværksættes samtidig behandling med heparin givet subkutant hver 12. time. Dosis skal af-

stemmes efter måling af APTT seks timer efter administration af heparin, og APTT-værdien skal ligge på 1,5-2,0 \times patientens udgangsniveau eller kontrollens værdi. Heparindosis vil for de fleste kvinder i begyndelsen af graviditeten være ca. 10.000-20.000 E hver 12. time.

4. I 13. graviditetsuge kan der påbegyndes behandling med VKA under vedvarende tæt INR-kontrol, og heparin seponeres, når INR ligger i terapeutisk niveau (mellem 2,0 og 2,5). Heparin bør gives i mindst fem dage. Alternativt kan der fortsættes med heparin.
5. I 36. graviditetsuge seponeres VKA-behandlingen samtidig med, at der igen iværksættes behandling med heparin.
6. Behandlingen med heparin fortsætter indtil fødslen, og et døgn efter fødslen skiftes til VKA, idet heparinbehandlingen fortsætter, indtil INR har været i terapeutisk niveau i to døgn.
7. Såfremt fødslen indtræder på et tidspunkt, hvor den gravide fortsat er i behandling med VKA, seponeres denne behandling og gerne mindst to døgn før selve fødslen, og man foretager sectio for at minimere blødningsrisikoen hos barnet.
8. I tilfælde af AK-behandling med VKA frem til selve fødselstidspunktet gives den nyfødte som vanligt K-vitamin umiddelbart efter fødslen.

B. Gravide med indikation for forebyggende behandling mod venøs tromboemboli.

Der behandles med ufraktioneret heparin 7.500-10.000 E hver 12. time (152) eller LMH (dosis afhænger af præparatet) (153). Behandlingen fortsætter indtil fødselstidspunktet, og efter fødslen skiftes til VKA-behandling.

C. Behandling af venøs tromboemboli hos gravide.

Patienter, som får venøs tromboemboli (DVT eller PE) under graviditeten, skal påbegynde heparinbehandling efter de sædvanlige retningslinjer, som er angivet tidligere. Drejer det sig om DVT, kan der anvendes LMH subkutant, og drejer det sig om PE, anvendes infusion af UH, idet der begyndes med bolus 5.000 E intravenøst efterfulgt af infusion af heparin intravenøst. Ved anvendelse af terapeutisk LMH bør der hos gravide kontrolleres plasma-anti-Xa, medens behandling med UH kontrolleres på vanlig vis med APTT. Når man foretager monitorering, bør APTT seks timer efter heparinadministration ligge på 1,5-2,0 \times udgangsværdien (154). Denne behandling fortsættes indtil fødslen, og efter fødslen kan der skiftes til behandling med VKA. Hos gravide og post partum bør der altid anvendes warfarin, som er den eneste undersøgte VKA hos disse patienter, og som kan anvendes i

forbindelse med amning. VKA-behandling skal gives i mindst to uger.

6.8 ANTITROMBOTISK PROFYLAKSE VED OG EFTER HJERTEKIRURGI

Patienter, der opereres for hjertesygdom, skal i almindelighed følge retningslinjerne for hjertepatienter angivet tidligere (6.1-6.7). Der bliver dog ofte tale om modifikationer af eventuel tidligere iværksat behandling i relation til operationen samt iværksættelse af ikke tidligere indiceret behandling efter operationen.

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

6.8.1 Revaskularisering af myokardiet

Den kirurgiske revaskulariseringsteknik består af bypass-grafting med direkte anastomose til epikardiale koronarkar. Som graftmateriale anvendes ofte autolog saphena magna-vene eller anden autolog vene. I de senere år er brugen af stilket arteria mammaria interna blevet standardteknik, idet det har vist sig, at denne graft på lang sigt holder sig åben i væsentligt højere grad end venegrafterne (155) og har positiv indflydelse på langtidsoverlevelse (156, 157). Arteria gastroepiploica sinistra syntes at have egenskaber med hensyn til langtidsholdbarhed, der ligner arteria mammaria, men observationstiden for denne type graft er endnu så kort, at der ikke kan siges noget konklusivt herom. Det samme gælder den genoplivede behandling med anvendelse af frie arterielle grafter, som fx a. radialis og a. epigastrica inferior (158).

Da de stilkede, arterielle bypass-grafer ikke kan dække alle områder, der revaskulariseres hos patienter med trekarsygdom og da der endnu ikke foreligger langtidsresultater af frie arterielle grafter, er der fortsat behov for brug af autolog venegraft hos hovedparten af patienterne, der får foretaget koronar bypass-operation.

Der er adskillige studier (dokumentationsniveau I-II), der viser, at venegraft-*patency* øges ved brug af trombocytfunktionshæmmere (159, 160). Ved brug af ASA præoperativt er der påvist signifikant øgning af per- og postoperativ blødning og et øget antal reoperationer for blødning i det umiddelbare postoperative forløb (161).

Doseringen af ASA angives meget varierende fra 50 mg til 1 g daglig.

Den tidsmæssige relation mellem ASA-behandlingens iværksættelse og effekten på *patency rate* er vel-demonstreret i form af manglende effekt ved sen postoperativ iværksættelse af behandlingen (162).

Effekten af trombocytthæmmerbehandling er kun påvist på venegrafter. Placebokontrollerede undersøgelser på stilkede eller frie arteriegrafter foreligger ikke. Der er ikke påvist effekt på venegraft-*patency* ved ASA-behandling ud over et år postoperativt, men der er almindeligvis indikation for fortsat ASA-behandling på grund af grundmorbus.

6.8.1.1 Rekommandationer

1. ASA 150 mg daglig påbegyndt tidligst muligt efter operationens afslutning og fortsat livslangt (dokumentationsniveau I).

2. Alternativ behandling ved ASA-allergi: Ticlopidin 250 mg × 2 påbegyndt så tidligt som muligt postoperativt (dokumentationsniveau I) (163).

6.8.2 Operationer for klaplidelser

Operationer for klaplidelser omfatter dels plastik på klapparatet med bibeholdelse af den oprindelige klappstruktur, eventuelt med indsættelse af understøttende materiale, dels excision af klappen med indsættelse af biologisk eller mekanisk klapprotese.

6.8.2.1 Mekaniske klapprotoser

Hos danske patienter opereret inden for de sidste 15 år forekommer der generelt tre forskellige typer af hjerte-klapprotoser:

1. Kugleventiler (fx Starr Edwards).
2. Enkelt vippekive-proteser (fx Bjørk Shiley, Lillehei-Kaster, Hall-Medtronic).
3. Tovingede proteser (fx St. Jude Medical, Carbo-medics og Duromedics).

Fælles for samtlige typer af mekaniske og biologiske klapprotoser er risikoen for embolier og klaptrombose. Litteraturen over komplikationer konfundes i nogen grad ved, at man ikke skelner mellem disse to former for komplikationer. Kun ved kugleventilerne (Starr Edwards) er der påvist en sikker parallellitet mellem risikoen for klaptrombose og risikoen for emboliske fænomener (164). Det har været den generelle opfattelse, at type 1 repræsenterer den største forekomst af tromboemboliske komplikationer. Type 2 indtager en mellemposition, og type 3 er overlegen i forhold til de andre, dog uden at være fri for disse komplikationer.

Ved sammenligning mellem forskellige klaptyper fra forskellige centre kan der kun drages meget forsigtige konklusioner. Man må tage hensyn til »baggrunds-emboliforekomsten«, som varierer meget med patientmaterialet, og at antikoagulationsniveauet i lidt ældre opgørelser kun sjældent er opgivet i INR.

