Retningslinjer for antitrombotisk behandling og profylakse (2013, under oppdatering)

Hovedforfatter
Per Olav Vandvik

Publiseringsinformation
v1.2 published on 12.10.2016

Norsk Selskap for Trombose og Hemostase

Kontaktinfo

Per Morten Sandset

Språk

no

Startdato

04.08.2015

Siste Redigeringsdato

12.10.2016

Ansvarsfraskrivelse

Norwegian Guidelines for Antithrombotic Therapy and Thromboprofylaxis: An adaption and update of Antithrombotic Therapy and the Prevention of Thrombosis, 9th Edition: American College of Chest Physicians Evidence-based Guidelines has been produced with permission from the American College of Chest Physicians ("ACCP"), which is the owner of CHEST and the Antithrombotic Therapy and the Prevention of Thrombosis, 9th Edition: American College of Chest Physicians Evidence-based Guidelines. ACCP and its officers, regents, executive committee members, members, related entities, employees, representatives and other agents (collectively, "ACCP Parties") played no role in the translation of Norwegian Guidelines for Antithrombotic Therapy and Thromboprofylaxis: An adaption and update of Antithrombotic Therapy and the Prevention of Thrombosis, 9th Edition: American College of Chest Physicians Evidence-based Guidelines from English into Norwegian. The ACCP Parties are not responsible in any capacity for, do not warrant and expressly disclaim all liability for, any content whatsoever in this publication and the use or reliance on any such content, and for the accuracy of the translation of the content, all such responsibility being solely that of the Norwegian Medical Association and the authors as the case may be. Furthermore, the content should not be considered medical advice and is not intended to replace consultation with a qualified medical professional. Under no circumstances shall any of the ACCP Parties be liable for any DIRECT, INDIRECT, INCIDENTAL, SPECIAL or CONSEQUENTIAL DAMAGES, or LOST PROFITS that result, directly or indirectly, from the disclosure or use of any of the content of the Guidelines adapted for dissemination in the MAGIC platform, regardless of legal theory.

Innhold

1 - Hvordan lese retningslinjen 69
2 - Praktisk gjennomføring av antikoagulasjonsbehandling 70
2.1 - Oppstart og vedlikeholdsbehandling av warfarin 73
2.2 - Oppstart og monitorering: dabigatran, rivaroksaban og apixaban - Praktiske råd fra Helsedirektoratet og Statens Legemiddelverk 102
2.3 - Dosering av ufraksjonert og lavmolekylært heparin (LMWH) 104
2.4 - Blødninger og økt blødningsrisiko, inkludert ved høy INR ("Råd" er fra Helsedirektoratet og Statens Legemiddelverk) 108
2.5 - Interaksjoner med dabigatran/rivaroksaban/apixaban: Praktiske råd fra Helsedirektoratet og Statens Legemiddelverk 114
2.6 - Praktisk etterlevelse av behandlingen og bivirkninger: Praktiske råd fra Helsedirektoratet og Statens Legemiddelverk 115

3 - Perioperativ håndtering av antikoagulasjon 117
3.1 - Warfarin 120
3.2 - Acetylsalisylsyre/ASA 129
3.3 - Lavmolekylært og ufraksjonert heparin 138
3.4 - Dabigatran, rivaroksaban og apixaban - Praktiske råd fra Helsedirektoratet og Statens Legemiddelverk 141

4 - Kirurgi og tromboseprofylakse 144
4.1 - Generell, gastro-, kolorektal, bariatrisk, urologisk, gynekologisk og karkirurgi 148
4.2 - Hjertekirurgi 202
4.3 - Ikke-kardiell thoraxkirurgi 209
4.4 - Kraniotomi og spinalkirurgi 223
4.5 - Traumekirurgi (for underekstremitetsskader, se kapittel på ortopedisk profylakse) 246
4.6 - Screening 269

5 - Ortopedisk kirurgi og tromboseprofylakse 271
5.1 - Alle inngrep hos pasienter med MODERAT-HØY tromboserisiko (klikk på anbefalingen for risikofaktorer - under praktisk informasjon) 274
5.2 - Større hofte- og knekirurgi: Pasienter med LAV tromboserisiko 287
5.3 - Øvrige inngrep hos pasienter med lav tromboserisiko 302

6 - Indremedisin og tromboseprofylakse 309
6.1 - Inneliggende på sykehus 311
6.2 - Polikliniske pasienter med malign sykdom 351
6.3 - Sykehjem, langdistansefly og trombofili 363

7 - DVT og lungeemboli (LE) = venøs tromboemboli (VT) 372

7.2 - Oppstart av antikoagulasjon ... 387
7.3 - Mistenkt DVT eller lungeemboli ... 415
7.4 - Distal DVT ... 418
7.5 - Proksimal DVT og LE ... 426
7.5.1 - Samtidig kreftsykdom ... 466
7.6 - Trombolytisk eller mekanisk behandling av venøs tromboemboli ... 492
7.6.1 - Vena cava filter ... 504
7.7 - Posttrombotisk syndrom etter DVT og pulmonal hypertensjon etter lungeemboli ... 511
7.8 - Overfladisk tromboflebitt ... 515
7.9 - DVT i overekstremitet ... 517
7.10 - Abdominale venetromboser ... 552
8 - Atrieflimmer ... 555
8.1 - Generell behandling ... 562
8.2 - Medikamentell og elektrisk konvertering ... 647
8.3 - Koronarsykdom ... 665
9 - Hjerneslag: Antitrombotisk behandling og profylakse ... 677
9.1 - Behandling i den akutte fase: Terapi og tidlig sekundærprofylakse ... 680
9.2 - Behandling i den akutte fase: Tidlig profylakse mot venøs trombose ... 698
9.3 - Sekundærprofylakse ... 721
9.4 - Sinusvenetrombose ... 756
10 - Kardiovaskulær sykdom: Primær og sekundærforebygging ... 759
10.1 - Primærforebygging ... 762
10.2 - Etablert, stabil koronarsykdom: Gjennomgått akutt koronarsyndrom > 1 år siden, tidligere revaskularisering, påvist koronare stenoser ved angiografi eller iskemi ved diagnostisk testing ... 769
10.3 - Første år etter akutt koronarsyndrom (ACS) ... 773
10.4 - Fremreveggsinfarkt med venstre ventrikkeltrombe ... 798
10.5 - Elektiv PCI-behandling ... 819
10.6 - Systolisk dysfunksjon av venstre ventrikkel ... 838
10.7 - Gjennomføring av PCI hos pasienter som står på behandling med nye perorale antikoagulantia - Praktiske råd fra Helsedirektoratet og Statens Legemiddelverk ... 843
11 - Klaffesykdommer og antitrombotisk behandling (under utarbeidelse) ... 844
12 - Perifer karsykdom og antitrombotisk behandling ... 845
12.1 - Primærforebygging ... 848

12.2 - Sekundærforebygging ved symptomgivende perifer karsykdom 854
12.3 - Fra klaudikatio intermittens til akutt arteriell insuffisiens 863
12.4 - Endovaskulær revaskularisering (PTA) med eller uten stent 877
12.5 - Perifer bypasskirurgi 886
12.6 - Carotisstenose 902

13 - Graviditet: venøs tromboembolisk sykdom, trombofili og antitrombotisk behandling 921
13.1 - Generelt om bruk av lavmolekylvekt heparin (LMVH) 927
13.2 - Akutt DVT eller lungeemboli under graviditet 929
13.3 - Langtidsbehandling med antikoagulasjon ved graviditet, inkludert gravide med mekanisk hjerteventil 937
13.4 - Tromboseprofylakse: Assistert befruktning, tidligere VT, trombofili og keisersnitt 942
13.5 - Medikamentbruk under amming 977
13.6 - Habituell abort og svangerskapskomplikasjoner 980

14 - Malign sykdom: Profylakse og behandling av venøs tromboembolisk sykdom 991
14.1 - Behandling av DVT/lungeemboli ved samtidig malign sykdom 991

15 - Metode og bakgrunn 1047

Sammendrag av anbefalinger

2 - Praktisk gjennomføring av antikoagulasjonsbehandling

Informasjon

Retningslinjepanel: Anders E. Dahm, konstituert overlege, dr.med., onkologisk avd. OUS; Arne Fetveit, spesialist allmennmedisin; Eva-Marie Jacobsen, overlege, dr.med., avd. for blodsykdommer, OUS; Inger Anne Næss, konstituer overlege, dr.med., avd. for blodsykdommer St.Olavs Hospital.

2.1 - Oppstart og vedlikeholdsbehandling av warfarin

Overlapping mellom LMWH og warfarin

Sterk Anbefaling

Hos pasienter med en akutt DVT anbefaler vi oppstart med warfarin samme dag som sc. lavmolekylært heparin (LMWH) eller iv ufraksjonert heparin (UFH), samt at LMWH/UFH brukes i minimum 5 dager og helt til INR > 2,0 i minst 24 timer.

For pasienter med alvorlig nyresvikt (GFR < 30ml/min) foreslår vi iv UFH eller redusert dose LMWH justert etter anti-faktor Xa-målinger.

Oppstartsdose

Svak Anbefaling

Vi foreslår å starte med 3 tabletter warfarin (7,5 mg) daglig de 2 første dagene. På dag 3 måles INR og denne verdien styrer den videre warfarindoseringen.

Farmakogenetisk testing

Sterk Anbefaling

Vi fraråder rutinemessig farmakogenetisk testing for å tilpasse oppstartsdosen av warfarin.

Kontrollhyppighet

Svak Anbefaling

For pasienter med langvarig stabil INR på uendret warfarindose, foreslår vi å måle INR med intervaller opp til 12 uker istedenfor hver 4. uke.

INR-verdier utenfor terapeutisk område og overlapping med LMWH.

Svak Anbefaling

For pasienter med tidligere stabil INR i terapeutisk nivå (2,0 – 3,0) som har en enkel INR-måling utenfor terapeutisk område (1,6 - 3,6), foreslår vi uendret warfarindose uten overlapping (bridging) med LMWH med ny INR-måling innen 1-2 uker.

K-vitamintilskudd

Svak Anbefaling

Vi foreslår at det ikke rutinemessig foreskrives K-vitamintilskudd for å stabilisere INR-verdier.

Hjemmemåling av INR

Svak Anbefaling

Vi foreslår at pasienter oppfordres til å starte med hjemmemåling av INR og styre warfarindoseringen selv, så lenge de er motiverte og kompetente til dette, og er villig til å bære kostnadene det innebærer.

Beslutningsstøtte for dosering

Svak Anbefaling

For avgjørelser vedrørende vedlikeholdsdosering av warfarin foreslår vi å bruke validert beslutningsstøtte, som f.eks. papirbaserte nomogram/skjemaer eller dataprogrammer.

Merk: Leger med lite erfaring med warfarindosering har nok større gevinst av beslutningsstøtte enn mer erfarne leger.

Warfarin og interaksjoner

Svak Anbefaling

Vi foreslår at pasienter som bruker warfarin unngår samtidig behandling med:
- NSAIDs og COX-2 hemmere
- Visse typer antibiotika
- Blodplatehemmere bortsett fra der fordelene er kjent eller overveiende sannsynlig vil overgå ulempene ved blødninger, slik som pasienter med mekaniske hjerteklaffer, pasienter med akutt koronarsyndrom, eller pasienter med nylig innsatte koronare stenter eller bypasskirurgi (se kapitler om koronarsykdom og atrieflimmer)

Optimalt INR nivå: Standard behandling

Sterk Anbefaling

Ved behandling med warfarin anbefaler vi INR-mål 2,5 (2,0 - 3,0) heller enn INR under 2,0 eller over 3,0.

Antifosfolipidsyndrom

Svak Anbefaling

For pasienter med antifosfolipidsyndrom med tidligere arteriell eller venøs trombose foreslår vi lik warfarindose som til øvrige pasientgrupper, med INR-mål 2,5 (2,0 - 3,0) heller enn høyere INR-nivåer (3,0 – 5,0).

2.2 - Oppstart og monitorering: dabigatran, rivaroksaban og apixaban - Praktiske råd fra Helsedirektoratet og Statens Legemiddelverk

Prøvetakning ved oppstart av DOAK

Informasjon/Råd

Det kan være aktuelt å ta følgende blodprøver for oppstart av behandling: Hb, trombocytter, kreatinin, GFR, ALAT og gamma-GT (ev. APTT og INR).

Ved bytte fra warfarin til DOAK

Informasjon/Råd

Dabigatran og apixaban: Seponer warfarin. Dabigatran/apixaban startes ved INR < 2.

Rivaroksaban: Seponer warfarin. Ved atrieflimmer kan rivaroksaban startes ved INR ≤ 3. Ved profylakse mot venøs tromboemboli kan rivaroksaban startes ved INR ≤ 2,5.

Det henvises ellers til preparatomtalen for nærmere detaljer.

Ved bytte fra DOAK til warfarin

Informasjon/Råd

Dabigatran: Tidspunkt for oppstart av warfarin styres etter GFR. Ved GFR ≥50 ml/min startes warfarin 3 dager før seponering av dabigatran. GFR 30-50 ml/min startes warfarin 2 dager før seponering.

Rivaroksaban/apixaban: Samtidig administrering av rivaroksaban/apixaban og warfarin kontinueres inntil INR ≥2.

Dabigatran/rivaroksaban/apixaban (NOAC) kan påvirke INR. INR-test bør utføres rett før neste dose av NOAC.

Det henvises ellers til preparatomtalen for nærmere detaljer.

Kontroll/oppfølging

Informasjon/Råd

Medikamentene skal normalt sett ikke monitoreres med blodprøver, men ved behandling med dabigatran vurderes det kontroll av nyrefunksjonen med kreatinin og GFR årlig og alltid ved mistanke om redusert nyrefunksjon.

Tolkning av APTT og INR ved behandling med dabigatran

Informasjon/Råd

- APTT = 70-90 sekunder forenlig med høy plasmakonsentrasjon
- APTT > 90 sekunder forenlig med overdosering
- INR > 1,5 forenlig med overdosering (sykehusmetoder)

Tolkning av APTT og INR ved behandling med apixaban og rivaroksaban

Informasjon/Råd

Usikker nytte av APTT og INR. Normale verdier ses til tross for høy plasmakonsentrasjon, men høy APTT og INR kan tyde på høy konsentrasjon/overdosering.

2.3 - Dosering av ufraksjonert og lavmolekylært heparin (LMWH)

Intravenøs ufraksjonert heparin

Svak Anbefaling

Hos pasienter som starter med i.v. ufraksjonert heparin foreslår vi at bolusdosen og den påfølgende kontinuerlige infusjonen er tilpasset pasientens vekt (bolus 150 IE/kg etterfulgt av infusjon 400 IE/kg/24 timer).

LMWH-dosering ved nyresvikt

Svak Anbefaling

For pasienter som får terapeutiske doser med LMWH som også har alvorlig nyresvikt (estimert GFR < 30 mL/min), foreslår vi redusert dose basert på anti-faktor Xa måling.

Overvekt og fondaparinuks

Svak Anbefaling

For pasienter med venøs tromboemboli (VT) og vekt over 100 kg som behandles med fondaparinuks, foreslår vi at dosen økes fra 7,5 mg til 10 mg daglig s.c.

2.4 - Blødninger og økt blødningsrisiko, inkludert ved høy INR ("Råd" er fra Helsedirektoratet og Statens Legemiddelverk)

Oppstart av warfarin hos pasienter med økt blødningsrisiko

Svak Anbefaling

Ved oppstart av warfarin foreslår vi at det ikke benyttes en klinisk risikoskår for blødning som eneste kriterium for å avstå fra warfarin.