Såvel enkeltvippekiveventilerne som de tovingede proteser har været forsøgt uden antitrombotisk profylakse i aortaposition med meget høj forekomst af tromboemboliske komplikationer til følge (165, 166). Antitrombocytbehandling alene fandtes utilstrækkelig ved Bjørk Shiley-klappen, hvorimod ASA + dipyridamol i et par undersøgelser synes at give resultater på linje med antikoagulationsbehandling med VKA i moderate INR-niveauer ved St. Jude-klappen (167, 168).

Der er foretaget undersøgelser over forskellige niveauer på materialer indeholdende flere forskellige typer klapper, og den generelle tendens har været, at moderate INR-niveauer på 2,5-3,5 giver adækvat profylakse mod tromboemboliske fænomener og meget ringe risiko for blødningskomplikationer (dokumenta-

tionsniveau I-II) (18, 169). I to (niveau I) arbejder er den samme klap undersøgt prospektivt ved forskellige INR-niveauer. Ved et INR-niveau hos patienter med St. Jude-klappen på 1,8-2,7 fandtes ikke flere TE-komplikationer end ved niveauerne 2,5-3,2 eller 3,0-4,5, hvorimod der var signifikant færre blødningsepisoder. Lignende resultater er opnået for Hall-Medtronic-vippeskiveventilen (166).

Hos patienter med særlig høj risiko for TE-komplikationer, fx kugleventiler + tilstedeværelsen af en eller flere risikofaktorer ud over den mekaniske klapprotese har kombinationen af VKA og trombocytfunctions hæmmer i form af ASA eller dipyridamol vist sig effektiv (170, 171). VKA i kombination med lavdosis-ASA 100 mg daglig gav ikke øget risiko for klinisk betydende blødning (171).

6.8.2.2 Biologiske klapprotoser

De i dag anvendte såkaldte biologiske klapprotoser falder i tre hovedgrupper, nemlig homografter (aorta eller pulmonal), svineaortaklapper, glutaraldehyd eller på anden vis fikserede samt klapprotoser tildannet af fikseret animalsk (okse) pericardium monteret på en *stent*. *Stent*-løse aortaklapprotoser fremstillet af både native svineaortaklapper og af bovint pericardium bruges i stigende grad, specielt ved snæver aortarod (172).

Medens homografter synes at være fri for tromboemboliske komplikationer ud over baggrundsforekomsten (173, 174), er hverken svineaortaklapprotoserne eller perikardieklapprotoserne frie for denne komplikation i de første uger efter implantationen. Således er der i et arbejde fundet en forekomst af emboliske episoder ved bioprotoser uden antitrombotisk behandling eller trombocytthæmning svarende til, hvad man finder ved antikoagulerede mekaniske klapper. Ved to forskellige niveauer, henholdsvis lavt og moderat, af antikoagulationsbehandling i tre måneder efter implantationen fandtes ingen signifikant forskel på emboliforekomsten ved biologiske klapper, hvorimod der var signifikant forskel i blødningsrisiko (dokumentationsniveau I) (171). I ét arbejde (dokumentationsniveau IV) fandtes tilfredsstillende kontrol af emboliske episoder hos patienter med biologiske klapper i mitralpositionen med ASA-behandling alene til trods for, at over halvdelen af patienterne havde AF (175).

6.8.2.3 Klappplastikker

Der foreligger ingen (dokumentationsniveau I, II eller III) undersøgelser over tromboemboliforekomsten efter klappplastikker, hvorfor man her må ekstrapolere fra erfaringerne med biologiske klapprotoser.

6.8.2.4 Brug af heparin postoperativt

Det er praksis visse steder at anvende systemisk heparinisering umiddelbart efter afsluttet operation og frem, til et passende INR-niveau er nået med VKA (97). En sådan praksis er teoretisk begrundet, og der er intet videnskabeligt dokumenteret holdpunkt herfor.

6.8.2.5 Rekommandationer

Mekaniske klapper

1. Alle mekaniske klapper bør antikoaguleres med VKA.
2. St. Jude Medical-protoser og muligvis andre tovingede mekaniske protoser kan antikoaguleres på et niveau af INR på 1,8-2,7 (dokumentationsniveau I). Andre mekaniske klapprotoser bør antikoaguleres til et niveau af INR på 2,5-3,5 (dokumentationsniveau II-V).
3. Hos patienter med særlige risikofaktorer eller gentagne emboliske episoder trods tilsyneladende adækvat INR-niveau kan der suppleres med ASA i lav dosering 75-150 mg per dag (dokumentationsniveau I).
4. I tilfælde, hvor antikoagulation med VKA er kontraindiceret hos patienter med tovingede klapper i aortaposition, kan ASA-behandling alene eller kombineret med dipyridamol anvendes i doser på henholdsvis 300-325 mg ASA og 75-225 mg dipyridamol (dokumentationsniveau III-IV).
5. Hvis hyppig INR-kontrol er umulig eller vanskelig, kan fast lav warfarindosering (2,5 mg) + 80 mg ASA anvendes efter initial fastlæggelse af INR på denne dosering (niveau IV) (106).

Biologiske klapper

1. Homografter behøver ingen antitrombotisk profylakse, medmindre andre risikofaktorer end klapsygdom indikerer dette.
2. Xenografter, det være sig svineaortaklapper eller perikardieklapprotoser med eller uden *stent*, bør antikoaguleres i tre måneder med et INR-niveau på 2,0-3,0. Dokumentationsniveau I.
3. Patienten i kronisk atrieflimren bør fortsætte med antikoagulationsbehandling med INR på 2,0-3,0 og behandlingen fortsættes livslang. Dokumentationsniveau I.
4. Hos patienten i sinusrytme bør livslang ASA-behandling (150-325 mg per dag) overvejes, såfremt der ikke foreligger kontraindikation. Dokumentationsniveau IV.

Klappplastikker

Samme retningslinjer som for biologiske klapprotoser.

Det fremgår af ovenstående INR-niveauer, at en mål-INR på 2,6-2,7 vil være optimal for de fleste mekaniske klapprotoser.

Men selv litteraturens seneste resultater (25) tillader endnu ikke at forlade opdelingen i lav- og høj-trombogene protoser.

7. INVASIVE PROCEDURER UNDER ANTITROMBOTISK BEHANDLING

	Procent blødninger per år		
	total	større	letale
DVT/PE	4,0	0,9	0,0
Klapprotoser	6,0	2,4	0,7
Atrieflimren	3,9	1,7	0,2

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 (34) (se Tabel 3).

7.2 ACETYLSALICYLSYRE

Er ingen absolut kontraindikation mod invasive/operative procedurer. Ved koronare bypass-operationer sepeneres ASA imidlertid 14 dage præoperativt pga. en øget peroperativ blødningstendens.

8. KOMPLIKATIONER TIL ANTITROMBOTISK BEHANDLING

8.1 VITAMIN-K-ANTAGONISTER

Erfaringen fra flere serier af VKA-behandlede patienter viser følgende blødningsrisiko, hvor større blødning er

Tabel 3. *Anbefalet INR-niveau ved diagnostiske indgreb hos patienter i behandling med K-vitamin-antagonister.*

Ved diagnostiske indgreb	INR-niveau
Knoglemarvsaspiration	
Ascitespunktur o.l.	< 2,5
Transluminal angioplastik	
Angiografi, femoral	
Angiografi, carotis	
Muskelbiopsi	
Laparoskopi uden biopsi	
Endo (bronko)skopi med biopsi	< 2
Knoglemarvsbiopsi	
Torakocentese (diagnostisk)	
Lumbalpunktur	
Myelografi	
Nålebiopsi (blind)	
Gastroskopi med biopsi	
Laparoskopi med biopsi	
Perkutan transhepatisk kolangiografi	< 1,5
ERCP	
Torakocentese (terapeutisk)	
Translumbal angiografi	
Artroskopi/biopsi	
Chirurgia minor	
tandekstraktion	< 2,5
implantation af pacemaker	< 1,5

(Fra reference 34).

defineret som blødning, der kræver indlæggelse, transfusion eller kirurgisk indgreb (176):

Omtrent samme frekvens af større blødning fandtes i WARIS-undersøgelsen hos post-AMI-patienter (10).