Høy INR 4,5-8,0 uten blødning

Svak Anbefaling

For pasienter med INR mellom 4,5 og 8,0 uten tegn på blødning foreslår vi å redusere warfarindosen fremfor å gi vitamin K.

Svært høy INR > 8,0 uten blødning

Svak Anbefaling

Vi foreslår at warfarin seponeres midlertidig og at det gis vitamin K 1-3 mg, helst peroralt, og å måle INR etter 24 og 48 timer.

Gjenoppta warfarinbehandling med lavere doser når INR er i terapeutisk område.

Pågående stor blødning ved warfarinbehandling

Svak Anbefaling

For pasienter med warfarinassosierte store blødninger, foreslår vi rask reversering av antikoagulasjon med protrombinkomplekskonsentrat (PCC) heller enn plasma.
Vi foreslår i tillegg 5-10 mg vitamin K injisert langsomt intravenøst heller enn reversering med koagulasjonsfaktorer alene.

Pågående mindre blødning ved warfarinbehandling

Informasjon/Råd

Hopp over 1-3 doser; deretter ny INR kontroll. Vurder vitamin K 1-3 mg p.o. Fortsett når blødning har stoppet (vurder indikasjon).

Pågående mindre blødning ved behandlig med nye perorale antikoagulantia

Informasjon/Råd

Hopp over 2-4 doser ved behandling med dabigatran og apixaban eller 1-2 doser ved behandling med rivaroksaban. Gjenoppta behandlingen når blødningen har stoppet (vurder indikasjon).

Pågående større blødning ved behandling med nye perorale antikoagulantia

Informasjon/Råd

Stopp behandlingen inntil blødningskilden er identifisert og behandlet.

Vurder PCC 30-50 E/kg (et alternativ ved behandling med dabigatran er aktivert PCC (aPCC) 50-80 E/kg dersom dette er tilgjengelig).

Ved **hjerneblødning** kan alternativt rekombinant aktivert faktor VII (NovoSeven) 90 µg/kg iv forsøkes, men dokumentasjon for effekt mangler.

Vurder indikasjonen, ev. annen antikoagulasjon eller redusert dose videre.

Ved feilaktig dosering (eksempel dobbel eller tredobbel dose)

Informasjon/Råd

Dabigatran/apixaban: Hopp over to doser. For dabigatran vurder i forhold til nyrefunksjonen.

Rivaroksaban: Hopp over en dose.

Ved forgiftning/villet overdose

Informasjon/Råd

Vurder aktivt kull (ved inntak < 2 timer siden). Rivaroksaban og apixaban har høy proteinbinding og det er ingen effekt av dialyse.

Det kan vurderes dialyse ved forgiftning med dabigatran, men det foreligger lite klinisk erfaring.

2.5 - Interaksjoner med dabigatran/rivaroksaban/apixaban: Praktiske råd fra Helsedirektoratet og Statens Legemiddelverk

Interaksjoner med andre legemidler

Informasjon/Råd

Samtidig bruk av platehemmer og NSAIDs gir økt blødningsfare.

Dabigatran: P-gp hemmere gir økt plasmakonsentrasjon og blødningsfare; bl.a. kinidin, ketokonazol , klaritromycin og HIV-midler. P-gp induktorer gir redusert plasmakonsentrasjon/effekt; bl.a. rifampicin, karbamazepin, fenytoin. Det er ingen interaksjon med CYP-hemmere.

Rivaroksaban/apixaban: CYP3A4 og P-gp hemmere gir økt plasmakonsentrasjon og blødningsfare; bl.a. amiodaron, verapamil, kinidin, ketokonazol, klaritromycin og HIV- midler. CYP3A4 og P-gp induktorer gir redusert plasmakonsentrasjon; bl.a. rifampicin, karbamazepin, fenytoin.

For mer utfyllende informasjon henvises det til preparatomtalen på Legemiddelverkets hjemmeside.

Interaksjoner med naturmidler

Informasjon/Råd

Det er trolig redusert effekt ved bruk av Johannesurt (Hypericum perforatum).

Interaksjoner med mat

Informasjon/Råd

Det er ingen kjente interaksjoner med dabigatran, apixaban og rivaroksaban.

2.6 - Praktisk etterlevelse av behandlingen og bivirkninger: Praktiske råd fra Helsedirektoratet og Statens Legemiddelverk

Dabigatran

Informasjon/Råd

- Skal tas morgen og kveld på omtrent samme tid hver dag.
- Kapslene kan tas med eller uten mat, skal svelges hele med vann og må ikke knuses, tygges eller tømmes ut i væske fordi kapseloverflate er viktig for absorpsjon i tarmen.
- Kapslene skal oppbevares i originalpakken fordi de er følsomme for fuktighet. Må derfor gis separat som tillegg til legemidler gitt i dosett/multidose. En spesialdesignet dosett til bruk for dabigatran finnes tilgjengelig og kan benyttes. Denne kan fås eller bestilles i apotek.

Glemt tablett: Antikoagulasjonseffekt inntrer raskt (1-3 timer) etter ny tablett. Uteglemt tablett tas dersom det er mer enn 6 timer til neste dose. Hvis det er kortere enn 6 timer til neste dose, hopper man over den uteglemte dosen.

Forsiktighetsregler dabigatran

Informasjon/Råd

Doseendring ved nedsatt nyrefunksjon.
Forsiktighet (vurder dosereduksjon) eller kontraindikasjon ved økt blødningstendens (f.eks. nedsatt leverfunksjon, anemi, trombocytopeni). Se pakningsvedlegg.

Rivaroksaban

Informasjon/Råd

- Tas en eller to ganger daglig, avhengig av indikasjon; bør tas på omtrent samme tid hver dag
- Svelges hele med vann. 15 mg og 20 mg tabl tas med mat. 2,5 mg og 10 mg tabl tas med eller uten mat.

Glemt tablett: Antikoagulasjonseffekt inntrer raskt (1-3 timer) etter ny tablett. Ved dosering én gang daglig tas uteglemt dose så snart pasienten husker det, men det må ikke tas mer enn én tablett på samme dag. Ved dosering to ganger daglig tas uteglemt dose så snart pasienten husker det, men det må ikke tas mer enn to 15 mg tabletter på samme dag.

Apixaban

Informasjon/Råd

- Skal tas morgen og kveld på omtrent samme tid hver dag.
- Svelges med vann med eller uten mat.

Glemt tablett: Antikoagulasjonseffekt inntrer raskt (1-3 timer) etter ny tablett. Dersom en dose blir glemt bør pasienten ta apixaban umiddelbart og fortsette behandlingen to ganger daglig som tidligere.

Forsiktighetsregler rivaroksaban og apixaban.

Informasjon/Råd

Doseendring ved nedsatt nyrefunksjon.

Forsiktighet (vurder dosereduksjon) eller kontraindikasjon ved økt blødningstendens (f.eks. nedsatt leverfunksjon, anemi, trombocytopeni). Se pakningsvedlegg.

Glemt dose warfarin

Informasjon/Råd

Uteglemt dose tas så snart pasienten husker det samme dag - flere uteglemte doser kompenseres over 1-3 dager.

3 - Perioperativ håndtering av antikoagulasjon

Informasjon

Retningslinjepanel: Pål-Andre Holme, overlege, dr.med., avd. for blodsykdommer, OUS; Per Morten Sandset, spesialist i hematologi, prof., forskningsleder, Klinikk for kreft, kirurgi og transplantasjon OUS; Harald Breivik, lege, avd. for akuttmedisin OUS.;Tom Nilsen Hoel, overlege, dr.med., thoraxkirurgisk avd., OUS.

3.1 - Warfarin

Kirurgi med økt risiko for blødning *(klikk på anbefalingen for risikofaktorer - under praktisk informasjon)*

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler å stoppe warfarin senest 5 dager før kirurgi.

Ved midlertidig stopp av warfarin i forbindelse med kirurgi

Svak Anbefaling

Etter gjennomført inngrep foreslår vi rask oppstart (12-24 timer) med dobbel vedlkeholdsdose operasjonskvelden, deretter pasientens habituelle dose.

Pasienter med mekanisk hjerteventil, atrieflimmer eller tidligere DVT/lungeemboli

Svak Anbefaling

Ved *høy* tromboserisiko foreslår vi overgangsbruk med lavmolekylært heparin (LMWH).

Ved *lav* tromboserisiko foreslår vi å avstå fra overgangsbruk med lavmolekylært heparin (LMWH).

For pasienter med moderat tromboserisiko (se praktisk informasjon) bør det i større grad gjøres individuelle vurderinger basert på type kirurgi, forventet risiko for trombose og blødninger.

Mindre inngrep, kataraktkirurgi, tanntrekking

Svak Anbefaling

Vi foreslår å kontinuere warfarin (med INR i terapeutisk område, maks 2,5 under inngrepet) og optimalisere lokal hemostase.

3.2 - Acetylsalisylsyre/ASA

Mindre kirurgiske inngrep og kataraktoperasjon

Svak Anbefaling

Vi foreslår å kontinuere ASA fremfor å stoppe behandling i 7-10 dager før prosedyren.

Ikke-kardial kirurgi

Svak Anbefaling

Hos pasienter med moderat til høy kardiovaskulær risiko foreslår vi å kontinuere ASA.
Hos pasienter med lav kardiovaskulær risiko foreslår vi å stoppe ASA 7-10 dager forut for kirurgi.

Bypasskirurgi

Svak Anbefaling

Vi foreslår å kontinuere ASA fremfor å stoppe dette 7-10 dager før kirurgi.
Hos pasienter som benytter dobbel platehemming foreslår vi å kontinuere ASA og stoppe klopidorel/prasugrel 5 dager før kirurgi og ticagrelor/dipyridamol 2 dager før kirurgi.

Dobbel platehemming og stent

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler å utsette kirurgi til minst 6 uker etter innsatt koronar metallstent og til minst 6 mnd. etter innsatt medikamentavgivende stent.

Svak Anbefaling

Hos pasienter som må gjennomgå kirurgi tidligere enn dette foreslår vi å kontinuere dobbel platehemming fremfor å stoppe dette 7-10 dager før kirurgi.

3.3 - Lavmolekylært og ufraksjonert heparin

I.v ufraksjonert heparin (UFH)

Svak Anbefaling

Vi foreslår å stoppe iv. UFH-infusjon 4-6 timer forut for kirurgi fremfor senere hos pasienter som får dette som overgangsantikoagulasjonsbehandling.

Lavmolekylært heparin (LMWH)

Svak Anbefaling

Vi foreslår å gi siste terapeutiske dose med s.c. lavmolekylært heparin ca 24 timer fremfor 12 timer før kirurgi.

Kirurgi med normal blødningsrisiko *(klikk på anbefalingen for risikofaktorer - under praktisk informasjon)*

Svak Anbefaling

Vi foreslår å gjeninnsette terapeutisk dose s.c. lavmolekylært heparin 24 timer etter kirurgi fremfor senere.

Kirurgi med høy blødningsrisiko *(klikk på anbefalingen for risikofaktorer - under praktisk informasjon)*

Svak Anbefaling

Vi foreslår å gjeninnsette terapeutisk dose med s.c. lavmolekylært heparin 48-72 timer etter kirurgi fremfor 24 timer.

3.4 - Dabigatran, rivaroksaban og apixaban - Praktiske råd fra Helsedirektoratet og Statens Legemiddelverk

Informasjon/Råd

Kirurgi kan som oftest utføres når medikamentet har vært seponert svarende til minst en halveringstid. Halveringstiden stiger ved fallende nyrefunksjon.

Vurdering av INR og APTT

Informasjon/Råd

Generelt bør følgende blodprøver tas forut for operasjon: Hb, trombocytter, kreatinin, ALAT, gamma-GT, GFR, APTT, INR.

Ved behandling med dabigatran tyder normal APTT på ingen eller lav konsentrasjon. Er APTT forhøyet, vurder protrombinkomplekskonsentrat (PCC).
Ved behandling med rivaroksaban og apixaban er det usikker nytte av APTT og INR, da høy konsentrasjon kan foreligge selv ved normale verdier.

Øyeblikkelig hjelp-kirurgi

Informasjon/Råd

- Dabigtran: Operasjonen bør utsettes, helst en halveringstid avhengig av nyrefunksjon eller til APTT er normalisert.
- Rivaroksaban og apixaban: Operasjonen bør utsettes, helst en halveringstid. Usikker nytte av APTT og INR.
- Dabigtran, rivaroksaban og apixaban: Vurder protrombinkomplekskonsentrat (PCC) om operasjonen ikke kan utsettes.

Elektiv kirurgi - større inngrep eller høy blødningsrisiko

Informasjon/Råd

- Dabigtran: Seponer 2 døgn før inngrepet ved GFR >50, 4 døgn før ved GFR 30-50. Start dabigatran postoperativt dag 1-3 avhengig av hemostase og indikasjon for antikoagulasjon; vurder supplerende profylaksedose med LMVH inntil behandling med dabigatran kan starte.
- Rivaroksaban og apixaban: Seponer 2 døgn før inngrepet. Start opp postoperativ dag 1-3 avhengig av hemostase og indikasjon for antikoagulasjon; vurder supplerende profylaksedose med LMVH inntil behandling med rivaroksaban/apixaban kan starte.

Elektiv kirurgi - mindre inngrep

Informasjon/Råd

- Dabigtran: Seponer 24 t før inngrepet ved GFR >50, 2 døgn før ved GFR 30-50. Man kan vanligvis starte opp behandlingen igjen dagen etter operasjon.
- Rivaroksaban og apixaban: Seponer 24 t før inngrepet (GFR > 30). Man kan vanligvis starte opp behandlingen igjen dagen etter operasjon.

Merknad: Mindre inngrep inkluderer: Transøsofagus ekko, venstresidig hjertekateterisering, pacemakerinnleggelse, skopi med biopsi, arteriepunksjoner, sentralt venekateter, større tanninngrep, spinalpunksjon, akupunktur, pleuratapping, tatovering, elektromyografi (EMG), prostatabiopsi, leverbiopsi, hudbiopsi, fjerning av nevus og lignende, angiografi, botulinuminjeksjoner, øyelokksoperasjoner, hudtransplantasjon, elektrokonvulsiv behandling (ECT).

Kristabiopsi, sternalpunksjon, kataraktoperasjon, endoskopi uten biopsi og tanntrekking/behandling av tannsten.

Informasjon/Råd

Ingen tiltak.

Ved tanntrekking/tannsten: Lokal behandling - skylle eller tampong med traneksamsyre.

Regional, spinal- og epiduralanestesi.

Informasjon/Råd

Seponer minst 2 døgn.

Ved behandling med dabigatran vil seponeringstidspunkt avhenge av nyrefunksjonen, som skissert under elektiv kirurgi - større inngrep.

4 - Kirurgi og tromboseprofylakse

Informasjon

Retningslinjepanel: Johan Bondi, overlege, dr.med., gastrokirurgisk avd. Vestre Viken HF; Anders E. Dahm, konstituert overlege, dr.med., onkologisk avd. OUS; Ola Røkke, professor, dr.med., gastrokirurgisk avd. Akershus Universitetssykehus; Arild Horn, avd.overlege, dr.med., gastrokirurgisk avd. Haukeland Universitetssykehus; Annette Kristiansen, lege i spesialisering, ph.d-stipendiat, medisinsk avd. SIHF, divisjon Gjøvik og Institutt for helse og samfunn, DMF-UiO.

4.1 - Generell, gastro-, kolorektal, bariatrisk, urologisk, gynekologisk og karkirurgi

MEGET LAV RISIKO for DVT/lungeemboli *(klikk på anbefalingen for risikofaktorer - under praktisk informasjon)*

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler ingen medikamentell eller mekanisk tromboseprofylakse, kun tidlig mobilisering.

LAV RISIKO for DVT/lungeemboli *(klikk på anbefalingen for risikofaktorer - under praktisk informasjon)*

Svak Anbefaling

Vi foreslår bruk av kompresjonsstrømper i lårhøyde frem til utskrivelse eller mobilisering, fremfor lavmolekylært heparin eller ingen profylakse.

MODERAT RISIKO for DVT/lungeemboli *(klikk på anbefalingen for risikofaktorer - under praktisk informasjon)*

Svak Anbefaling

Vi foreslår profylakse med lavmolekylært heparin (LMWH) frem til utskrivelse eller mobilisering fremfor kompresjonsstrømper.

Ved samtidig høy blødningsrisiko

Svak Anbefaling

Til pasienter med moderat risiko for DVT og lungeemboli (LE), samt der konsekvensene av blødning er spesielt alvorlige, foreslås bruk av kompresjonsstrømper i lårhøyde frem til utskrivelse eller mobilisering, fremfor lavmolekylært heparin (LMWH).

HØY RISIKO for DVT/lungeemboli *(klikk på anbefalingen for risikofaktorer - under praktisk informasjon)*

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler profylakse med lavmolekylært heparin (LMWH) frem til utskrivelse eller mobilisering.

Svak Anbefaling

Vi foreslår i tillegg bruk av kompresjonsstrømper i lårhøyde.

Ved samtidig høy blødningsrisiko

Svak Anbefaling

For pasienter med høy risiko for DVT og lungeemboli (LE) og høy blødningsrisiko, alternativt der konsekvensene av blødning er spesielt alvorlige, foreslås bruk av kompresjonsstrømper i lårhøyde inntil risiko for blødning er tilstrekkelig redusert til at ev. medikamentell profylakse kan gis.

Pasienter med kontraindikasjon mot LMWH/UFH

Svak Anbefaling

For pasienter der både lavmolekylært heparin og ufraksjonert heparin er kontraindisert, foreslås ASA 75 mg – 160 mg, sc fondaparinuks 2,5 mg x 1 eller kompresjonsstrømper frem til utskrivelse eller mobilisering, fremfor ingen profylakse.

Vena cava inferior filter

Svak Anbefaling

Vi foreslår at vena cava inferior (VCI) filter ikke brukes for primær forebygging av DVT og lungeemboli (LE).

Canceroperasjon uten økt blødningsrisiko

Sterk Anbefaling

For pasienter som opereres for cancer og uten økt risiko for større blødningskomplikasjoner, anbefales forlenget profylakse i 4 uker med lavmolekylært heparin (LMWH) fremfor kortvarig profylakse frem til utskrivelse.

4.2 - Hjertekirurgi

Ukomplisert postoperativt forløp etter hjertekirurgi

Svak Anbefaling

Vi foreslår bruk av kompresjonsstrømper i lårhøyde frem til utskrivelse eller mobilisering, fremfor lavmolekylært heparin (LMWH).

Komplisert postoperativt forløp etter hjertekirurgi

Svak Anbefaling

Der sykehusoppholdet blir forlenget av komplikasjoner ikke relatert til blødning foreslår vi lavmolekylært heparin (LMWH) i tillegg til kompresjonsstrømper frem til utskrivelse eller mobilisering.

4.3 - Ikke-kardiell thoraxkirurgi

INGEN tilleggsrisiko

Svak Anbefaling

Til pasienter uten spesiell tilleggsrisiko for tromboemboliske hendelser eller blødning foreslår vi lavmolekylært heparin (LMWH).

HØY RISIKO for DVT/lungeemboli *(klikk på anbefalingen for risikofaktorer - under praktisk informasjon)*

Sterk Anbefaling

Til pasienter med høy risiko for tromboemboliske hendelser og som ikke har høy risiko for postoperativ blødning anbefaler vi lavmolekylært heparin (LMWH) frem til utskrivelse eller mobilisering.

Svak Anbefaling

Vi foreslår at kompresjonsstrømper i lårhøyde brukes i tillegg.

Høy blødningsrisiko

Svak Anbefaling

Til pasienter med høy blødningsrisiko foreslår vi kompresjonsstrømper i lårhøyde inntil blødningsrisikoen reduseres og medikamentell profylakse kan startes.

4.4 - Kraniotomi og spinalkirurgi

Kraniotomi ved benign sykdom

Svak Anbefaling

Vi foreslår bruk av kompresjonsstrømper i lårhøyde fremfor lavmolekylært heparin (LMWH).

Kraniotomi hos pasienter med HØY RISIKO for DVT/lungeemboli, eks. ved malign sykdom

Svak Anbefaling

Vi foreslår tillegg av lavmolekylært heparin (LMWH) frem til utskrivelse eller mobilisering, når adekvat hemostase er etablert og blødningsrisiko har avtatt.

Merknad: De fleste intrakranielle blødninger oppstår 12-24 timer postoperativt og oppstart bør skje etter første døgn utfra en individuell vurdering.

Spinalkirurgi hos pasienter med INGEN tilleggsrisiko for DVT/lungeemboli

Svak Anbefaling

Vi foreslår bruk av kompresjonsstrømper i lårhøyde frem til utskrivelse.

Spinalkirurgi hos pasienter med HØY RISIKO for DVT og lungeemboli

Svak Anbefaling

Vi foreslår tillegg av lavmolekylært heparin (LMWH) til utskrivelse eller mobilisering, straks adekvat hemostase er etablert og risiko for blødning avtatt.

4.5 - Traumekirurgi (for underekstremitetsskader, se kapittel på ortopedisk profylakse)

Svak Anbefaling

Vi foreslår bruk av lavmolekylært heparin (LMWH) eller kompresjonsstrømper i lårhøyde.

Merknad: Relative kontraindikasjoner for medikamentell profylakse inkluderer: alvorlig hodeskade, konservativt behandlet milt- eller leverskade, nyresvikt, ryggfraktur med epiduralt hematom, alvorlig trombocytopeni og koagulopati.

Pasienter med HØY RISIKO for DVT/lungeemboli *(klikk på anbefalingen for risikofaktorer - under praktisk informasjon)*

Svak Anbefaling

Vi foreslår tillegg av kompresjonsstrømper til lavmolekylært heparin (LMWH) når det ikke er kontraindisert pga underekstremitetsskader.

Merknad: Relative kontraindikasjoner for medikamentell profylakse inkluderer: alvorlig hodeskade, konservativt behandlet milt- eller leverskade, nyresvikt, ryggfraktur med epiduralt hematom, alvorlig trombocytopeni og koagulopati.

Ved kontraindikasjon for lavmolekylært heparin (LMWH)

Svak Anbefaling

Vi foreslår bruk av kompresjonsstrømper i lårhøyde til utskrivelse eller mobilisering. Vi foreslår å gi LMWH når risiko for blødning avtar og kontraindikasjon for medikamentell profylakse har gått over.

4.6 - Screening

Svak Anbefaling

Vi foreslår at det ikke utføres regelmessig overvåkning med venøs kompresjonsultralyd (VCU).

5 - Ortopedisk kirurgi og tromboseprofylakse

Informasjon

Retningslinjepanel: Lars-Petter Granan, lege i spesialisering, dr.med., fysikalsk medisinsk avd. OUS. Kst. overlege smerteklinikken OUS; Jon Olav Drogset, overlege, dr.med., ortopedisk avd. St. Olavs Hospital; Olav Arnulv Asserson, seksjonsoverlege, ortopedisk avd. Stavanger Universitetssjukehus; Lars Engesæter, professor, dr.med., ortopedisk avd. Haukeland Universitetssykehus; Lars Engebretsen, professor dr.med., ortopedisk avd. OUS.

Informasjon

Overgripende endringer fra den originale retningslinjen:

- Visse medikamenter og mekaniske innretninger (vena cava filter, intermittent pneumatic compression devices-IPCD) er fjernet enten fordi de er avregistrert eller fordi de knapt brukes i klinisk praksis i Norge. I det siste tilfellet er det berettiget å fjerne dem fra retningslinjen da det finnes andre hyppig brukte behandlingsalternativer som er minst like gode. Med hensyn til IPCD som AT9 foreslår å bruke så har vi valgt å fjerne dem fra retningslinjen da de knapt benyttes i norsk praksis og de har mangelfull dokumentasjon for isolert bruk. I tillegg til de nevnte argumentene tillegges det at det skal brukes i minst 18 av døgnets 24 timer og dermed er etterlevelsesgraden sannsynligvis liten. Det er ingen studier som i tilstrekkelig grad har vurdert hudproblemene som vil forventes å kunne oppstå. Det er heller ikke samfunnsøkonomisk forsvarlig å foreslå å innføre et nytt teknisk hjelpemiddel med så begrenset dokumentasjon og liten forventet etterlevelse. Kost-nytte vil her være et tilstrekkelig argument for ikke å anbefale det og dermed fjerne det fra retningslinjen.

- Det var interne inkonsistenser i utgangsrisikoestimatene for DVT og lungeemboli i AT9, samtidig som forfatterne av originalkapittelet erkjente at insidensen av DVT og lungeemboli har falt det siste tiåret takket være forbedrede kirurgiske teknikker og postoperativ pleie. Videre har tidligere studier på profylakse oftest inkludert screening av DVT og dermed rapportert både asymptomatiske og symptomatiske tilfeller. Asymptomatisk DVT anses ha liten klinisk relevans, dvs. at det ikke anses som et pasientviktig utfall. Vi har grunnet stor usikkerhet rundt validiteten i estimatene brukt i AT9 valgt å erstatte disse med data fra kontrollarmen (LMWH) i metaanalysene for nye perorale antikoagulantia (NOAC). Vi har samtidig innhentet insidensdata av DVT og lungeemboli for pasientgruppene totalprotese hofte, totalprotese kne og hoftebruddskirugi fra Nasjonalt pasientregister (NPR) i perioden 01.01.08-31.12.11. Disse risikoestimatene samsvarer godt med kontrollarmen i metaanalysene for NOAC.

- Bruk av acetylsalisylsyre som profylaktisk middel fra første postoperative dag er omdiskutert. Det har nylig kommet effektstudier som gir bedre dokumentasjon enn tidligere. Retningslinjepanelet planlegger å utforme en anbefaling spesifikt vedrørende dette temaet i løpet av de nærmeste månedene.

5.1 - Alle inngrep hos pasienter med MODERAT-HØY tromboserisiko (klikk på anbefalingen for risikofaktorer - under praktisk informasjon)

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler profylakse med lavmolekylært heparin, lavdosert direkte faktor Xa-hemmer (apixaban, rivaroksaban) eller dabigatran de første 10 postoperative dagene.

Høy risiko: Tidligere symptomgivende DVT/lungeemboli. Moderat risiko: Alder > 80 år eller multiple komorbiditeter. Risiko kan vurderes ved Charlson comorbidity index eller ASA-klasse.

Svak Anbefaling

Vi foreslår forlenget profylakse inntil 35 dager postoperativt.

5.2 - Større hofte- og knekirurgi: Pasienter med LAV tromboserisiko

Totalprotese i hofte eller kne

Svak Anbefaling

Vi foreslår profylakse med lavmolekylært heparin, lavdosert direkte faktor Xa-hemmer (apixaban, rivaroksaban) eller dabigatran de første 10 postoperative dagene.

Vi foreslår at profylakse ikke forlenges utover dette.

Fast-track generell leddprotesekirurgi

Svak Anbefaling

Vi foreslår å bruke lavmolekylært heparin fram til utskrivelse (1-4 dager).

Vi foreslår at profylakse ikke forlenges utover dette.

Fraktur i proksimale femur operert med protese eller osteosyntese

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler lavmolekylært heparin de første 10 postoperative dagene.

Svak Anbefaling

Vi foreslår utvidet tromboseprofylakse opptil 35 dager postoperativt.

5.3 - Øvrige inngrep hos pasienter med lav tromboserisiko

Ekstremitetsskader distalt for kneet, inkludert de som krever immobilisering

Sterk Anbefaling

Vi fraråder bruk av tromboseprofylakse.

Artroskopisk kirurgi i kne og ankel

Sterk Anbefaling

Vi fraråder bruk av tromboseprofylakse.

DVT-screening: Alle ortopediske pasienter uavhengig av inngrep eller tromboserisiko

Sterk Anbefaling

Hos asymptomatiske pasienter fraråder vi DVT-screening med ultralyd eller venografi.

6 - Indremedisin og tromboseprofylakse

Informasjon

Retningslinjepanel: Trond Vartdal, lege, dr. med, kardiologisk avd., OUS; Pål-Andre Holme, overlege, dr.med., avd. for blodsykdommer, OUS; John Bjarne Hansen, overlege, hematologisk avd. UNN; Ellen Elisabeth Brodin, lege, dr.med., hematologisk avd. UNN.

6.1 - Inneliggende på sykehus

HØY tromboserisiko *(klikk på anbefalingen for risikofaktorer - under praktisk informasjon)*

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler bruk av lavmolekylært heparin (LMWH) eller fondaparinuks.

Merknad: Mange pasienter i indremedisinske avdelinger vil ha intermediær risiko for trombose, og for disse bør det gjøres individuelle vurderinger vedrørende nytten av profylaktisk behandling. For øvrig vises det til veiledning i risikostratifisering (Se under "Praktisk informasjon").

Svak Anbefaling

Vi foreslår bruk av fondaparinuks begrenses til pasienter med allergi mot LMWH.

Svak Anbefaling

Vi foreslår at LMWH brukes som tromboseprofylakse fremfor både apixaban og rivaroksaban.

LAV tromboserisiko *(klikk på anbefalingen for risikofaktorer - under praktisk informasjon)*

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler at det ikke brukes hverken medikamentell profylakse eller kompresjonsstrømper.

Pågående blødning eller høy blødningsrisiko

Sterk Anbefaling

Vi fraråder bruk av medikamentell profylakse.

Svak Anbefaling

Ved høy tromboserisiko foreslår vi bruk av kompresjonsstrømper.
Når blødningsrisikoen avtar foreslår vi overgang til lavmolekylært heparin (LMWH).

Kritisk syke

Svak Anbefaling

Vi foreslår bruk av lavmolekylært heparin (LMWH).

Kritisk syke med pågående blødning eller høy blødningsrisiko

Svak Anbefaling

Vi foreslår bruk av kompresjonsstrømper inntil blødningsrisikoen avtar.
Når denne avtar foreslår vi å erstatte kompresjonsstrømpene med lavmolekylært heparin (LMWH).

Behandlingslengde

Sterk Anbefaling

Vi fraråder å forlenge behandlingen utover sykehusoppholdet eller etter mobilisering.

Ultralydscreening (uavhengig av risiko)

Svak Anbefaling

Vi foreslår at man ikke rutinemessig utfører screening for dyp venetrombose.

6.2 - Polikliniske pasienter med malign sykdom

Pasienter uten øvrig tilleggsrisiko for DVT/lungeemboli

Svak Anbefaling

Vi foreslår ingen profylakse fremfor rutinemessig bruk av lavmolekylært heparin (LMWH).

Merknad: Med tilleggsrisiko for DVT/LE menes i denne sammenheng: Pågående cytostatikabehandling, innlagt CVK, tidligere venetrombose, redusert bevegelighet, bruk av hormonbehandling, angiogeneseinhibitorer, talidomid og lenalidomide.

Sterk Anbefaling

Vi fraråder bruk av warfarin.