Heroverfor står resultaterne af en dansk, retrospektiv opgørelse fra et centralsygehus, hvor man fandt 2,7% større blødninger, foruden at alder over 75 år og hypertension var selvstændige risikofaktorer for blødning med henholdsvis 10,5% og 4,5% (177). I større opgørelser er der imidlertid usikkerhed om betydningen af alder og hypertension (176), mens der er accepteret enighed om, at intensiteten af VKA-behandling er væsentlig for blødningsrisikoen, således at et INR-niveau på 2,0-3,0 er det optimale balancepunkt mellem antitrombotisk effekt og blødningsrisiko (178).

Profylaktisk peroral antikoagulationsbehandling kan således kun anbefales (rutinemæssigt), hvis en given afdeling/ambulatorium kan gennemføre behandlingen med en risiko på under 1-2% for større blødninger.

Regelmæssig kontrol af hyppigheden af blødninger og tromboemboliske tilfælde må anbefales.

8.2 HEPARINER

Den hyppigste bivirkning under heparinbehandling er blødning, der er fundet størst ved intermitterende intravenøs bolusinjektion og mindst ved subkutan administration (større blødninger hos henholdsvis 14 og 4%).

Heparin givet sammen med ASA øger blødningsrisikoen, men er acceptabel hos patienter med iskæmisk hjertesygdom, som får kortvarig heparinbehandling efter de angivne retningslinjer (subkutan profylaktisk dosering eller APTT-styret intravenøs infusion).

Heparinbehandling kan give trombocytopeni (heparinassocieret trombocytopeni = HAT). HAT findes i to typer, type 1 og type 2 (179, 180). Patogenesen for HAT type 1 og type 2 er forskellig. HAT type 1 optræder hos omkring 10% af alle patienter, som får behandling med heparin. Faldet i trombocytal optræder som regel inden for få dage og skyldes en ikkeimmunologisk binding af heparin til trombocytoverfladen. Trombocytallet falder sjældent til under $100 \times 10^9/l$ på trods af fortsat heparinbehandling. LMH synes at være mindre tilbøjelig til at inducere HAT type 1 end UH. HAT type 2 optræder hos 0,5%-2% af patienter, som behandles med heparin i mere end fem dage. Risikoen for HAT 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 trombocytal til $40-60 \times 10^9/l$, og tilstanden kan kompliceres med tromboemboliske manifestationer. Fænomenet skyldes dannelsen af antistoffer over for pladefaktor IV-heparinkompleks.

Under heparinbehandling kan der optræde osteoporose og alopeci. Osteoporose synes kun at optræde ved mere end tre måneders behandling med mere end 20.000 E heparin daglig.

8.3 TROMBOCYTFUNKTIONSHÆMMERE

ASA kan give gastrointestinale bivirkninger som kvalme, appetitløshed og gastritsymptomer. Generne er dosisafhængige. I store placebokontrollerede undersøgelser kan der beregnes en let øget risiko for intrakranial blødning under ASA-behandling på ca. ét tilfælde per 4.200 personårs behandling.

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

Når ASA gives sammen med streptokinase ved AMI, er der set en 0,3% øgning i frekvensen af større blødninger og 0,1% flere intrakraniale blødninger. Samtidig er der dog fundet 0,3% færre apoplektiske tilfælde (cerebrale infarkter) end i placebogruppen. Kombinationsbehandlingen reducerede mortaliteten med 42%.

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

9. RESUMÉ

Trombedannelse spiller en afgørende rolle hos et meget stort antal patienter med de »store« akutte medicinske sygdomme: angina pectoris, ustabil angina pectoris, akut myokardieinfarkt, atrieflimren, dyb venøs trombose og lungeemboli.

Antitrombotisk behandling og profylakse indtager derfor en væsentlig plads i behandlingen af disse patienter.

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

Denne rapport fokuserer på patogenetiske mekanismer, optimal behandlingsstyring og dokumentationen for en række indikationer.

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 antikoagulationsbehandling må erstattes af en høj grad af individualiseret indikationsstilling, hvor risikofaktorer for TE nøje afvejes over for den potentielle blødningsrisiko.

I de fleste undersøgelser, som udgør dokumentationen for en signifikant antikoagulationseffekt, 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.

Det samme gør undersøgelsernes angivelser af behandlingsvarighed, der ikke modsvarer den langtidsbe-

Tabel 4. Dokumentationsniveauer for antitrombotisk behandling.

Indikation	Dokumentationsniveau
1. AF (VKA-behandling)	
kronisk AF	I
paroxysmisk AF	II
»lone« AF	I
AF ved MS	IV-V
DC-konversion af AF	III
AF (ASA 150 eller 300 mg daglig)	I-II
2. DVT & LE (heparin og VKA-behandling)	
DVT	I-II
LE	I-II
DVT & LE (VKA-profylakse, <3 måneder)	I
DVT & LE (VKA-profylakse, langtids)	V
isoleret crus-DVT (VKA-profylakse, <3 måneder)	I-IV
3. AMI	
tidlig fase, højrisikopatienter (heparin/VKA)	I-II
tidlig fase, ant. Q-infarkt (heparin ± VKA)	I-II
alle AMI, DVT-profylakse (heparin s.c.)	II
tidlig fase (ASA 75-150 mg)	I
langtids-ASA (75-150 mg)	I
uAP (ASA 75-150 mg)	I
uAP (ASA + heparin i.v. eller s.c.)	I
stabil AP (ASA 75-150 mg)	I
4. Klaplidelser	
reumatisk MS (VKA-profylakse)	IV
reumatisk aortasygdom	*)
MVP, asymptomatisk	*)
+ TCI i sinusrytme (ASA 150 mg)	V
+ tidligere TE og/eller AF (VKA-profylakse)	V (I)
mitralkalcifikation, asymptomatisk	*)
+ tidligere T-E og/eller AF (VKA-profylakse)	I
5. Infektøs endokardit, sinusrytme	
+ mekanisk klap (VKA-profylakse)	*)
+ mekanisk klap (VKA-profylakse)	III-IV
ikkebakteriel trombotisk endokardit (heparin)	III-IV

*) AK-behandling ikke indiceret.

handling, som præventiv antikoagulationsbehandling i princippet altid er.

Derfor er det vigtigt, at den individuelle behandlingsindikation revurderes hvert eller hvert andet år. Bevidstløs fortsættelse af »livsvarig« VKA-behandling inviterer til blødningskomplikationer i det lange løb, både fordi patienterne bliver ældre og fordi langtids-VKA-behandling – alt andet lige – er en velkendt blødningsrisikofaktor.

Incidensen af større blødningskomplikationer i en afdeling eller et ambulatorium skal være kendt og må ikke overstige 1-2% p.a., idet gevinsten ved behandlingen derved mistes for mange indikationsområder.

Bl.a. af denne grund er et væsentligt nyere aspekt ved al profylaktisk VKA-behandling anvendelse af et generelt lavere intensitetsniveau end vi tidligere har været vant til, samt den obligatoriske brug af INR som kontrolvariabel.