Pasienter med tilleggsrisiko for DVT/lungeemboli

Svak Anbefaling

For pasienter med maligne svulster foreslår vi bruk av lavmolekylært heparin (LMWH) forutsatt lav blødningsrisiko.

Merknad: Med tilleggsrisiko for DVT/LE menes i denne sammenheng: Pågående cytostatikabehandling, innlagt CVK, tidligere venetrombose, redusert bevegelighet, bruk av hormonbehandling, angiogeneseinhibitorer, talidomid og lenalidomide.

Kreftpasienter som behandles poliklinisk og har sentralvenøst kateter (CVK)

Svak Anbefaling

Vi foreslår ingen profylakse fremfor rutinemessig bruk av lavmolekylært heparin (LMWH) eller warfarin.

6.3 - Sykehjem, langdistansefly og trombofili

Kronisk immobiliserte på sykehjem eller hjemme

Svak Anbefaling

Vi foreslår at det ikke gis tromboseprofylakse.

Reisende på langdistansefly (> 7 timer) med økt risiko for venøs blodpropp

Svak Anbefaling

Vi foreslår regelmessig bevegelse, leggmuskeløvelser og plassering ved midtgang. Vi foreslår i tillegg bruk av kompresjonsstrømper fremfor ASA eller annen medikamentell antikoagulasjon.

Reisende på langdistansefly (> 7 timer) uten økt risiko for venøs blodpropp

Svak Anbefaling

For friske reisende foreslår vi at man ikke bruker hverken kompresjonsstrømper, ASA eller antikoagulasjon for å forebygge venøs tromboembolisme.

Asymptomatisk trombofili

Sterk Anbefaling

Vi fraråder bruk av mekanisk eller medikamentell profylakse over lang tid for primær forebygging av venøse tromboembolier.

Merknad: Med trombofili forstås her de arvelige tilstandene faktor V Leidenmutasjon, protrombin genmutasjon, antitrombin-, protein C- og protein S-mangel samt antifosfolipidsyndrom.

7 - DVT og lungeemboli (LE) = venøs tromboemboli (VT)

Informasjon

Retningslinjepanel: Eva-Marie Jacobsen, overlege, dr.med., avd. for blodsykdommer, OUS; Per Morten Sandset, spesialist i hematologi, prof., forskningsleder, Klinikk for kreft, kirurgi og transplantasjon OUS; Pål-Andre Holme, overlege, prof., avd. for blodsykdommer, OUS; Anne Mette Njaastad, overlege, avd. for generell indremedisin OUS; Petter Quist-Paulsen, overlege dr.med., avd. for blodsykdommer, St. Olavs Hospital; Waleed Ghanima, overlege, dr.med., forskningssjef, medisinsk avd., Sykehuset Østfold-Fredrikstad; Annette Kristiansen, lege i spesialisering, ph.d-stipendiat, medisinsk avd. SIHF, divisjon Gjøvik og Institutt for helse og samfunn, DMF-UiO.

7.2 - Oppstart av antikoagulasjon

Valg av preparat for langtidsbehandling

Svak Anbefaling

For pasienter uten malign sykdom foreslås warfarin, rivaroksaban eller apixaban som langtidsbehandling framfor LMWH.

Sterk Anbefaling

Ved valg av warfarin anbefaler vi oppstart første dag, d.v.s. samme dag som parenteral behandling startes, framfor utsatt oppstart.

Vi anbefaler initial behandling med subkutant lavmolekylært heparin eller intravenøst ufraksjonert heparin i minimum 5 dager og helt til INR er >2.0 i minst 24 timer.

Svak Anbefaling

For pasienter som skal behandles med warfarin foreslår vi s.c. lavmolekylært heparin (LMWH) framfor i.v. ufraksjonert heparin (UFH) som initial behandling.

Doseringshyppighet av lavmolekylært heparin (LMWH)

Svak Anbefaling

Vi foreslår én daglig dose av LMWH framfor to daglige doser.

Merknad: Hos enkelte pasienter (gravide nær termin, ved høy blødningsrisiko eller hvis kateterbasert trombolyse vurderes) gir to-dose framfor en-dose regime trolig større fordeler enn ulemper.

INR-mål

Sterk Anbefaling

For alle behandlingslengder med warfarin anbefaler vi INR-mål 2,5 (2,0-3,0).

Kompresjonsstrømper ved DVT

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler tilpasning av kompresjonsstrømpe klasse II så snart som mulig ved akutt DVT og at den brukes daglig i 2 år.

Poliklinisk behandling av DVT

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler at pasienter som har adekvat hjemmesituasjon behandles poliklinisk enten fra diagnosetidspunktet eller etter en kort innleggelse, framfor å behandles inneliggende.

Merknad: Ved uttalte symptomer må man vurdere innleggelse. Hvis trombolyse kan bli aktuelt må pasienten innlegges.

Mobilisering

Svak Anbefaling

Vi foreslår tidlig mobilisering når det er mulig framfor en periode med sengeleie.

Merknad: Forutsetningen er at pasienten har startet antikoagulasjonsbehandling, fått tilpasset kompresjonsstrømpe og bruker den.

Utskrivning med lungeemboli

Svak Anbefaling

Vi foreslår tidlig utskrivelse (innen 1-2 døgn) for pasienter med lav risiko og uten alvorlige symptomer, som har adekvate hjemmeforhold og lett tilgang til sykehus.

Merknad: Se informasjon under "praktiske råd" for hjelp til å risikostratifisere pasienten.

7.3 - Mistenkt DVT eller lungeemboli

Høy risiko: Wellsskår ≥ 2 (DVT) eller > 4 (LE) *(alt. klikk på anbefalingen for risikofaktorer - under praktisk informasjon)*

Svak Anbefaling

Ved sterk klinisk mistanke om akutt venøs trombose foreslår vi oppstart av parenteral antikoagulasjon (s.c. LMWH eller i.v. UFH) eller rivaroksaban/apixaban i påvente av resultatet av diagnostiske tester, forutsatt at det ikke foreligger stor blødningsrisiko.

Lav risiko: Wellsskår 0-1 (DVT) eller ≤ 4 poeng (LE) *(alt. klikk på anbefalingen for risikofaktorer - under praktisk informasjon)*

Svak Anbefaling

Vi foreslår ingen behandling i påvente av diagnostiske tester hvis det vil ta <24 timer til resultatet foreligger.

7.4 - Distal DVT

Svak Anbefaling

Vi foreslår antikoagulasjon for alle med objektivt påvist symptomatisk leggvenetrombose framfor gjentatte ultralydundersøkelser for å vurdere ev. trombeprogresjon før initiering av behandling.

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler 3 måneders behandling ved isolert, symptomatisk leggvenetrombose framfor behandling i 4-6 uker eller behandling på ubestemt tid.

7.5 - Proksimal DVT og LE

Postoperativ proksimal DVT og lungeemboli

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler 3 måneders behandling ved postoperativ proksimal DVT eller LE framfor a) kortere, b) lengre, tidsbegrenset eller c) behandling på ubestemt tid.

Proksimal DVT og lungeemboli utløst av forbigående, ikke-kirurgisk risikofaktor. Høy blødningsrisiko

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler 3 måneders behandling framfor a) kortere behandling, b) behandling i en lengre, tidsbegrenset periode eller c) behandling på ubestemt tid hos pasienter med høy blødningsrisiko.

Proksimal DVT og lungeemboli utløst av forbigående, ikke-kirurgisk risikofaktor. Lav eller moderat blødningsrisiko

Svak Anbefaling

Vi foreslår 3 måneders behandling framfor behandling på ubestemt tid.

Spontan førstegangstrombose

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler minst 3 måneders behandling og deretter ny vurdering med tanke på behandling på ubestemt tid.

Merknad: Til pasienter som ikke ønsker eller kan benytte peroral antikoagulasjon utover 3 måneders behandling, kan man vurdere overgang til langtidsprofylakse med ASA.

Spontan førstegangstrombose. Lav til moderat blødningsrisiko

Svak Anbefaling

Vi foreslår behandling på ubestemt tid hvis det ved 3-månederskontrollen ikke framkommer vektige argumenter mot. Man skal her ta hensyn til om det har vært bivirkninger eller komplikasjoner til behandlingen, alvorlighetsgrad av trombosen, om det er vedvarende symptomer, i tillegg til pasientens mening. Hvis man velger fortsatt behandling foreslår vi årlig vurdering, fortrinnsvis av en spesialist, med tanke på fortsatt behandling eller seponering.

Merknad: Til pasienter som ikke ønsker eller kan benytte peroral antikoagulasjon som langtidsprofylakse, kan man vurdere behandling med ASA.

Spontan førstegangstrombose. Høy blødningsrisiko

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler 3 måneders behandling framfor behandling på ubestemt tid.

Spontan annengangstrombose. Lav blødningsrisiko

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler behandling på ubestemt tid framfor 3 måneders behandling.

Spontan annengangstrombose. Moderat til høy blødningsrisiko

Svak Anbefaling

Ved moderat blødningsrisiko foreslår vi behandling på ubestemt tid framfor 3 måneders behandling.
Ved høy blødningsrisiko foreslår vi 3 måneders behandling framfor behandling på ubestemt tid.

Tilfeldig påvist proksimal DVT eller lungeemboli

Svak Anbefaling

Vi foreslår samme initiale antikoagulasjon og langtidsbehandling ved asymptomatisk venøs trombose som for tilsvarende pasienter med symptomatisk venøs trombose.

7.5.1 - Samtidig kreftsykdom

Svak Anbefaling

Vi foreslår LMWH framfor warfarin. Hvis man ikke kan eller ønsker bruke LMWH foreslår vi warfarin framfor dabigatran/rivaroksaban/apixaban.

Behandlingslengde ved lav eller moderat blødningsrisiko

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler behandling på ubestemt tid framfor 3 måneders behandling.

Merknad: Anbefalingen gjelder ved aktiv kreftsykdom. Hvis det ikke lenger er holdepunkter for malign sykdom kan man behandle som for sammenlignbare pasienter uten kreft. Vi tilrår jevnlig revurdering av fordeler og ulemper ved fortsatt behandling, med vekt på pasientens kliniske status inkludert livskvalitet og forventet levetid.

Behandlingslengde ved høy blødningsrisiko

Svak Anbefaling

Ved høy blødningsrisiko foreslår vi behandling på ubestemt tid framfor 3 måneders behandling.

Merknad: Anbefalingen gjelder ved aktiv kreftsykdom. Hvis det ikke lenger er holdepunkter for malign sykdom kan man behandle som for sammenlignbare pasienter uten kreft. Vi tilrår jevnlig revurdering av fordeler og ulemper ved fortsatt behandling, med vekt på pasientens kliniske status inkludert livskvalitet og forventet levetid.

7.6 - Trombolytisk eller mekanisk behandling av venøs tromboemboli

Akutt, proksimal DVT i underekstremitet

Svak Anbefaling

Vi foreslår antikoagulasjonsbehandling alene framfor kateterbasert trombolyse.
Vi foreslår at pasienter med affeksjon av bekkenvener og/eller v. cava og/eller med alvorlige symptomer som vedvarer etter oppstart av behandling, vurderes med tanke på kateterbasert trombolyse.

Systemisk trombolyse ved venøs trombose i underekstremitet

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler behandling med antikoagulasjon alene framfor systemisk trombolyse.

Systemisk trombolyse ved lungeemboli uten sirkulatorisk påvirkning

Sterk Anbefaling

Vi fraråder systemisk trombolyse til de fleste pasienter med akutt lungeemboli uten hypotensjon (systolisk BT >90 mm Hg).

Systemisk trombolyse ved lungeemboli med hypotensjon

Svak Anbefaling

Ved akutt lungeemboli som er forbundet med hypotensjon (BT <90 mm Hg) foreslår vi systemisk trombolyse til pasienter uten høy blødningsrisiko.
Til selekterte pasienter uten hypotensjon, men med sentrale lungeembolier, lav blødningsrisiko og med tegn til klinisk forverring, foreslår vi at det vurderes systemisk trombolyse.

Svak Anbefaling

Til pasienter med akutt lungeemboli som behandles med trombolyse, foreslår vi kort infusjonstid (mindre eller lik 2 timers infusjon) framfor lengre infusjonstider. Når trombolyse gis til pasienter med akutt lungeemboli, foreslår vi administrering via perifer vene framfor gjennom lungearteriekateter.

Kateterbasert embolektomi

Svak Anbefaling

Ved akutt lungeemboli forbundet med hypotensjon hvor det foreligger a) kontraindikasjoner til trombolyse, b) mislykket trombolyse eller c) sjokk som må antas å forårsake død før ev. trombolyse vil ha effekt (d.v.s. i løpet av få timer), foreslår vi kateterassistert trombefjerning hvis nødvendig ekspertise og ressurser er tilgjengelig.

Kirurgisk embolektomi

Svak Anbefaling

Ved akutt lungeemboli forbundet med hypotensjon hvor det foreligger a) kontraindikasjoner til trombolyse, b) mislykket trombolyse eller kateterbasert embolektomi, eller c) sjokk som må antas å forårsake død før ev. trombolyse vil ha effekt (d.v.s. i løpet av få timer), foreslår vi kirurgisk embolektomi hvis nødvendig kirurgisk ekspertise og ressurser er tilgjengelig.

7.6.1 - Vena cava filter

Sterk Anbefaling

Vi fraråder vena cava filter hos pasienter som får antikoagulasjonsbehandling.

Sterk Anbefaling

Hos pasienter med akutt tromboembolisme (DVT eller lungeemboli (LE)) hvor det er kontraindisert med antikoagulasjon, anbefaler vi innsetting av vena cava filter.

Svak Anbefaling

Til pasienter med akutt tromboembolisme (DVT eller LE) som har fått vena cava filter fordi de ikke kunne antikoaguleres, foreslår vi at man starter opp antikoagulasjon hvis blødningsrisikoen avtar.

7.7 - Posttrombotisk syndrom etter DVT og pulmonal hypertensjon etter lungeemboli

Posttrombotisk syndrom

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler at man forsøker kompresjonsstrømpe klasse II (30-40 mm Hg) hos pasienter som har utviklet posttrombotisk syndrom. Hos de fleste vil knestrømper være et like godt alternativ som strømpe opp på låret, ev. kan man forsøke lårstrømpe hvis pasienten er mye plaget med spreng og hevelse i låret.

Pulmonal hypertensjon (PHT)

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler antikoagulasjon på ubestemt tid hos pasienter med pulmonal hypertensjon.

Pulmonal trombendarterektomi ved PHT

Svak Anbefaling

Vi foreslår at utvalgte pasienter med alvorlig pulmonal hypertensjon vurderes med tanke på pulmonal trombendarterektomi. Både vurdering og eventuell kirurgi må gjøres ved et senter som har et erfarent trombendarterektomi-team.

Venekirurgi

Informasjon/Råd

Yngre pasienter med posttrombotisk problematikk og alvorlig funksjonsbegrensende symptomer (smerter, sår, venøs klaudikasjon og lignende) kan henvises til vurdering for dyp venøs rekonstruksjon eller andre tiltak ved Nasjonal behandlingstjeneste for rekonstruktiv dyp venekirugi (RVS-Center) ved Hjerte-/lunge-/karklinikken OUS-Aker.

7.8 - Overfladisk tromboflebitt

Svak Anbefaling

Ved overfladisk tromboflebitt på minst 5 cm eller nær innmunning i dyp vene foreslås behandling med LMWH eller fondaparinuks i profylakse- eller intermediærdose i 45 dager framfor ingen antikoagulasjon.

7.9 - DVT i overekstremitet

Ingen randomiserte studier har vurdert initial- eller langtidsbehandling ved DVT i overekstremitet. DVT i overekstremitet behandles derfor likt som DVT i underekstremiteter, både initialt og ved langtidsbehandling, som angitt i anbefalinger tidligere i dette kapittelet. Under omtaler vi anbefalt behandlingslengde for ulike pasientgrupper.

Proksimal DVT (affeksjon av vena axillaris eller mer proksimalt)

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler minimum 3 måneder med antikoagulasjon.

Merknad: denne anbefalingen gjelder selv om sentralt venekateter ble fjernet raskt etter diagnosen.

DVT i overekstremitet ikke utløst av sentralt venekateter eller kreft

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler 3 måneder med antikoagulasjon, fremfor lengre varighet på behandlingen.

Merknad: Pasienter med kronisk stenose i v.subclavia/"thoracic outlet syndrome" kan vurderes for lengre varighet av behandling enn 3 måneder

Svak Anbefaling

Vi foreslår antikoagulasjonsbehandling uten tillegg av kateterbasert trombolyse.

Merknad: Pasienter bør få samme dose og varighet av antikoagulasjonsbehandling som øvrige pasienter med DVT. Dette gjelder og pasienter som av ulike grunner allikevel blir gitt trombolyse (se anbefalinger for dette).

DVT i overekstremitet utløst av inneliggende sentralt venekateter

Svak Anbefaling

Vi foreslår at sentralvenekateteret ikke fjernes så lenge kateteret fungerer tilfredsstillende og det er god indikasjon for venekateterbehandling.

Behandlingslengde om sentralt venekateter fjernes

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler 3 måneder med antikoagulasjon fremfor lengre behandling.

Svak Anbefaling

For pasienter med aktiv kreftsykdom og sentralvenekateter som er fjernet foreslår vi 3 måneder med antikoagulasjon fremfor lengre behandlingsvarighet.

Lavmolekylært heparin er mer effektivt enn peroral antikoagulasjon ved kreftsykdom.

Behandlingslengde om sentralt venekateter ikke kan fjernes

Sterk Anbefaling

Ved aktiv kreftsykdom anbefaler vi bruk av antikoagulasjon inntil kateteret kan fjernes fremfor å avbryte behandlingen etter 3 måneder.

Svak Anbefaling

For pasienter uten kreftsykdom med DVT i overekstremitet foreslår vi bruk av antikoagulasjon inntil sentralvenekateteret kan fjernes fremfor å avbryte behandlingen etter 3 måneder.

Posttrombotisk syndrom (PTS)

Svak Anbefaling

Vi foreslår at man ikke rutinemessig bruker kompresjonsstrømper for å forebygge posttrombotisk syndrom.
Hos pasienter med uttalte symptomer kan man vurdere kompresjonsstrømpe for arm.

7.10 - Abdominale venetromboser

Symptomatiske venetromboser i splanknikusgebetet (v.porta, v.mesenterica, v.lienalis)

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler antikoagulasjon som for DVT fremfor ingen antikoagulasjon.

Asymptomatisk, tilfeldig oppdaget trombose i splanknikusgebetet (v.porta, v.mesenterica, v.lienalis)

Svak Anbefaling

Vi foreslår å avstå fra antikoagulasjon.

Levervenetrombose (v. hepatica/budd chiari syndrom)

Svak Anbefaling

Vi foreslår behandling med antikoagulasjon som ved DVT ved symptomatisk levervenetrombose.
Vi foreslår å avstå fra antikoagulasjon ved tilfeldig påvist, asymptomatisk levervenetrombose.

8 - Atrieflimmer

Informasjon

Retningslinjepanel: Arnljot Tveit, avdelingssjef, dr.med., avd. for medisinsk forskning Vestre Viken HF; Sigrun Halvorsen, seksjonsoverlege, dr.med., hjertemedisinsk avd. OUS; Sara Ulimoen, lege, avd. for medisinsk forskning, Vestre Viken HF; Jan Pål Loennechen, lege, St. Olavs Hospital; Jørgen Smith, spesialist allmennmedisin, Rykkinn legekontor; Annette Kristiansen, lege i spesialisering, ph.d-stipendiat, medisinsk avd. SIHF, divisjon Gjøvik og Institutt for helse og samfunn, DMF-UiO.

Overordnet

Informasjon

- Valg av antitrombotisk behandling ved atrieflimmer er avhengig av om det foreligger tilleggsrisikofaktorer for hjerneslag.
- CHA2DS2VASc score angir de viktigste tilleggsrisikofaktorene og anbefales som et verktøy for å anslå risiko for hjerneslag.

Denne kan også gjenfinnes ved å klikke på aktuelle anbefaling, under "praktisk informasjon".

- Valg av antitrombotisk behandling baserer seg på de samme prinsipper uavhengig av om det foreligger paroksysmal, persisterende eller permanent atrieflimmer.
- Ved atrieflutter gjelder de samme prinsipper for antitrombotisk behandling som ved atrieflimmer.
- Blødningsrisiko bør vurderes hos alle som får forskrevet antitrombotisk medikasjon, for eksempel ved hjelp av HAS-BLED skår.
- Anbefalingene nedenfor er i tråd med anbefalinger fra European Society of Cardiology publisert august 2012 (A. John Camm, Gregory Y.H. Lip, Raffaele De Caterina, Irene Savelieva, Dan Atar, Stefan H. Hohnloser, Gerhard Hindricks, Paulus Kirchhof. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. European Heart Journal)
- Godkjente indikasjoner for de nye perorale antikoagulantia er ikke nødvendigvis helt sammenfallende med anbefalingene gitt her, og det henvises til preparatomtalen for de enkelte medikamenter på dette punkt.

8.1 - Generell behandling

CHA2DS2-VASc skår 0 = lav risiko for slag

Sterk Anbefaling

Vi fraråder antitrombotisk behandling.

CHA2DS2-VASc skår 1 = moderat risiko for slag

Svak Anbefaling

Vi foreslår peroral antikoagulasjon.

Merknad: Kvinner under 65 år uten andre tilleggsrisikofaktorer enn kjønn anses som lavrisiko og det bør vurderes å avstå fra antitrombotisk behandling.

CHA2DS2-VASc skår ≥ 2 = høy risiko for slag

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler peroral antikoagulasjon.

Atrieflimmer, valg av peroral antikoagulasjon

Svak Anbefaling

Vi foreslår nye perorale antikoagulantia (dabigatran, rivaroksaban eller apixaban) fremfor warfarin.

Merknad: Pasienter som er etablert på warfarin med stabile INR-verdier kan trygt fortsette med det. Dabigatran eller rivaroksaban anbefales ikke til pasienter med alvorlig nyresvikt (GFR < 30 mL/min.).

Pasienter som ikke kan bruke warfarin på grunn av bivirkninger eller manglende evne til å gjennomføre behandlingen med stabile INR-verdier

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler nye perorale antikoagulantia (dabigatran, rivaroksaban eller apixaban).

Pasienter som behandles med dabigatran

Sterk Anbefaling

Dosering 150 mg x 2 anbefales for de fleste pasienter.
Dosering 110 mg x 2 anbefales ved:

- Alder > 80 år.
- Bruk av interagerende medikamenter (for eksempel verapamil)
- Høy blødningsrisiko (HAS-BLED skår 3 eller høyere)
- Moderat nyresvikt (GFR 30-49 mL/min)

Merknad: Dabigatran utskilles i hovedsak via nyrene, og nyrefunksjonen bør kontrolleres før behandlingsstart og jevnlig under behandling med dabigatran.

Pasienter som behandles med rivaroksaban

Sterk Anbefaling

Dosering 20 mg x 1 anbefales for de fleste pasienter.
Dosering 15 mg x 1 anbefales ved:

- Høy blødningsrisiko (HAS-BLED skår 3 eller høyere)
- Moderat nyresvikt (GFR 30-49 mL/min)

Merknad: Rivaroksaban utskilles delvis via nyrene, og nyrefunksjonen bør kontrolleres før behandlingsstart og jevnlig under behandling med rivaroksaban.

Pasienter som behandles med apixaban

Sterk Anbefaling

Dosering 5 mg x 2 anbefales for de fleste pasienter
Dosering 2.5 mg x 2 anbefales når minst to av følgende karakteristika foreligger:

- Alder ≥ 80 år
- Kroppsvekt ≤ 60 kg
- Serumkreatinin ≥ 133 mikromol/l

Merknad: Apixaban utskilles delvis via nyrene, og nyrefunksjonen bør kontrolleres før behandlingsstart og jevnlig under behandling med apixaban.

Pasienter som ikke ønsker peroral antikoagulasjon

Svak Anbefaling

Vi foreslår acetylsalisylsyre 75 mg pluss klopidogrel 75 mg x 1.

Merknad: Tillegg av klopidogrel 75 mg x 1 gir noe bedre beskyttelse mot hjerneslag, men øker blødningsrisikoen.

8.2 - Medikamentell og elektrisk konvertering

Hemodynamisk ustabile pasienter som trenger umiddelbar konvertering

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler vektjustert lavmolekylvekt heparin eller heparin intravenøst i terapeutiske doser.
Etter slik konvertering anbefales minst 4 uker peroral antikoagulasjon hvis varighet av arytmien var ukjent eller > 48 timer.

Konvertering av atrieflimmer som med rimelig sikkerhet har vart < 48 timer

Svak Anbefaling

Vi foreslår vektjustert lavmolekylvekt heparin eller i.v. heparin i terapeutiske doser i forbindelse med konverteringen.
Ved CHA2DS2-VASc skår 0 eller 1 foreslås individuell vurdering av om en skal gi peroral antikoagulasjon etter konvertering.

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler peroral antikoagulasjon i minst 4 uker etter konvertering ved CHA2DS2-VASc skår ≥ 2.

Konvertering av atrieflimmer med varighet > 48 timer eller ukjent varighet

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler peroral antikoagulasjon i minst 3 uker før og minst 4 uker etter konvertering.

Alle antikoagulantia kan benyttes: warfarin, dabigatran, rivaroksaban eller apixaban. For dosering, kontraindikasjoner etc. henvises det til avsnittet om generell behandling.

Pasienter med atrieflimmer av varighet > 48 timer der atrial trombe er utelukket ved transøsofagusekkokardiografi (TØE)

Svak Anbefaling

Vi foreslår at konvertering gjøres umiddelbart etter antikoagulasjon med intravenøs heparin eller vektjustert lavmolekylvekt heparin i terapeutiske doser.

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler at det gis peroral antikoagulasjon i minst 4 uker etter konvertering.

Langtidsbehandling utover 4 uker etter konvertering

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler forlenget peroral antikoagulasjon på ubestemt tid ved CHA2DS2-VASc skår ≥ 2, uavhengig av om stabil sinusrytme synes gjenopprettet.

Svak Anbefaling

Ved CHA2DS2-VASc skår 0 eller 1 foreslås individuell vurdering av om en skal gi forlenget peroral antikoagulasjon.

8.3 - Koronarsykdom

Etter elektiv perkutan koronarintervensjon (PCI) med innsetting av stent

Svak Anbefaling

Vi foreslår trippelterapi med warfarin med INR-mål 2,3 (2,0-2,5), acetylsalisylsyre 75 mg x 1 og klopidogrel 75 mg x 1 i 4 uker ved ren metallstent og 3-6 måneder ved medikamentavgivende stent.
Deretter foreslår vi warfarin med INR-mål 2,3 (2,0-2,5) i kombinasjon med enten acetylsalisylsyre 75 mg x 1 eller klopidogrel 75 mg x 1 i minst ett år.

Etter 12 måneder kan man overveie warfarin alene med INR-mål 2,5 (2,0-3,0) hvis pasientens koronarsykdom har vært stabil i mellomtiden.

Merknad: Til pasienter som ikke har andre tilleggsrisikofaktorer for hjerneslag enn koronarsykdom kan det være aktuelt å gi dobbel platehemmende behandling alene i initialfasen. Dette gjelder også kvinner under 65 år.

Etter akutt koronarsyndrom med eller uten innsetting av stent

Svak Anbefaling

Vi foreslår trippelterapi med warfarin med INR-mål 2,3 (2,0-2,5), acetylsalisylsyre 75 mg x 1 og klopidogrel 75 mg x 1 i minst 3-6 måneder.
Deretter foreslår vi warfarin med INR-mål 2,3 (2,0-2,5) i kombinasjon med enten acetylsalisylsyre 75 mg x 1 eller klopidogrel 75 mg x 1 i minst ett år.

Etter 12 måneder kan man overveie warfarin alene med INR-mål 2,5 (2,0-3,0) hvis pasientens koronarsykdom har vært stabil i mellomtiden.

Merknad: Til pasienter som ikke har andre tilleggsrisikofaktorer for hjerneslag enn koronarsykdom kan det være aktuelt å gi dobbel platehemmende behandling alene i initialfasen. Dette gjelder også kvinner under 65 år.

9 - Hjerneslag: Antitrombotisk behandling og profylakse

Informasjon

Retningslinjepanel: Eivind Berge, overlege, dr.med., hjertemedisinsk avd. OUS; Hanne Ellekjær, overlege, dr.med., medisinsk klinikk - avd. for hjerneslag St. Olavs Hospital; Halvor Næss, overlege, dr.med., slagenheten - nevrologisk avd. Haukeland universitetssykehus; Ellisiv Mathiesen, professor, dr.med., Institutt for klinisk medisin, det helsevitenskapelige fakultet, Universitetet i Tromsø.

9.1 - Behandling i den akutte fase: Terapi og tidlig sekundærprofylakse

Trombolytisk behandling < 3 timer etter symptomdebut

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler behandling med intravenøs alteplase i tilfeller der behandling kan startes innen 3 timer fra symptomdebut.

Trombolytisk behandling 3 - 4,5 timer etter symptomdebut

Svak Anbefaling

Vi foreslår behandling med intravenøs alteplase i tilfeller der behandling kan startes i tidsrommet 3-4,5 timer fra symptomdebut.

Trombolytisk behandling >4,5 timer etter symptomdebut

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler å avstå fra behandling med intravenøs alteplase i tilfeller der behandling ikke kan startes innen 4,5 timer fra symptomdebut.

Intra-arteriell trombolytisk behandling ved okklusjon i proksimal hjernearterie og manglende indikasjon for intravenøs trombolytisk behandling

Svak Anbefaling

Hos pasienter med hjerneinfarkt som følge av okklusjon i en proksimal hjernearterie, og som ikke oppfyller kriteriene for behandling med intravenøs alteplase, foreslår vi intra-arteriell alteplase innen 6 timer fra symptomdebut, fremfor ingen intra-arteriell alteplase.

Intravenøs trombolytisk behandling vs. kombinasjonen av intravenøs og intra-arteriell trombolytisk behandling

Svak Anbefaling

Hos pasienter med hjerneinfarkt foreslår vi intravenøs alteplase i stedet for kombinasjonen av intravenøs og intra-arteriell alteplase.

Mekanisk rekanaliserende behandling

Svak Anbefaling

Hos pasienter med hjerneinfarkt foreslår vi å avstå fra mekanisk rekanaliserende behandling.

Behandlingen kan vurderes individuelt hos pasienter med proksimal cerebral arterieokklusjon.

Platehemmende behandling

Sterk Anbefaling

Hos pasienter med hjerneinfarkt eller TIA anbefaler vi tidlig behandling med acetylsalisylsyre (innen 48 timer, første dose 160-300 mg).