Internationalt accepterede INR-niveauer ved de fleste »store« indikationer fremgår af Tabel 4.

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 i Danmark på dette store terapiområde kræver som minimum, at denne rapport's retningslinjer bliver læst, lært og udbredt i de ansvarlige afdelinger, ambulatorier og laboratorier.

ASA versus VKA-behandling ved AMI

I BMJ 1996; 313: 1429-21 (181) er der publiceret en randomiseret klinisk undersøgelse (the AFTER study), hvor ASA 150 mg daglig er sammenlignet med VKA-behandling hos patienter, som har fået trombolysesebehandling for AMI. I undersøgelsen blev 1.036 patienter randomiseret og 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 apopleksi. Den foretrukne antitrombotiske profylaxe hos denne patientgruppe må derfor primært være ASA.

10. LITTERATUR

- Lassen JF. Peroral antikoagulansbehandling – en kvalitetsvurdering [ph.d.-afhandling]. Odense: Odense Universitet, 1996.
- Jørgensen T, Danneskiold-Samsøe B, Godtfredsen J, Jespersen J – på vegne af NEMT og Nordkems Projektgruppe. Antikoagulansbehandling i Norden – sammenfattende rapport. (DSI rapport 94.12). København: Dansk Sygehus Institut, 1994.
- Dalen JE, Hirsh J. Fourth ACCP consensus conference on antithrombotic therapy. Chest 1995; 108 (suppl): 225-552S.
- The RISC Group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose Aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. Lancet 1990; 336: 827-30.
- ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral Aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. Lancet 1988; II: 349-60.
- The SCATI Group. Randomized controlled trial of subcutaneous calcium-heparin in acute myocardial infarction. Lancet 1989; II: 182-6.
- GISSI-2. A factorial randomised trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12,490 patients with acute myocardial infarction. Lancet 1990; 336: 65-71.
- ISIS-3 Collaborative Group. 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. Lancet 1992; 339: 753-70.
- The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. N Engl J Med 1993; 329: 673-82.
- Smith P, Arnesen H, Holme I. The effect of warfarin on mortality and reinfarction after acute myocardial infarction. N Engl J Med 1990; 323: 147-52.
- The ASPECT Study Group. The effect of long-term therapy with oral anticoagulants on mortality and cardiovascular morbidity after myocardial infarction. Lancet 1994; 343: 499-503.
- Goodmann SG, Langer A, Durica SS, Raskob GE, Comp PC, Gray RJ et al. Safety and anticoagulation effect of a low-dose combination of warfarin and Aspirin in clinically stable coronary artery disease. Am J Cardiol 1994; 74: 657-61.
- Cook DJ, Guyatt GH, Laupacis A, Sackett DL, Goldberg RJ. Clinical recommendations using levels of evidence for antithrombotic agents. Chest 1995; 108: 227-30S.
- Poller L, Wright D, Rowlands M. Prospective comparative study of computer programs used for management of warfarin. J Clin Pathol 1993; 46: 299-303.
- Larson G, Stigendal L, Dahlbäck B, Berntorp E, Egberg N, Johnsson H. Kontroll av oral antikoagulationsbehandling; Quick-metodik ett steg tillbaka. Läkartidningen 1993; 90: 2781.
- Stein B, Fuster V, Halperin JV, Chesebro JH. Antithrombotic therapy in cardiac disease. An emerging approach based on pathogenesis and risk. Circulation 1989; 80: 1501-13.
- Huisman MV, Büller 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; 95: 498-502.
- Saour JN, Sieck JO, Mamo LA, Gallus AS. Trial of different intensities of anticoagulations in patients with prosthetic heart valves. N Engl J Med 1990; 322: 428-32.
- The Atrial Fibrillation Investigators (AFI). Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled trials. Arch Intern Med 1994; 154: 1449-57.
- Turpie AGG, Gunstensen J, Hirsh J, Nelson H, Gent M. Randomised comparison of two intensities of oral anticoagulation therapy after tissue heart valve replacement. Lancet 1988; I: 1242-5.
- Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJM, Briët E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. Thromb Haemost 1993; 69: 236-9.
- The European Atrial Fibrillation Trial Study Group. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with non-rheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia. N Engl J Med 1995; 333: 5-10.
- Fihn SD. Aiming for safe anticoagulation. N Engl J Med 1995; 333: 54-5.
- Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, van der Meer FJM, Vanderbroucke JP, Briët E. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. N Engl J Med 1995; 333: 11-7.
- The AREVA Group. AREVA: multicenter randomized comparison of low-dose versus standard-dose anticoagulation in patients with mechanical prosthetic heart valves. AREVA Circulation 1996; 94: 2107-12.
- Green D, Hirsh J, Heit J, Prins M, Davidson B, Lensing AW. Low molecular weight heparin: a critical analysis of clinical trials. Pharmacol Rev 1995; 46: 89-109.
- Hirsh J, Siragusa S, Cosmi B, Ginsberg JS. Low molecular weight heparins (LMWH) in the treatment of patients with acute venous thromboembolism. Thromb Haemost 1995; 74: 360-3.
- Verstraete M, Zoldhelyi P. Novel antithrombotic drugs in development. Drugs 1995; 49: 856-84.
- Lefkowitz J, Plow EF, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors in cardiovascular medicine. N Engl J Med 1995; 332: 1553-9.