Platehemmende behandling vs. antikoagulasjonsbehandling

Sterk Anbefaling

Hos pasienter med hjerneinfarkt eller TIA anbefaler vi tidlig behandling med acetylsalisylsyre (innen 48 timer, første dose 160-300 mg) fremfor parenteral antikoagulasjonsbehandling i terapeutiske doser.

9.2 - Behandling i den akutte fase: Tidlig profylakse mot venøs trombose

Hepariner

Svak Anbefaling

Vi foreslår behandling med profylaktiske doser av subkutant lav molekylvekt heparin eller ufraksjonert heparin hos pasienter med akutt hjerneinfarkt og nedsatt forflytningsevne.

Lav molekylvekt heparin vs. ufraksjonert heparin

Svak Anbefaling

Hos pasienter med hjerneinfarkt og nedsatt forflytningsevne foreslår vi profylaktiske doser med subkutant lav molekylvekt heparin, i forhold til profylaktiske doser med subkutant ufraksjonert heparin.

Kompresjonsstrømper

Svak Anbefaling

Hos pasienter med hjerneinfarkt og nedsatt beveglighet foreslår vi å avstå å bruke elastiske kompresjonsstrømper.

Heparin ved hjerneblødning

Svak Anbefaling

Hos pasienter med hjerneblødning og nedsatt forflytningsevne foreslår vi profylaktiske doser med subkutant ufraksjonert heparin eller lav molekylvekt heparin fra dag 2-4.

Lav molekylvekt heparin vs. ufraksjonert heparin ved hjerneblødning

Svak Anbefaling

Hos pasienter med hjerneblødning og nedsatt forflytningsevne foreslår vi profylaktiske doser med subkutant lav molekylvekt heparin fremfor subkutant ufraksjonert heparin.

Kompresjonsstrømper ved hjerneblødning

Svak Anbefaling

Hos pasienter med hjerneblødning og nedsatt forflytningsevne foreslår vi å avstå fra å bruke elastiske kompresjonsstrømper.

9.3 - Sekundærprofylakse

Platehemmende behandling

Sterk Anbefaling

Hos pasienter med tidligere ikke-kardioembolisk hjerneinfarkt eller TIA anbefaler vi langtidsbehandling med

- acetylsalisylsyre 75 mg én gang daglig
- klopidogrel 75 mg én gang daglig
- kombinasjonen acetylsalisylsyre og langsomt-frigjørende dipyridamol: acetylsalisylsyre/dipyridamol 25 mg/200mg to ganger daglig
- kombinasjonen acetylsalisylsyre 75 mg én gang daglig og dipyridamol 200 mg to ganger daglig

i forhold til ingen platehemmende behandling, peroral antikoagulasjonsbehandling, eller kombinasjonsbehandling med klopidogrel og acetylsalisylsyre.

Klopidogrel eller acetylsalisylsyre/langsomt frisettende dipyridamol vs. acetylsalisylsyre

Svak Anbefaling

Blant de anbefalte platehemmende midlene foreslår vi klopidogrel eller acetylsalisylsyre/langsomt frisettende dipyridamol fremfor acetylsalisylsyre.

Peroral antikoagulasjonsbehandling ved atrieflimmer

Sterk Anbefaling

Hos pasienter med tidligere hjerneinfarkt eller TIA og atrieflimmer (inklusive paroksysmal atrieflimmer) anbefaler vi peroral antikoagulasjonsbehandling fremfor ingen antitrombotisk behandling, acetylsalisylsyre, eller kombinasjonsbehandling med acetylsalisylsyre og klopidogrel.

Nye perorale antikoagulasjonsmidler vs. vitamin K-antagonister ved atrieflimmer

Svak Anbefaling

Hos pasienter med tidligere hjerneinfarkt eller TIA og atrieflimmer (inklusive paroksysmal atrieflimmer) foreslår vi peroral antikoagulasjonsbehandling med dabigatran, rivaroksaban eller apixaban fremfor behandling med warfarin i tilpassede doser (målområde 2.5 +/-0.5).

Merknad: Se også kapittel 9 "Atrieflimmer" for nærmere informasjon.

Acetylsalisylsyre/klopidogrel vs. acetylsalisylsyre ved atrieflimmer

Sterk Anbefaling

Hos pasienter med tidligere hjerneinfarkt eller TIA og atrieflimmer (inklusive paroksysmal atrieflimmer) som ikke passer til eller som velger å ikke bruke peroral antikoagulasjonsbehandling (av andre grunner enn frykt for blødning) anbefaler vi kombinasjonsbehandling med acetylsalisylsyre og klopidogrel fremfor acetylsalisylsyre alene.

Antitrombotisk behandling ved tidligere hjerneblødning

Svak Anbefaling

Hos pasienter med tidligere primær hjerneblødning foreslår vi å avstå fra langtids antitrombotisk behandling for å forhindre hjerneinfarkt.

9.4 - Sinusvenetrombose

Antikoagulasjonsbehandling

Svak Anbefaling

Hos pasienter med cerebral venesinustrombose foreslår vi antikoagulasjonsbehandling i løpet av de første 3-6 måneder.

10 - Kardiovaskulær sykdom: Primær og sekundærforebygging

Informasjon

Retningslinjepanel: Sigrun Halvorsen, seksjonsoverlege, dr.med., hjertemedisinsk avd. OUS; Bjørn Bendz, overlege, dr.med., hjertemedisinsk avd. OUS; Jan Eritsland, overlege, dr.med., hjertemedisinsk avd. OUS.

10.1 - Primærforebygging

Svak Anbefaling

Vi foreslår acetylsalisylsyre 75 mg daglig til personer med høy kardiovaskulær risiko (10 års risiko for kardiovaskulær død >10%)

10.2 - Etablert, stabil koronarsykdom: Gjennomgått akutt koronarsyndrom > 1 år siden, tidligere revaskularisering, påvist koronare stenoser ved angiografi eller iskemi ved diagnostisk testing

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler langtidsbehandling med acetylsalisylsyre 75 mg eller klopidogrel 75 mg daglig.

Svak Anbefaling

Vi foreslår monoterapi med acetylsalisylsyre framfor dobbel platehemming.

10.3 - Første år etter akutt koronarsyndrom (ACS)

Ved utført PCI med stentinleggelse

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler dobbel platehemmende behandling (acetylsalisylsyre og klopidogrel, acetylsalisylsyre og ticagrelor eller acetylsalisylsyre og prasugrel) framfor monoterapi med acetylsalisylsyre.

Svak Anbefaling

Vi foreslår ticagrelor 90 mg x 2 pluss acetylsalisylsyre 75 mg x 1 framfor klopidogrel pluss acetylsalisylsyre.
Vi foreslår prasugrel 10 mg x 1 pluss acetylsalisylsyre 75 mg x 1 framfor klopidogrel og acetylsalisylsyre.

Merknad: Hos pasienter med tidligere intrakraniell blødning er ticagrelor kontraindisert. Hos pasienter med tidligere hjerneslag er prasugrel kontraindisert. Ved vekt <60 kg eller alder >75 år, må vedlikeholdsdosen av prasugrel reduseres til 5 mg daglig dersom man velger dette alternativ.

Konservativ behandling uten PCI

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler dobbel platehemmende behandling framfor acetylsalisylsyre alene.

Svak Anbefaling

Vi foreslår acetylsalisylsyre 75 mg x 1 pluss ticagrelor 90 mg x 2 framfor acetylsalisylsyre pluss klopidogrel.

Merknad: Ved høy blødningsrisiko (f. eks. antikoagulerte pasienter) anbefales kombinasjonen klopidogrel og acetylsalisylsyre.

Bruk av nye perorale antikoagulantia ved ACS med eller uten PCI

Svak Anbefaling

Vi foreslår tillegg av lavdose rivaroksaban (2,5mg x 2 daglig) hos utvalgte pasienter med lav blødningsrisiko i 1-2 år.

Rivaroksaban er kontraindisert hos pasienter med tidligere slag eller TIA.

10.4 - Fremreveggsinfarkt med venstre ventrikkeltrombe

Konservativt behandlet uten PCI

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler warfarin med INR-mål 2,5 +/- 0,5 pluss acetylsalisylsyre 75 mg x1 framfor dobbel platehemming eller acetylsalisylsyre alene.
Varighet av warfarinbehandlingen bør være minimum 3 mnd.

Merknad: Behov for warfarinbehandling utover 3 mnd. bør vurderes individuelt avhengig av de ekkokardiografiske funn under oppfølgingen.

Svak Anbefaling

Etter 3 mnd. foreslår vi å seponere warfarin og fortsette med dobbel platehemming opp til 12 mnd.

PCI med metallstent

Svak Anbefaling

Vi foreslår trippelterapi i 1 mnd (warfarin med INR-mål 2,5 +/-0,5, acetylsalisylsyre 75 mg x 1 og klopidogrel 75 mg x 1) framfor dobbel platehemmende behandling.
Deretter foreslår vi warfarin med INR-mål 2,5 +/-0,5 og acetylsalisylsyre 75 mg x 1 i ytterligere 2-3 måneder.

Sterk Anbefaling

Deretter anbefaler vi seponering av warfarin og bruk av dobbel platehemmende behanding i opptil 12 mnd som ved ACS for øvrig.
Etter 12 mnd anbefales enkel platehemmende behandling som ved stabil koronarsykdom.

Merknad: Varigheten av warfarinbehandlingen utover 3 mnd. bør vurderes individuelt, avhengig av de ekkokardografiske funn under oppfølgingen

PCI med medikamentavgivende (DES) stent

Svak Anbefaling

Vi foreslår trippelterapi i 3-6 mnd (warfarin med INR-mål 2,5 +/-0,5, acetylsalisylsyre 75 mg x 1 og klopidogrel 75 mg x 1).
Deretter foreslår vi seponering av warfarin og behandling med dobbel platehemmende behandling i opptil 12 mnd som ellers ved ACS.

Sterk Anbefaling

Etter 12 mnd anbefales enkel platehemmende behandling som ellers ved stabil koronarsykdom.

Merknad: Varigheten av warfarinbehandlingen må vurderes individuelt, avhengig av de ekkokardiografiske funn under oppfølgingen

10.5 - Elektiv PCI-behandling

PCI med metallstent

Sterk Anbefaling

I den første måneden anbefaler vi dobbel platehemmende behandling med acetylsalisylsyre 75 mg x 1 og klopidogrel 75 mg x 1 framfor enkel platehemmende behandling.

Svak Anbefaling

I de neste 11 mnd foreslår vi å fortsette med samme dobbel platehemmende behandling.

Sterk Anbefaling

Etter 12 mnd anbefaler vi enkel framfor dobbel platehemmende behandling som ved stabil koronarsykdom til alle som har gjennomgått elektiv PCI.

PCI med medikamentavgivende (DES) stent

Sterk Anbefaling

I de første 6 mnd anbefaler vi dobbel platehemmende behandling (acetylsalisylsyre 75 mg og klopidogrel 75 mg daglig) framfor monoterapi med acetylsalisylsyre.

Svak Anbefaling

Etter 6 mnd foreslår vi å fortsette med samme dobbel platehemmende behandling i opptil 12 mnd.

PCI uten stent

Svak Anbefaling

Den første måneden foreslår vi dobbel platehemmende behandling med acetylsalisylsyre 75 mg x 1 og klopidogrel 75 mg x 1 framfor enkel platehemmende behandling.

10.6 - Systolisk dysfunksjon av venstre ventrikkel

Ingen kjent koronarsykdom og uten venstre ventrikkeltrombe

Svak Anbefaling

Vi foreslår ingen antikoagulasjon og ingen platehemmende behandling.

Påvist akutt venstre ventrikkeltrombe, men uten kjent koronarsykdom

Svak Anbefaling

Vi foreslår warfarin med INR mål 2,5 +/-0,5 i minimum 3 mnd.

Varigheten av warfarinbehandling i denne pasentgruppen må vurderes individuelt avhengig av de ekkokardiografiske funn under oppfølgingen.

10.7 - Gjennomføring av PCI hos pasienter som står på behandling med nye perorale antikoagulantia - Praktiske råd fra Helsedirektoratet og Statens Legemiddelverk

Dabigatran

Informasjon/Råd

UAP/NSTEMI: Seponer dabigatran og gi ASA og ADP-reseptorblokker (klopidogrel, prasugrel, ticagrelor). Etter 12 t gis subkutant lavmolekylært heparin. Deretter lokale rutiner ved angiografilab.

Ved **STEMI** som skal til primær PCI eller trombolyse: gi ASA og ADP-reseptorblokker. Deretter lokale rutiner ved angiografilab.

PCI og trippelbehandling: Om mulig seponeres dabigatran 1 døgn før PCI ved GFR >50 ml/min; >2 døgn ved GFR 30-50 ml/min.

Som ledd i trippelbehandling er warfarin best dokumentert, men dabigatran kan vurderes. Ønsker man å kontinuere dabigatran etter PCI-behandling, bør dosen reduseres til 110 mg x 2. Nye platehemmere som ticagrelor eller prasugrel brukes ikke sammen med antikoagulantia; ved behov for trippelterapi velges ASA og klopidogrel. Trippelbehandling med ASA, klopidogrel og dabigatran 110 mg x 2 i 1 måned kan således vurderes ved BMS-stent (bare metal stent), deretter dabigatran og ASA. Man bør være tilbakeholden med DES (drug eluting stent) hos pasienter med behov for antikoagulasjon.

Rivaroksaban og apixaban

Informasjon/Råd

Ved UAP/NSTEMI/STEMI: Se over under dabigatran.

PCI og trippelbehandling: Seponeres et døgn før PCI. Tilbakeholden med DES-stent. Det finnes foreløpig ikke data på sikkerhet ved trippelbehandling med ASA, klopidogrel og apixaban/rivaroksaban.

12 - Perifer karsykdom og antitrombotisk behandling

Informasjon

Retningslinjepanel: Torunn Sætre, overlege, dr.med., karkirugisk avd. OUS; Beate Viddal, overlege, kirurgisk avd. Stavanger Universitetssykehus (SUS); Aslak Holtestaul, spesialist almenmedisin, Lillegrensen Legesenter; Martin Altreuter, overlege, karkirurgisk avd. St. Olavs Hospital; Ole Jørgen Grøtta, overlege, radiologisk avd. OUS; Henrik Steenfeldt-Foss, spesialist almenmedisin, Oslo; Jørgen Jørgensen, professor, karkirurgisk avd., OUS.

Informasjon

Endringer fra den originale retningslinjen AT9:

Anbefaling eller omtale av visse medikamenter er fjernet fordi medikamentene ikke er registrert eller fordi de sjelden brukes i Norge.

Ny anbefaling om dobbelt platehemming etter infrainguinal pta med stent er basert på utvikling av utbredt klinisk praksis som igjen er ekstrapolert fra kunnskap om koronarstenting.

Ny anbefaling om warfarin ved distal venebypass baserer seg på en noe annen fortolkning enn i AT9 av samme dokumentasjon. Denne samsvarer med europeiske retningslinjer (European Society for Vascular Surgery).

Det er generelt mangelfull dokumentasjon hva gjelder effekt av antitrombotiske midler ved perifer karsykdom, spesielt etter karkirurgisk intervensjon. Effekten av antitrombotisk behandling på pasientviktige utfall som gangdistanse, smerter og sårtilheling er lite dokumentert. Nye studier etterlyses derfor hyppig.

12.1 - Primærforebygging

Svak Anbefaling

Vi foreslår ASA 75-160 mg daglig til personer med asymptomatisk perifer karsykdom (ankel-armindeks <0,9).

12.2 - Sekundærforebygging ved symptomgivende perifer karsykdom

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler langtidsbehandling med ASA 75-160mg eller klopidogrel 75mg daglig.

Svak Anbefaling

Vi foreslår enkel framfor dobbel platehemming.

Sterk Anbefaling

Vi fraråder platehemmer kombinert med warfarin.

12.3 - Fra klaudikatio intermittens til akutt arteriell insuffisiens

Klaudikatio intermittens

Svak Anbefaling

Vi foreslår platehemmer uten tillegg av pentoksyfyllin, hepariner eller prostaglandiner.

Kritisk iskemi

Svak Anbefaling

For pasienter der revaskularisering ikke er mulig, foreslår vi tillegg av prostanoider til enkel platehemmende behandling.

Akutt arteriell insuffisiens i underekstremiteten

Svak Anbefaling

Vi foreslår umiddelbar behandling med lavmolekylært heparin (LMWH) eller ufraksjonert heparin i påvente av revaskularisering.

Svak Anbefaling

Vi foreslår kirurgi fremfor trombolyse ved sensomotoriske utfall.

Informasjon/Råd

Om det ikke foreligger alvorlige sensomotoriske utfall bør det gjøres en individuell vurdering om pasienten er best tjent med revaskularisering med kirurgi, intraarteriell trombolyse (rt-PA) eller kombinasjon trombolyse og kirurgisk intervensjon.

12.4 - Endovaskulær revaskularisering (PTA) med eller uten stent

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler enkel platehemming med ASA 75-160 mg eller klopidogrel 75 mg daglig til pasienter som gjennomgår pta uten stent.

Svak Anbefaling

Vi foreslår dobbel platehemming med ASA 75mg og klopidogrel 75mg daglig i 4-8 uker for pasienter som har gjennomgått infrainguinal pta med stent, deretter langtidsbehandling med enkel platehemming (se anbefaling for sekundærprofylakse).

12.5 - Perifer bypasskirurgi

Femoropopliteal og ekstraanatomisk bypass

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler langtidsbehandling med ASA 75-160mg eller klopidogrel 75mg daglig.
Vi anbefaler enkel platehemming framfor platehemmer kombinert med warfarin.

Kunstgraft under kneet

Svak Anbefaling

Vi foreslår ASA 75mg pluss klopidogrel 75mg daglig i 1 år.

Etter bypasskirurgi bør alle gis samme langsiktige sekundærprofylaktiske behandling som konservativt behandlede pasienter.

Venegraft til leggarterie

Svak Anbefaling

Ved distal venebypass foreslår vi antikoagulasjon med warfarin (INR 2,5 +/- 0,5).

Sekundærprofylakse med ASA bør seponeres under antikoagulasjonsbehandling grunnet økt blødningsrisiko, se punkt 11.6.

12.6 - Carotisstenose

Asymptomatisk

Svak Anbefaling

Ved asymptomatisk carotisstenose foreslår vi ASA 75-160mg daglig (for bakgrunn se primærprofylakse)

Symptomatisk

Sterk Anbefaling

Ved symptomatisk carotisstenose (inkludert etter gjennomgått trombendarterektomi), anbefaler vi langtidsbehandling med enten:
- klopidogrel 75mg x 1 eller
- ASA/dipyridamol 25/200mg x 2 eller
- ASA 75mg x 1/dipyridamol 200 mg x 2 eller
- ASA 75-160mg x 1.

Svak Anbefaling

Vi foreslår klopidogrel eller ASA+dipyridamol fremfor ASA som monoterapi.

13 - Graviditet: venøs tromboembolisk sykdom, trombofili og antitrombotisk behandling

Informasjon

Retningslinjepanel: Anne Flem Jacobsen, seksjonsleder, overlege dr.med., fødeavd. OUS; Per Morten Sandset, spesialist i hematologi, prof., forskningsleder, Klinikk for kreft, kirurgi og transplantasjon OUS; Line Bjørge, professor i gynekologi, overlege, Kvinneklinikken Haukeland; Anette Løken Eilertsen, ph.d., konstituert overlege, hematologisk avd. OUS; Tore Henriksen, professor i obstetrikk, seksjonsleder og overlege OUS.

13.1 - Generelt om bruk av lavmolekylvekt heparin (LMVH)

Bruk av LMVH i svangerskapet

Sterk Anbefaling

For gravide anbefaler vi lavmolekylvekt heparin (LMVH) både som behandling ved og profylakse mot venøs tromboembolisme framfor ufraksjonert heparin (UH).

Bruk av LMVH ved fødsel

Sterk Anbefaling

For kvinner som bruker dosejustert LMVH anbefaler vi planlegging av fødsel, med seponering av LMVH 22-24 timer før planlagt sectio eller regional anestesi. Ved induksjon anbefales seponering 24 timer før forventet fødsel eller epidural, men her bør man vurdere individuelt og sannsynligvis seponere 12-24 timer før induksjon avhengig av cervix modningsgrad.

Bruk av fondaparinuks (Arixtra)

Svak Anbefaling

Vi foreslår å begrense bruken av fondaparinuks til de som har alvorlig allergisk reaksjon (inkludert heparin-indusert trombocytopeni) på lavmolekylært heparin (LMVH).

13.2 - Akutt DVT eller lungeemboli under graviditet

Venøs tromboemboli forut for graviditet

Sterk Anbefaling

Kvinner med akutt trombose som er under behandling når de blir gravide anbefales LMVH framfor warfarin gjennom hele svangerskapet.

Venøs tromboemboli oppstått under svangerskapet

Sterk Anbefaling

Ved nyoppstått venøs tromboembolisme (VT) i svangerskapet anbefaler vi vektjustert subkutant LMVH (lavmolekylvekt heparin) fremfor ufraksjonert heparin (UH).

Sterk Anbefaling

Ved nyoppstått venøs tromboembolisme (VT) i svangerskapet fraråder vi bruk av warfarin.

Behandlingslengde

Svak Anbefaling

Vi foreslår antikoagulasjonsbehandling hele svangerskapet og minst 6 uker etter fødsel (minimum totalbehandling 3 mnd) sammenlignet med kortere behandling.

13.3 - Langtidsbehandling med antikoagulasjon ved graviditet, inkludert gravide med mekanisk hjerteventil

Warfarin

Svak Anbefaling

For kvinner som bruker langtidswarfarin og planlegger svangerskap, foreslår vi å skifte til LMVH ved positiv graviditetstest framfor å gå over på LMVH i perioden man forsøker å bli gravid.

Svak Anbefaling

For kvinner som blir gravide og står på langtidsantikoagulasjon (warfarin eller perorale direkte trombin- eller faktor Xa-hemmere) foreslår vi terapeutisk dosejustert LMVH, alternativt 75% av terapeutisk dose LMVH gjennom hele svangerskapet.
Postpartum foreslår vi å restarte warfarin framfor å fortsette med LMVH. Nye perorale antikoagulantia bør ikke startes før amming er avsluttet.

Bruk av dabigatran, apixaban og rivaroksaban

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler alternativ antikoagulasjon framfor peroral trombinhemmer og faktor Xa-hemmer.

Gravide med mekanisk hjerteventil

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler en av følgende regimer:

- Dosejustert lavmolekylært heparin (LMVH) x 2 daglig gjennom hele svangerskapet. Monitoreres med anti-Xa målinger 3-4 timer etter injeksjon (anti Xa referanse-område 0,5-1,2).
- Dosejustert LMVH til uke 13, deretter warfarin til 2-4 uker før termin hvor LMVH gjeninnsettes.

Merknad: Gravide med trombogene gamle ventiler med stor risiko for ventiltrombose eller hvor LMVH har feilet bør henvises regionssykehus, om mulig sentraliseres til Oslo Universitetssykehus, med spørsmål om optimal antikoagulasjonsbehandling gjennom svangerskapet.

Høy risiko for tromboembolisme

Svak Anbefaling

Til gravide der man er bekymret for effekt og sikkerhet ved bruk av LMVH (gamle ventiler eller tidligere ventiltromboser) foreslår vi warfarin gjennom hele svangerskapet med overgang til LMVH eller UH tett opp til termin.

Merknad: Disse pasientene bør sentraliseres til obstetrisk hjerteteam.

Svak Anbefaling

For gravide kvinner med mekanisk hjerteventiler og høy risiko for ventiltrombose foreslår vi tilleggsbehandling med lav-dose ASA 75 mg/dag.

13.4 - Tromboseprofylakse: Assistert befruktning, tidligere VT, trombofili og keisersnitt

Assistert befruktning

Sterk Anbefaling

Kvinner som gjennomgår assistert befruktning anbefales ikke rutinemessig tromboseprofylakse.

Ovarialt hyperstimuleringssyndrom (OHSS) etter assistert befruktning

Svak Anbefaling

For kvinner som utvikler ovarialt hyperstimuleringssyndrom (OHSS) foreslår vi forlenget tromboseprofylakse (LMVH) i 3 måneder etter klinisk remisjon av symptomer.

Tidligere venøs trombose (VT): Lengde på behandling

Svak Anbefaling

For alle gravide kvinner med tidligere venøs trombose foreslår vi postpartum profylakse i 6 uker med LMVH eller warfarin (INR 2,5 +/- 0,5).

Lav residivrisiko for VT

Svak Anbefaling

For gravide med lav risiko for residiv (tidligere VT assosiert med forbigående risikofaktor ikke relatert til østrogenbehandling eller svangerskap) foreslår vi klinisk observasjon antepartum framfor profylaktisk antikoagulasjon.

Moderat til høy residivrisiko for VT

Svak Anbefaling

For gravide med moderat til høy risiko for residiv (tidligere uprovosert VT, svangerskap- eller østrogenrelatert VT, kjent trombofili eller multiple tidligere VT uten langtidsantikoagulasjon) foreslår vi antepartum profylakse med profylaktisk eller intermediær dose LMVH.

Homozygot faktor V Leiden eller homozygot protrombin 20210A mutasjon

Svak Anbefaling

Vi foreslår profylakse hele svangerskapet og 6 uker postpartum med profylaktisk eller intermediær dose LMVH, alternativt warfarin postpartum (INR 2,5 +/-0,5).

Heterozygot faktor V Leiden, heterozygot protrombin 20210A mutasjon, kombinasjon Leiden og protrombin, protein C- eller protein S-mangel

Svak Anbefaling

For gravide med familieanamnese, men uten tidligere venøs tromboemboli (VT) foreslår vi antepartum klinisk oppfølging og postpartum profylakse i 6 uker med profylaktisk eller intermediær dose LMVH, alternativt warfarin postpartum (INR 2,5 +/-0,5).

Svak Anbefaling

For gravide uten familieanamnese foreslår vi antepartum og postpartum klinisk oppfølging framfor profylakse.

Antitrombinmangel

Svak Anbefaling

Vi foreslår høy- eller intermediærdose profylakse med lavmolekylært heparin (LMVH) gjennom hele svangerskapet og 6 uker postpartum. For kvinner på livslang antikoagulasjon anbefales behandlingsdose LMVH.

Antifosfolipidsyndrom (APLA)

Sterk Anbefaling

For kvinner med gjentatte habituelle aborter (tre eller flere spontanaborter) og som fyller laboratoriekriteriene for APLA syndrom anbefaler vi profylaktisk LMVH kominert med lavdose ASA under graviditeten.

Keisersnitt: Lav risiko

Sterk Anbefaling

Kvinner som ikke har tilleggsrisiko for trombose frarådes tromboseprofylakse og anbefales kun tidlig mobilisering.

Keisersnitt: Moderat til høy risiko

Svak Anbefaling

For kvinner som har økt risiko for venøs trombose etter keisersnitt pga minst én risikofaktor (se praktisk informasjon) foreslår vi tromboseprofylakse (LMVH) under hele sykehusoppholdet. De kvinnene som har kontraindikasjon mot LMVH foreslås kompresjonsstrømper.

Keisersnitt: Svært høy risiko

Svak Anbefaling

For kvinner som har svært høy risiko for venøs trombose pga multiple, sterke risikofaktorer (se praktisk informasjon) foreslår vi tromboseprofylakse (LMVH) i kombinasjon med kompresjonsstrømper under hele sykehusoppholdet.

Keisersnitt: Vedvarende svært høy risiko

Svak Anbefaling

For kvinner som har svært høy risiko for venøs trombose og hvor risikoen vedvarer foreslår vi forlenget tromboseprofylakse med LMVH inntil 6 uker postpartum.

13.5 - Medikamentbruk under amming

Warfarin

Sterk Anbefaling

Kvinner som bruker warfarin anbefales å fortsette med warfarin i amme-perioden

Lavmolekylvekt heparin (LMVH)

Sterk Anbefaling

Kvinner som bruker lavmolekylvekt heparin (LMVH) anbefales å fortsette med LMVH i amme-perioden.

Fondaparinuks

Svak Anbefaling

Vi foreslår alternativ antikoagulasjon framfor fondaparinuks (Arixtra) i amme-perioden.

Dabigatran, apixaban, rivaroksaban

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler alternativ antikoagulasjon framfor peroral trombinhemmer og faktor Xa hemmer i amme-perioden.

ASA

Svak Anbefaling

For kvinner som bruker lavdose acetylsalisylsyre (ASA) på vaskulær indikasjon foreslår vi å kontinuere ASA i amme-perioden.

13.6 - Habituell abort og svangerskapskomplikasjoner

Habituell abort og screening

Sterk Anbefaling

Kvinner med gjentatte habituelle aborter (tre eller flere påfølgende aborter første trimester) anbefales screening kun for antifosfolipidantistoff (APLA).

Svangerskapskomplikasjoner og screening

Svak Anbefaling

For kvinner med svangerskapskomplikasjoner (habituell abort, IUFD, vekstretardasjon, preeklampsi eller placentaløsning) foreslår vi å ikke screene for arvelig trombofili (protein S- og C-mangel, heterozygot faktor V Leiden eller heterozygot protrombinmutasjon).

Gjentatte spontanaborter hos kvinner uten trombofili eller APLA

Sterk Anbefaling

For kvinner med to eller flere spontanaborter som ikke har trombofili eller APLA fraråder vi bruk av tromboseprofylakse.

Antifosfolipidsyndrom

Sterk Anbefaling

For kvinner med gjentatte habituelle aborter (tre eller flere spontanaborter) og som fyller laboratoriekriteriene for APLA-syndrom anbefaler vi profylaktisk lavmolekylvekt heparin (LMVH) kombinert med lavdose ASA (se avsnitt 14.9 om trombofili).

Svangerskapskomplikasjoner og arvelig trombofili

Svak Anbefaling

For kvinner med svangerskapskomplikasjoner (IUFD, vekstretardasjon, preeklampsi, placentaløsning) og arvelig trombofili (protein S- og C-mangel, heterozygot Leiden og heterozygot protrombin genmutasjon) foreslår vi ikke tromboseprofylakse.

Preeklampsi

Sterk Anbefaling

For kvinner med risiko for preeklampsi anbefaler vi lavdose ASA 75 mg x 1 med start i uke 13 og deretter hele svangerskapet.

14 - Malign sykdom: Profylakse og behandling av venøs tromboembolisk sykdom

Informasjon

Retningslinjepanel: Trond Vartdal, lege, dr. med, kardiologisk avd., OUS; Johan Bondi, overlege, dr.med., gastrokirurgisk avd. Vestre Viken HF; Eva-Marie Jacobsen, overlege, dr.med., avd. for blodsykdommer, OUS.