30. Lefkowitz J, Topol EJ. Direct thrombin inhibitors in cardiovascular medicine. *Circulation* 1994; 90: 1522-36.
31. WHO Expert Committee on Biological Standardization. 31st report. WHO Techn Rep Ser 1983; 687: 81-105.
32. International Committee for Standardization in Hematology, International Committee on Thrombosis and Haemostasis. ICSH/ICTS recommendations for reporting prothrombin time in oral anticoagulant control. *Thromb Haemost* 1985; 53: 155-6.
33. Jespersen J. Den standardiserede protrombintidsbestemmelse. International Normalized Ratio (INR) og dens terapeutiske intervaller. *Ugeskr Læger* 1988; 150: 3038-41.
34. Jespersen J, Hansen MS, Dyerberg J, Ingerslev J, Jensen G, Jørgensen M et al. Den standardiserede protrombintidsbestemmelse og optimal antikoagulationsbehandling. *Ugeskr Læger* 1991; 153: 355-60.
35. Raskob GE, Hull RD. Venous thrombosis. I: Kwaan HC, Samama MM, eds. *Clinical thrombosis*. Boca Raton, Florida: CRC Press, Inc., 1989: 60-89.
36. Jespersen J. 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.
37. Weiss P, Soff GA, Halkin H, Seligsohn U. Decline of protein C and S and factors II, VII, IX and X during the initiation of warfarin therapy. *Thromb Res* 1987; 45: 783-90.
38. Gram J, Jespersen J. Protein C mangel og trombose – fysiologiske og kliniske aspekter. *Ugeskr Læger* 1986; 148: 1670-2.
39. Wesler S, Gitel N. Warfarin. From bedside to bench. *N Engl J Med* 1984; 311: 645-52.
40. Broekmans AW, Bertina RM, Loeliger EA, Hofman V, Klingemann HG. Protein C and the development of skin necrosis during anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1983; 49: 251.
41. 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; 322: 1260-4.
42. Grip L, Blombäck M, Schulman S. Hypercoagulable state and thromboembolism following warfarin withdrawal in post-myocardial-infarction patients. *Eur Heart J* 1991; 12: 1225-33.
43. Hommes DW, Bura A, Mazzolai L, Büller HR, ten Cate JW. Subcutaneous heparin compared with continuous intravenous heparin administration in the initial treatment of deep vein thrombosis. *Ann Intern Med* 1992; 116: 279-84.
44. Basu D, Gallus A, Hirsh J. A prospective study of the value of monitoring heparin treatment with the activated partial thromboplastin time. *N Engl J Med* 1972; 287: 324-7.
45. Barrowcliffe TW, Gray E. Studies of phospholipid reagents used in coagulation. II. Factors influencing their sensitivity to heparin. *Thromb Haemost* 1981; 46: 634-7.
46. Brandt JT, Triplett DA. Laboratory monitoring of heparin. Effect of reagents and instruments on the activated partial thromboplastin time. *Am J Clin Pathol* 1981; 76: 530-7.
47. Peto R, Gray R, Collins R, Wheatly K, Hennekens C, Jamrozik K et al. Randomised trial of prophylactic daily Aspirin in British male doctors. *BMJ* 1988; 296: 313-6.
48. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the Aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med* 1989; 321: 129-35.
49. Manson JE, Stampfer MJ, Golditz 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; 266: 521-7.
50. Ridker PM, Manson JE, Gaziano JM, Buring JE, Hennekens CH. Low-dose Aspirin therapy for chronic stable angina. *Ann Intern Med* 1991; 114: 835-9.
51. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy – 1. Prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994; 308: 81-106.
52. Juul-Møller S, Edwardsson 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. *Lancet* 1992; 340: 1421-5.
53. Nyman I, Larsson H, Wallentin L. Prevention of serious cardiac events by low-dose Aspirin in patients with silent myocardial ischaemia. *Lancet* 1992; 340: 497-501.
54. 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.
55. Freeman MR, Williams AE, Chrischold RJ, Armstrong PW. Intracoronary thrombus and complex morphology in unstable angina. Relation to timing of angiography and in-hospital cardiac events. *Circulation* 1989; 80: 17-23.
56. Falk E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death. Autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation* 1985; 71: 699-708.
57. Waters D, Lam J, Thérroux P. Newer concepts in the treatment of unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1991; 68: 34-41C.
58. Wallentin L, Ohlsson J, Swahn E for the FRISC Study Group. Fragmin during instability in coronary artery disease (FRISC) – Short term results of a placebo-controlled prospective randomized study of s.c. treatment with low molecular weight heparin (LMWH) [abstract]. *Circulation* 1995; 92 (suppl 1) 1-416.
59. Gurfinkel EP, Manos EJ, Mejail RI, Gerda MA, Duronto EA, Garcia 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; 26: 313-8.
60. Thérroux P, Waters D, Lam J, Juneau M, McCans J. Reactivation of unstable angina after the discontinuation of heparin. *N Engl J Med* 1992; 327: 141-5.
61. Neri Seneri GG, Modesti PA, Gensini GF, Branzi A, Melandri G, Poggeri L et al. Randomized comparison of subcutaneous heparin, intravenous heparin, and Aspirin in unstable angina. *Lancet* 1995; 345: 1201-4.
62. Telford AM, Wilson C. Trial of heparin versus atenolol in prevention of myocardial infarction in intermediate coronary syndrome. *Lancet* 1981; I: 1225-8.
63. Williams DO, Kirby MG, McPherson K, Phear DM. Anticoagulant treatment in unstable angina. *Br J Clin Pract* 1986; 40: 114-6.
64. Thérroux P. Antiplatelet and antithrombotic therapy in unstable angina. *Am J Cardiol* 1991; 68: 92-8B.
65. DeWood MA, Spores SJ, Notske R, Mouser LT, Burroughs R, Golden MS et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980; 303: 897-902.
66. Israel DH, Fuster V, Ip JH, Chesebro JH. Antithrombotic therapy in acute myocardial infarction. *Thromb Haemorrh Disorders* 1991; 4: 33-41.

67. Chesebro JH, Badimon L, Fuster V. New approaches to the treatment of myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990; 65: 12-9C.
68. Prins MH, Hirsh J. Heparin as an adjunctive treatment after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991; 67: 3-11A.
69. The GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 1615-22.
70. Thompson PL, Aylward PE, Federman J, Giles RW, Harris PJ, Hodge RL et al. A randomized comparison of intravenous heparin with oral Aspirin and dipyridamol 24 hours after recombinant tissue type plasminogen activator for acute myocardial infarction. *Circulation* 1991; 83: 1534-42.
71. The International Study Group. In-hospital mortality and clinical courses of 20,891 patients with suspected acute myocardial infarction randomised between alteplase and streptokinase with or without heparin. *Lancet* 1990; 336: 71-5.
72. Klimt CR, Knatterud GL, Stamler J, Meier P and the Persantin-Aspirin Reinfarction Study Research Group - Part II. Secondary myocardial prevention with persantin and Aspirin. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 251-69.
73. International Anticoagulation Review Group. Collaborative analysis of long term anticoagulation administration after acute myocardial infarction. *Lancet* 1970; I: 203-9.
74. Report of the Sixty-Plus Reinfarction Study Research Group. A double blind trial to assess long term oral anticoagulation therapy in elderly patients after myocardial infarction. *Lancet* 1980; II: 989-93.
75. Meijer A, Verheugt FWA, 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; 87: 1524-30.
76. Schreiber TL, Miller DH, Silvasi D, McNulty A, Zola BE. Superiority of warfarin over Aspirin long term after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1990; 119: 1238-44.
77. Left ventricular thrombosis and stroke following acute myocardial infarction, [editorial]. *Lancet* 1990; 335: 759-60.
78. Egeblad H. Intracardiac thrombus - systemic arterial embolism. Contribution of echocardiography. *Acta Med Scand* 1988; 224 (suppl 730).
79. 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; 122: 23-6.
80. Turpie AGG, 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; 320: 352-7.
81. Vaitkus PT, Barnathan ES. Embolic potential, prevention and management of mural thrombus complicating anterior myocardial infarction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1004-9.
82. Stratton JR, Resnick AD. Increased embolic risk in patients with left ventricular thrombi. *Circulation* 1987; 75: 1004-11.
83. Cregler LL. Antithrombotic therapy in left ventricular thrombosis and systemic embolism. *Am Heart J* 1992; 123: 1110-4.
84. Turpie AGG, 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; 329: 524-9.
85. Meade TW, Howarth DJ, Brennan PJ. Effects of low intensity antithrombotic regimes on the haemoglobin level. *Thromb Haemost* 1994; 71: 284-5.
86. Hurlen M, Erikssen J, Smith P, Arnesen H, Rollag A. Comparison of bleeding complications of warfarin and warfarin plus acetylsalicylic acid: a study in 3,166 outpatients. *J Intern Med* 1994; 236: 299-304.
87. Falk RH, Foster E, Coats MH. Ventricular thrombi and thromboembolism in dilated cardiomyopathy: a prospective follow-up study. *Am Heart J* 1992; 123: 136-42.
88. Fuster V, Dyken ML, Vokonas PS, Hennekens C. Aspirin as a therapeutic agent in cardiovascular disease. *Circulation* 1993; 87: 659-75.
89. Ferguson JJ, Dougherty KG, Gaos CM, Bush HS, Marsh KC, Leachman DR. Relation between procedural activated coagulation times and outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1061-5.
90. McGarry TF, Gottlieb RS, Morganroth J, Zelenkofske SL, Kasparian H, Duca PR et al. The relationship of anticoagulation level and complications after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am Heart J* 1992; 123: 1445-51.
91. Topol EJ, Califf RM, Weisman HF, Ellis SG, Tchong JE, Worley S et al. Randomized trial of coronary intervention with antibody against platelet IIb/IIIa integrin for reduction of clinical restenosis: results of six months. *Lancet* 1994; 343: 881-6.
92. Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A, Schühlen H, Blasini R, Madamitzky M et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996; 334: 1084-9.
93. Hall P, Nakamura S, Mariello L, Itoh A, Blengino S, Martini G et al. A randomized comparison of combined ticlopidine and Aspirin therapy versus Aspirin therapy alone after successful intravascular ultrasound-guided stent implantation. *Circulation* 1996; 93: 215-22.
94. Saito S, Hosokawa G, Kim K, Tanaka S, Miyake S. Primary stent implantation without coumadin in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 74-81.
95. Popma JJ, Collier BS, Ohman EM, Bittl JA, Weitz J, Kuntz RE et al. Antithrombotic therapy in patients undergoing coronary angioplasty. *Chest* 1995; 108: 486-501S.
96. Szekely P. Systemic embolism and anticoagulation prophylaxis in rheumatic heart disease. *BMJ* 1964; I: 1209-12.
97. Study Group of The Working Group on Valvular Heart Disease of The European Society of Cardiology. Guidelines for prevention of thromboembolic events in valvular heart disease. *Eur Heart J* 1995; 16: 1320-30.
98. Hirsh J, Fuster V. Guide to anticoagulant therapy, part 2: oral anticoagulants. *Circulation* 1994; 89: 1469-80.
99. European Atrial Fibrillation Trial Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993; 342: 1255-62.
100. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin versus Aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet* 1994; 343: 687-91.
101. Albers GW. Atrial fibrillation and stroke. Three new

- studies, three remaining questions. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1443-8.
102. Laupacis A, Albers G, Dalen J, Dunn M, Feinberg W, Jacobson A. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 1995; 108: 352-9S.
 103. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. 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; 348: 633-8.
 104. Morley J, Marinchak R, Rials SJ, Kowey P. Atrial fibrillation, anticoagulation, and stroke. *Am J Cardiol* 1996; 77: 38-44A.
 105. Patrono C, Roth GJ. Aspirin in ischemic cerebrovascular disease. How strong is the case for a different dosing regimen? *Stroke* 1996; 27: 756-60.
 106. The Stroke Prevention in Arterial Fibrillation Investigators. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: II. Echocardiographic features of patients at risk. *Ann Intern Med* 1992; 116: 6-12.
 107. Bjerkelund CJ, Orning OM. The efficacy of anticoagulant treatment in preventing embolism related to D.C. electrical conversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1969; 23: 208-16.
 108. Yamak B, Karagoz HY, Zorlutuna Y, Eralp A, Tasdemir O, Bayazit K. Low-dose anticoagulant management of patients with St. Jude Medical mechanical valve prostheses. *Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 41: 38-42.
 109. 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; 25: 1354-61.
 110. Kinch JW, Davidoff R. Prevention of embolic events after cardioversion of atrial fibrillation. Current and evolving strategies. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1353-60.
 111. Rekommendationer från ett expertmöte. Behandling av förmaksflimmer. *Läkartidningen* 1992; 89: 979-82.
 112. 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; 19: 851-5.
 113. Israel DH, Fuster V, Ip JH, Chesebro JH. Antithrombotic therapy in acute myocardial infarction. *Thromb Haemorrh Disorders* 1991; 4: 33-41.
 114. Nielsen HK, Fasting H, Husted SE. Venøs tromboembolisme. »Kejserens nye Klæder« eller den tavse fare. *Nord Med* 1990; 105: 139-41.
 115. Hirsh J. Antithrombotic therapy in deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Am Heart J* 1992; 123: 1115-22.
 116. Marder VJ, Bell WR, Victor J. Fibrinolytic therapy. The agents and their mode of actions. I: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW, eds. *Hemostasis and thrombosis*. 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott Co, 1987: 1393-437.
 117. Goldhaber SZ, Buring JE, Lipnick RJ, Hennekens CH. Pooled analysis of randomized trials of streptokinase and heparin in phlebographically documented acute deep vein thrombosis. *Am J Med* 1984; 76: 393-7.
 118. Kakkar VV, Lawrence D. Hemodynamic and clinical assessment after therapy for acute deep vein thrombosis. A prospective study. *Am J Surg* 1985; 150: 54-63.
 119. 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; 88: 235-40.
 120. Marder VJ, Brenner B, Totterman S, Francis CW, Rubin R, Rao AK et al. Comparison of dosage schedules of (r)t-PA in the treatment of proximal deep vein thrombosis. *J Lab Clin Med* 1992; 119: 485-95.
 121. 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; 301: 855-8.
 122. Lagerstedt CI, Fagher B, Albrechtsson U, Olsson CG, Oqvist KBW. Need for long-term anticoagulant treatment in symptomatic calf-vein thrombosis. *Lancet* 1985; I: 515-8.
 123. 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; 315: 1109-14.
 124. Gallus AS, Jackaman J, Tillett J, Mills W, Wycherly A. Safety and efficacy of warfarin started early after massive venous thrombosis or pulmonary embolism. *Lancet* 1986; II: 1293-6.
 125. Barrit DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled trial. *Lancet* 1960; I: 1309-12.
 126. Management of venous thromboembolism [editorial]. *Lancet* 1988; I: 275-7.
 127. Goodall RJR, Greenfield LJ. Clinical correlations in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Surg* 1980; 191: 219-23.
 128. Gregory YH, Gordon DO. Fibrin d-dimer: a useful clinical marker of thrombogenesis. *Clin Sci* 1995; 89: 205-14.
 129. PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism: results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990; 263: 2753-9.
 130. Nielsen HK, Bechgaard P, Nielsen PF, Geday E, Husted SE. Fatal lungeemboli på medicinsk afdeling. *Ugeskr Læger* 1981; 143: 1956-60.
 131. Carson JL, Kelley MA, Duff A, Weg JG, Fulkerson WJ, Palevsky HI et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992; 326: 1240-5.
 132. Goldhaber SZ. Contemporary pulmonary embolism thrombolysis. *Chest* 1995; 107: 45-51S.
 133. Sasahara AA, Sharma GVRK, Tow DE, McIntyre KM, Parisi AF, Cella G et al. Clinical use of thrombolytic agents in venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 1982; 142: 684-8.
 134. Sharma GVRK, Folland ED, McIntyre KM, Sazahara AA. Longterm hemodynamic benefit of thrombolytic therapy in pulmonary embolic disease [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 65A.
 135. Hull R, Delmore T, Carter C, Hirsh J, Genton E, Gent M et al. Adjusted subcutaneous heparin vs warfarin sodium in the long-term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med* 1982; 306: 189-94.
 136. Hull R, Hirsh J, Jay R, Carter C, England RN, Gent M et al. Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1982; 307: 1676-81.
 137. Research Committee of the British Thoracic Society. Optimum duration of anticoagulant therapy for deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet* 1992; 340: 873-6.
 138. 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. *N Engl J Med* 1995; 332: 1661-5.
 139. 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; 74: 606-11.

140. Hirsh J, Hoak F. Management of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Circulation* 1996; 93: 2212-45.
141. Huisman MV, ten Cate JW, Büller HR. Oral anticoagulants after calf-vein thrombosis. *Lancet* 1985; II: 1011.
142. 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; 73: 215-26.
143. Ginsberg JS, Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 1995; 108 (suppl): 305-11S.
144. Sareli P, England MJ, Berk MR, Marcus RH, Epstein M, Driscoll J et al. Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy in patients with mechanical heart valve prostheses. *Am J Cardiol* 1989; 63: 1462-5.
145. Born D, Martinez EE, Almeida PAM. Pregnancy in patients with prosthetic heart valves: the effects of anticoagulation on mother, fetus and neonate. *Am Heart J* 1992; 124: 413-7.
146. Ginsberg JS, Kowalchuck G, Hirsh J, Brill-Edwards P, Burrows R. Heparin therapy during pregnancy. Risks to the fetus and mother. *Arch Intern Med* 1989; 149: 2233-6.
147. Iturbe-Alessio I, Fonseca M del C, Mutchinik O, Santos MA, Zajarias A, Salazar E. Risks of anticoagulant therapy in pregnant women with artificial heart valves. *N Engl J Med* 1986; 315: 1390-3.
148. Dahlman TC, Hellgren MSE, Blombäck M. Thrombosis prophylaxis in pregnancy with use of subcutaneous heparin adjusted by monitoring heparin concentration in plasma. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 420-5.
149. Kopf GS, Hammond GI, Geha AS, Elefteriades J, Hashim SW. Longterm performance of the St. Jude Medical valve: low incidence of thromboembolism and hemorrhagic complications with modest doses of warfarin. *Circulation* 1987; 76 (suppl III): III-132-6.
150. Sareli P, England MJ, Berk MR, Marcus RH, Epstein M, Driscoll J et al. Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy in patients with mechanical heart valve prostheses. *Am J Cardiol* 1989; 63: 1462-5.
151. Cotrufo M, de Luca TSL, Calabro R, Mastrogianni G, Lama D. Coumarin anticoagulation during pregnancy in patients with mechanical valve prostheses. *Eur J Cardiothorac Surg* 1991; 5: 300-5.
152. Maternal and Neonatal Haemostasis Working Party of the Haemostasis and Thrombosis Task. Guidelines on the prevention, investigation and management of thrombosis associated with pregnancy. *J Clin Pathol* 1993; 46: 489-96.
153. Nelson-Piercy C. Low molecular weight heparin for obstetric thromboprophylaxis. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101: 6-8.
154. Hirsh J, Raschke R, Warkentin TE, Dalen JE, Deykin D, Poller L et al. Heparin: mechanism of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy and safety. *Chest* 1995; 108: 258-75S.
155. Campeau L, Enjalbert M, Lesperance J, Bourassa G, Kwitrovich P, Wacholder S et al. The relation and risk factors to development of atherosclerosis in saphenous vein bypass grafts in the progression of disease in the native circulation. *N Engl J Med* 1984; 311: 1329-32.
156. Grondin CM, Campeau K, Lesperance J. Comparison of late changes in internal mammary and saphenous vein-grafts in two consecutive series of patients 10 years after operation. *Circulation* 1984; 70 (suppl I): 208-12.
157. Sergeant E, Lesaffre E, Flameng W, Suy R. Internal mammary artery: methods of use and their effect on survival after coronary bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1990; 4: 72-8.
158. Barner HB. New arterial conduits to coronary by-pass surgery. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 6: 76-9.
159. Chesebro JH, Fuster V, Elveback LR, Clements IP, Smith HC, Holmes Jr. DR et al. Effect of dipyridamole and Aspirin on late vein-graft patency after coronary bypass operations. *N Engl J Med* 1984; 310: 209-14.
160. Gavaghan TP, Gebiski V, Baron DW. Immediate postoperative Aspirin improves vein-graft patency early and late after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 1991; 85: 1526-33.
161. Sethi GK, Copeland JG, Goldman S, Moritz T, Zadina K, Henderson WG et al. Implications of preoperative administration of Aspirin in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 15-20.
162. Sharma GV, Khuri SF, Josa M, Folland ED, Parisi AF. The effect of antiplatelet therapy on saphenous vein coronary artery bypass graft patency. *Circulation* 1983; 68 (suppl II): II-218-21.
163. Limet R, David JB, Magotteaux P, Larock MP, Rigo P. Prevention of aorta-coronary by-pass graft occlusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 84: 773-83.
164. Butchart EG. Thromboses, embolism and bleeding. I: Bodnar E, Frater R, eds. Replacement cardiac valves. New York: McGraw-Hill, 1992: 77-98.
165. Björk VO, Henze A. Management of thromboembolism after aortic valve replacement with the Björk Shiley tilting disc valve. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1975; 9: 183-91.
166. Baudet EM, Oca CC, Roques XF, Laborde MN, Hafez AS, Collot MA et al. A 5½ year experience with the St. Jude Medical cardiac valve prosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 90: 137-44.
167. 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; 92: 684-90.
168. Ribeiro PA, Al Zaibag MA, Idris M, Al-Kasab S, Davies G, Mashat E et al. Antiplatelet drug and the incidence of thromboembolic complications of the St. Jude medical aortic prosthesis in patients with rheumatic heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 91: 92-8.
169. Altman R, Rouvier J, Gurfinkel E, D'Ortencio O, Manzanet R, de La Fuente L et al. Comparison of two levels of anticoagulation therapy in patients with substitute heart valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 427-31.
170. Chesebro JH, Furster V, Elveback LR, McGoon DC, Pluth JR, Puyga FJ et al. Trial of combined warfarin plus dipyridamole or Aspirin therapy in prosthetic heart valve replacement: danger of Aspirin compared with dipyridamole. *Am J Cardiol* 1983; 51: 1537-41.
171. Turpie AGG, 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; 329: 524-9.
172. David TE, Bos J, Rakowski H. Aortic valve replacement with stentless prostheses. *J Heart Dis* 1992; 1: 244-8.
173. Barratt-Boyes BG. 25 years clinical experience of allograft-surgery – a time for reflection. I: Yankah AC, ed. Cardiac valve allograft 1962-1987. New York: Springer, 1987: 347-58.
174. O'Brien MF, Stafford EG, Gardner MA. Cryopreserved

- viable allografts. I: Yankah AC, ed. Cardiac valve allograft 1962-1987. New York: Springer, 1987: 311-7.
172. Nuñez L, Gil Aguado M, Larrea JL, Celemin D, Oliver J. Prevention of thromboembolism using Aspirin after mitral valve replacement with porcine bioprosthesis. *Ann Thorac Surg* 1984; 37: 84-7.
176. Levine MN, Raskob G, Landefeld S, Hirsh J. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 1995; 108: 276-90S.
177. Lauenbjerg J, Egeblad H, Heaf J, Nielsen NH, Fugleholm AM, Ladefoged K. Bleeding complications to oral anticoagulant therapy: multivariate analysis of 1010 treatment years in 551 patients. *J Intern Med* 1991; 229: 351-5.
178. Horstkotte D, Schulte H, Bircks W, Strauer B. Unexpected findings concerning thromboembolic complications and anticoagulation after complete 10 year follow-up of

11. DOKUMENTATIONSSKEMAER

Skema 1. Oversigt over rapportens konklusioner, 1. del.

Diagnose/ætiologi	Krural og ileofemoral DVT	Klinisk manifest pulmonal emboli	Reumatisk mitralstenose ± atrieflimren	Ikkevalvulær kronisk atrieflimren (iskæmisk/hypertensiv)
Tromboembolisk risiko	ca. 25% risiko for pulmonal emboli ved crusvenetrombose og ca. 50% ved proksimale tromboser	mortalitet afhængig af hæmodynamisk derangement dvs. størrelsen af embolien: Massive, større, intermediære og små	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 intermediære embolier og forebygge recidiv og udvikling af pulmonal hypertension i efterforløbet	forebygge tromboemboli	reducere (cerebrale) tromboembolier
Dokumentationsniveau	heparin I; VKA: I-II	hverken ved heparin- eller VKA-behandling er dokumentationsniveau højere end IV-V	VKA: IV ASA: intet	VKA: I ASA: II
Kontraindikationer	absolutte og relative respekteres	afhængigt af klinisk billede 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 seponering af heparin når ønsket INR er nået. Sekundær profylakse: 1) Postoperative DVT: VKA i seks uger; 2) Øvrige førstegangstilfælde: VKA i seks måneder; 3) Recidivtilfælde: VKA i 12 måneder eller langvarig	akut behandling: Heparin og VKA som ved DVT; akut trombolisebehandling overvejes ved massive og større embolier, men denne behandling er endnu eksperimentel. Sekundær profylakse: Som ved DVT; ved recidiver af pulmonal emboli eller tegn på sekundær pulmonal hypertension overvejes livslang behandling med VKA	langtids-VKA indiceret trods lavt dokumentationsniveau	langtids-VKA (alternativt ASA 150 mg daglig)
Supplerende kliniske data	verifikation af DVT med flebografi eller UL-Doppler	diagnosen sikres ved akut lungescintigrafi (ventilations/perfusions scanning) screening for DVT, angiografi samt eventuelt supplement med ekkokardiografi med påvisning af akut cor pulmonale = dilateret hø. ventrikel	ekkokardiografisk påvist LA-trombe og stort LA øger risikoen	patienter >60-65 år; patienter med nylig CHF, tidl. hypertension arterialis, tidl. TE og DM samt ekkopåvist stort LA og LV-dysfunktion er i højere risiko
INR-niveau	2,0-3,0	2,0-3,0	2,0-3,0	2,0-3,0

- patients with St. Jude Medical prostheses. *J Heart Valve Dis* 1993; 2: 291-301.
179. Aster RH. Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *N Engl J Med* 1995; 332: 1374-6.
180. Hirsh J, Raschke R, Warkentin TE et al. Heparin: mechanism of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy and safety. *Chest* 1995; 108: 258-75S.
181. Julian DG, Chamberlain DA, Pocock SJ for the AFTER Study Group. A comparison of aspirin and anticoagulation following thrombolysis for myocardial infarction (the AFTER study): a multicentre unblinded randomised clinical trial. *BMJ* 1996; 313: 1429-31.

Skema 2. Oversigt over rapportens konklusioner, 2. del.

Diagnose/ætiologi	Kronisk atrieflimren med tidl. TE-komplikationer	Ikkevalvulær paroksyttisk atrieflimren (ekskl. »lone« AF)	»Lone« atrieflimren hos patienter over 60 år	»Lone« atrieflimren hos patienter under 60 år
Tromboembolisk risiko	høj: over 6% p.a.	lav/middel: 2-5% p.a.	middel: 3-6% p.a.	lav: under 2% p.a.
Behandlingsformål	forebygge (cerebrale) tromboembolier	forebygge (cerebrale) tromboembolier	forebygge (cerebrale) tromboembolier	forebygge (cerebrale) tromboembolier
Dokumentationsniveau	VKA: I; ASA: II	VKA: II ASA: II	VKA: I ASA: II	VKA: I; ASA: II
Kontraindikationer	absolutte respekteres	absolutte + relative respekteres	absolutte + relative respekteres	absolutte + relative respekteres
Anbefaling	langtids-VKA (alternativt ASA 150 mg daglig)	langtids-VKA overvejes (evt. ASA 150 mg daglig)	langtids-VKA (evt. ASA 150 mg daglig)	VKA ikke indiceret, ASA 150 mg daglig kan overvejes
Supplerende kliniske data	cerebral CT før behandlingsbegyndelse	kliniske og ekkokardiografiske risikofaktorer styrker indikationen	kliniske og ekkokardiografiske risikofaktorer styrker indikationen	ekkokardiografisk påvist LV-dysfunktion og/eller stort LA øger risikoen
INR-niveau	2,0-3,0	2,0-3,0 *)	2,0-3,0	-

*) Selvom evidensen for antitrombotisk behandling er til stede, svækkes indikationen, fordi TE-risikoen ved paroksyttisk AF er lavere end ved kronisk AF, patienterne er yngre og i lavere risikogruppe (ingen CHF, normalt BT, normal ekkokardiografi) dvs. at VKA-behandling ved paroksyttisk AF er en pragmatisk indikation.

Skema 3. Oversigt over rapportens konklusioner, 3. del.

Diagnose/ætiologi	Elektiv DC-stødkonvertering af (paroksyttisk) atrieflimren	AMI efter trombolyse (akut fase)	Tidligere AMI i sen fase (> 4 uger post-AMI)	Ustabil angina pectoris (akut fase)
Tromboembolisk risiko	middel: 2-5%	lav/middel: 2-5% p.a. (ekskl. koronar reokklusion)	lav/middel: 2-5% p.a.	5-20% for progression til AMI
Behandlingsformål	forebygge (cerebrale) tromboembolier efter DC-konvertering	reducere LV-tromber og tromboembolier, forebygge reokklusion	1. at forebygge tromboemboli; 2. reducere død og re-AMI	opretholde åben koronararterie; forebygge AMI
Dokumentationsniveau	VKA: III; ASA: intet	VKA: II heparin: I (altid efter rtPA) ASA: I (død/re-AMI)	VKA for 1 og 2: I; heparin II mht. død/re-AMI ASA I mht. død/re-AMI	akut fase: VKA: intet; heparin/LMH I; ASA: I opfølgn.: VKA: intet; heparin: intet; ASA: I
Kontraindikationer	absolutte + relative respekteres	absolutte og relative respekteres	absolutte og relative respekteres	-
Anbefaling	AF-varighed <3-5 dage: VKA ikke indiceret. AF-varighed >3-5 dage: VKA i fire uger før og en måned efter DC-stød	heparin og VKA (tre måneder) overvejes ved større forvægsinfarkter. ASA 150 mg daglig er standard	VKA overvejes; ASA 150 mg daglig er standard; heparin er ikke indiceret	ASA 150 mg daglig er standard; i refraktære tilfælde LMH efter vægt
Supplerende kliniske data	kliniske og ekkokardiografiske risikofaktorer øger TE-risiko	ekko mhp. AMI-størrelse, LV-trombe og aneurysme er indiceret	ekko mhp. LV-aneurysme og svær LV-dysfunktion er indiceret	-
INR-niveau	2,0-3,0	2,0-3,0*)	2,0-3,0	-

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

Skema 4. *Oversigt over rapportens konklusioner, 4. del.*

Diagnose/ætiologi	Dilateret kardiomyopati (uanset ætiologi)	Mitralprolaps påvist på ekkokardiografi eller klinisk
Tromboembolisk risiko	middel: 2-5% p.a. (enkelte studier højere)	lav: <2% p.a. (ved atrieflimren middel/høj: 3-6%)
Behandlingsformål	forebygge tromboemboli	forebygge tromboemboli
Dokumentationsniveau	VKA: IV, ASA: iskæmisk CMP: I, i øvrigt V	VKA: intet, ASA: intet
Kontraindikationer	absolutte og relative respekteres	absolutte og relative respekteres
Anbefaling	VKA overvejes, ASA 150 mg daglig er standard ved iskæmisk ætiologi	VKA kun indiceret ved atrieflimren og/eller tidligere TE-episoder. ASA 150 mg daglig overvejes ved sinusrytme
Supplerende kliniske data	ekkopåvist LV-trombe (især protruderende) styrker indikationen	-
INR-niveau	2,0-3,0	2,0-3,0