Informasjon

Vi har valgt å samle alle anbefalinger som gjelder pasienter med malign sykdom i dette kapittelet. De fleste av anbefalingene som er gjengitt under finnes i tillegg i sine respektive "moderkapitler": Kirurgi og forebygging av venøs tromboemboli, Indremedisin og forebygging av venøs tromboemboli og Venøs tromboemboli. De praktiske rådene er fra retningslinjer fra International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) fra 2012 (1-2).

Risikoen for de ulike pasientgruppene er basert på studier på aktuelle pasientgrupper. Men for to av anbefalingene (vedrørende bruk av trombolyse og vena cava filter ved venøs tromboembolisk sykdom) har det ikke vært mulig å finne optimale studier på aktuelle populasjoner. Anbefalingene er derfor basert på en normalbefolkning. Dette vil fremgå av bakgrunnsmaterialet i disse anbefalingene.

1. Farge, D et al; J Thromb Haemost 2013; 11: 56–70

2. Debourdeau, P et al: J Thromb Haemost 2013; 11: 71–80

14.1 - Behandling av DVT/lungeemboli ved samtidig malign sykdom

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler behandling på ubestemt tid framfor 3 måneders behandling.

Merknad: Anbefalingen gjelder ved aktiv kreftsykdom. Hvis det ikke lenger er holdepunkter for malign sykdom kan man behandle som for sammenlignbare pasienter uten kreft. Vi tilrår jevnlig revurdering av fordeler og ulemper ved fortsatt behandling, med vekt på pasientens kliniske status inkludert livskvalitet og forventet levetid.

Svak Anbefaling

Vi foreslår langtidsbehandling med LMWH framfor warfarin. Hvis man ikke kan eller ønsker bruke LMWH foreslår vi warfarin framfor dabigatran/rivaroksaban/apixaban.

Ved sentralvenøst kateter (CVK) og DVT eller lungeemboli

Svak Anbefaling

Vi foreslår at sentralvenekateteret ikke fjernes så lenge kateteret fungerer tilfredsstillende og det er god indikasjon for venekateterbehandling.

Behandlingslengde ved fjerning av CVK

Svak Anbefaling

Vi foreslår 3 måneder med antikoagulasjon fremfor lengre behandling.

Behandlingslengde ved vedvarende inneliggende CVK

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler bruk av antikoagulasjon inntil kateteret kan fjernes fremfor å avbryte behandlingen etter 3 måneder.

Trombolyse ved lungeemboli og samtidig kreftsykdom

Svak Anbefaling

Ved akutt lungeemboli med hypotensjon (BT <90 mm Hg) foreslår vi systemisk trombolyse til pasienter uten høy blødningsrisiko.
Til selekterte pasienter uten hypotensjon, men med sentrale lungeembolier, lav blødningsrisiko og med tegn til klinisk forverring, foreslår vi at det vurderes systemisk trombolyse.

Dosering ved nyresvikt

Svak Anbefaling

For pasienter som får terapeutiske doser med LMWH som også har alvorlig nyresvikt (estimert GFR < 30 mL/min), foreslår vi redusert dose basert på anti-faktor Xa måling.

Dosering ved trombocytopeni

Informasjon/Råd

Hos pasienter med malign sykdom og trombocytopeni kan man bruke fulldose antikoagulasjon ved behandling av venøs tromboembolisme så lenge platetallet er over 50 x 109/l og det ikke er tegn til blødning; for pasienter med platetall under 50 x 109/l må vurderingen om behandling og dosering gjøres individuelt, og med ytterste forsiktighet.

Bruk av vena cava filter

Sterk Anbefaling

Hos pasienter med akutt tromboembolisme (DVT eller lungeemboli (LE)) hvor det er kontraindisert med antikoagulasjon, anbefaler vi innsetting av vena cava filter.

Svak Anbefaling

Til pasienter med akutt tromboembolisme (DVT eller LE) som har fått vena cava filter fordi de ikke kunne antikoaguleres, foreslår vi at man starter opp antikoagulasjon hvis blødningsrisikoen avtar.

Profylakse ved cancerkirurgi: Generell, gastro-, kolorektal, bariatrisk, urologisk, gynekologisk og karkirurgi

Sterk Anbefaling

For pasienter som opereres for cancer og uten økt risiko for større blødningskomplikasjoner, anbefales forlenget profylakse i 4 uker med lavmolekylært heparin (LMWH) fremfor kortvarig profylakse frem til utskrivelse.

For anbefalinger vedrørende innlagte pasienter med kreftsykdom, men som ikke gjennomgår cancerkirurgi henvises det til kapittelet "Kirurgi og forebygging av venøs tromboemboli". Pasienter med kreftsykdom vil oftest ha en moderat til høy risiko for tromboembolisme.

Profylakse ved nevrokirurgi

Svak Anbefaling

Ved nevrokirurgi foreslår vi bruk av kompresjonsstrømper med tillegg av lavmolekylært heparin (LMWH) frem til utskrivelse eller mobilisering, når adekvat hemostase er etablert og blødningsrisiko har avtatt.

Polikliniske pasienter uten tilleggsrisiko for tromboembolisk sykdom eller nylig gjennomgått operasjon

Svak Anbefaling

Vi foreslår ingen profylakse fremfor rutinemessig bruk av lavmolekylært heparin (LMWH).

Merknad: Med tilleggsrisiko for DVT/LE menes i denne sammenheng: Pågående cytostatikabehandling, innlagt CVK, tidligere venetrombose, redusert bevegelighet, bruk av hormonbehandling, angiogeneseinhibitorer, thalidomide og lenalidomide.
For anbefalinger vedrørende pasienter med kreftsykdom innlagt på en ikke-kirurgisk avdeling henvises det til kapittelet "Indremedisin og forebygging av venøs tromboemboli". Pasienter med kreftsykdom vil oftest ha en intermediær til høy risiko for tromboembolisme.

Polikliniske pasienter med tilleggsrisiko for tromboembolisk sykdom

Svak Anbefaling

For pasienter med maligne solide svulster foreslår vi bruk av lavmolekylært heparin (LMWH) forutsatt lav blødningsrisiko.

Sterk Anbefaling

Vi fraråder bruk av warfarin som profylakse.

Profylakse hos polikliniske pasienter med CVK

Svak Anbefaling

Vi foreslår ingen profylakse fremfor rutinemessig bruk av lavmolekylært heparin (LMWH) eller warfarin.

Profylakse ved trombocytopeni

Informasjon/Råd

Hos pasienter med malign sykdom og mild trombocytopeni (platetall > 80 x109/l) kan man bruke medikamentell profylakse.

Ved platetall under 80 x 109/l bør vurderingen gjøres individuelt, og tett oppfølging anbefales.

1 - Hvordan lese retningslinjen

NY STRUKTURERING AV ANBEFALINGER I TOPPLOKKFORMAT

Et topplokk defineres som det minimum av informasjon klinikeren trenger for å kunne applisere anbefalingen i egen praksis og er utviklet gjennom brukertesting med klinikere i seks land gjennom forskningsprosjektet DECIDE. Topplokkformatet er spesialtilpasset for bruk i retningslinjer som følger metodikken til GRADE.

Topplokket består av:
•Anbefalingen: Skrevet i et strukturert og aktivt språk.
•Styrken på anbefalingen: Formidlet med fargekoder og tekst.
•Nøkkelinformasjon: Kort informasjon om balansen mellom fordeler og ulemper, kvalitet på dokumentasjonen, typiske preferanser og verdier samt ressurshensyn.
•Rasjonale: Avveiningen gjort mellom de ulike nøkkelfaktorene som fører til aktuelle anbefalings retning og styrke.

I tillegg til dette er det til hver enkelt anbefaling tilknyttet:
•Effektestimater: Relevante resultattabeller inkludert et sammendrag.
•Praktisk informasjon om behandlingen og verktøy for risikostratifisering.
•Adaptasjon: For modifiserte anbefalinger gis det en beskrivelse av endringen og dets rasjonale under en egen kategori kalt ”adaptasjon”.

Retning og styrke på hver anbefaling blir i henhold til GRADE fastsatt på grunnlag av de fire nøkkelfaktorene. Styrken på anbefalingen blir utover dette vurdert ut ifra følgende prinsipper:
•Sterk anbefaling (grønn) for et tiltak: Det er klart at fordelene veier opp for ulempene. Det innebærer at alle, eller nær sagt alle, pasienter vil ønske den anbefalte behandlingen.
•Svak anbefaling (gul) for et tiltak: Det er mer uklart om fordelene veier opp for ulempene. Det innebærer fremdeles at de fleste pasienter vil ønske den anbefalte behandlingen. Det er dog en større mulighet for variasjon i individuelle preferanser.
•Praktiske råd (grå) for et tiltak: Råd basert på faglig ekspertise. Ikke vurdert i henhold til GRADE pga. sviktende dokumentasjonsgrunnlag. Dette innebærer at de er vesensforskjellige fra anbefalinger og må i større utstrekning følges basert på eget skjønn.

For en rask og informativ innføring i GRADE anbefales følgende artikkel:
G. Goldet, J. Howick. Understanding GRADE: an introduction. Journal of Evidence-Based Medicine 6 (2013) 50-54.

2 - Praktisk gjennomføring av antikoagulasjonsbehandling

- Kapittelredaktør: Anders E. Dahm, konstituert overlege, dr.med., onkologisk avd. OUS.
- Panelmedlemmer: Arne Fetveit, spesialist allmennmedisin. Eva-Marie Jacobsen, overlege, dr.med., avd. for blodsykdommer, OUS. Inger Anne Næss, konstituer overlege, dr.med., avd. for blodsykdommer St.Olavs Hospital.
- Metoderedaktør: Linn Brandt. Lege i spesialisering, ph.d-stipendiat, medisinsk avd. SIHF, divisjon Gjøvik og Institutt for helse og samfunn, DMF-UiO.

Interessekonflikter. Interessekonflikter rapporteres kun for endrede, ekskluderte og nye anbefalinger. Strek indikerer

Anbefaling	Endring	Anders Dahm	Arne Fetveit	Inger Anne Næss
2.1. For patients sufficiently healthy to be treated as outpatients, we suggest initiating VKA therapy with warfarin 10 mg daily for the first 2 days followed by dosing based on international normalized ratio (INR) measurements rather than starting with the estimated maintenance dose (Grade 2C)	Endret til startdose 7,5 mg. Anbefalingen baserer seg på en sammenlikning av 5 mg vs 10 mg. I Norge har vi erfaring med at 7.5 mg de første to dagene gir mindre blødninger enn høyere dose, som ble brukt før.	-	-	-
2.2. For patients initiating VKA therapy, we recommend against the routine use of pharmacogenetic testing for guiding doses of VKA (Grade 1B)				
2.3. For patients with acute VTE, we suggest that VKA therapy be started on day 1 or 2 of low-molecular-weight heparin (LMWH) or low-dose unfractionated heparin (UFH) therapy rather than waiting for several days to start (Grade 2C)	Anbefalingen erstattet med tilnærmet lik, men mer detaljert, anbefaling fra kapittelet omhandlende behandling av venøs tromboembolisk sykdom.	-	-	-
3.1. For patients taking VKA therapy with consistently stable INRs, we suggest an INR testing frequency of up to 12 weeks rather than every 4 weeks (Grade 2B				
3.2. For patients taking VKAs with previously stable therapeutic INRs who present with a single out-of-range INR of < 0.5 below or above therapeutic, we suggest continuing the current dose and testing the INR within 1 to 2 weeks (Grade 2C)	Basert på den ene studien som ligger til grunn for anbefalingen presiserte vi avvikende INR som under 1.6 eller over 3.6.	-	-	-

3.3. For patients with stable therapeutic INRs presenting with a single subtherapeutic INR value, we suggest against routinely administering bridging with heparin (Grade 2C)				
3.4. For patients taking VKAs, we suggest against routine use of vitamin K supplementation (Grade 2C)				
3.5. (Best Practices Statement) We suggest that health-care providers who manage oral anticoagulation therapy should do so in a systematic and coordinated fashion, incorporating patient education, systematic INR testing, tracking, follow-up, and good patient communication of results and dosing decisions	Ekskludert da paneldeltakerne oppfattet dette som en vagt formulert selvfølgelighet. Dessuten styres Marevandosering for mange pasienter av allmenpraktikere i Norge.	-	-	-
3.6. For patients treated with VKAs who are motivated and can demonstrate competency in self-management strategies, including the self-testing equipment, we suggest patient self-management rather than usual outpatient INR monitoring (Grade 2B). For all other patients, we suggest monitoring that includes the safeguards in our best practice statement 3.5	Vi understreket i anbefalingen at i Norge må pasienten betale dette selv.	-	-	-
3.7. For dosing decisions during maintenance VKA therapy, we suggest using validated decision support tools (paper nomograms or computerized dosing programs) rather than no decision support (Grade 2C)	Vi foreslår å bruke "Warfarinbehandling i praksis".	-	-	-
3.8. For patients taking VKAs, we suggest avoiding concomitant treatment with nonsteroidal antiinflammatory drugs, including cyclooxygenase-2-selective nonsteroidal antiinflammatory drugs, and certain antibiotics (see Table 8 in main article1) (Grade 2C)				
4.1. For patients treated with VKAs, we recommend a therapeutic INR				

range of 2.0 to 3.0 (target INR of 2.5) rather than a lower (INR < 2) or higher (INR 3.0-5.0) range (Grade 1B)				
4.2. For patients with antiphospholipid syndrome with previous arterial or venous thromboembolism, we suggest VKA therapy titrated to a moderate-intensity INR range (INR 2.0-3.0) rather than higher intensity (INR 3.0-4.5) (Grade 2B				
5.0. For patients eligible to discontinue treatment with VKA, we suggest abrupt discontinuation rather than gradual tapering of the dose to discontinuation (Grade 2C)	Ekskludert da problemstillingen ikke anses relevant.	-	-	-
6.1. For patients starting IV UFH, we suggest that the initial bolus and the initial rate of the continuous infusion be weight adjusted (bolus 80 units/kg followed by 18 units/kg per h for VTE; bolus 70 units/kg followed by 15 units/kg per h for cardiac or stroke patients) or use of a fixed dose (bolus 5,000 units followed by 1,000 units/h) rather than alternative regimens (Grade 2C)	Endret dosering for å være i tråd med preparatomtalen.	-	-	-
6.2. For outpatients with VTE treated with SC UFH, we suggest weight-adjusted dosing (first dose 333 units/kg, then 250 units/kg) without monitoring rather than fixed or weight-adjusted dosing with monitoring (Grade 2C)	Ekskludert da sc UFH ikke brukes i Norge og sc LMWH er et godt alternativ.	-	-	-
7.1. For patients receiving therapeutic LMWH who have severe renal insufficiency (calculated creatinine clearance <30 mL/min), we suggest a reduction of the dose rather than using standard doses (Grade 2C).	Vi har lagt til at dosejusteringen styres ut ifra måling av anti-faktor Xa.	-	-	-
8.1. For patients with VTE and body weight over 100 kg, we suggest that the treatment dose of fondaparinux be increased from the usual 7.5 mg to 10 mg daily SC (Grade 2C).				

9.1.(a) For patients taking VKAs with INRs between 4.5 and 10 and with no evidence of bleeding, we suggest against the routine use of vitamin K (Grade 2B).				
(b) For patients taking VKAs with INRs.10.0 and with no evidence of bleeding, we suggest that oral vitamin K be administered (Grade 2C).	Presiserte dosering av vitamin K i anbefalingsteksten. Dette passer med "Warfarinbehandling i praksis" og med teksten i Holbrooks artikkel. Dessuten anført INR > 8 i stedet for 10 siden 8 er den høyeste verdien som stort sett måles i Norge.	-	-	-
9.2. For patients initiating VKA therapy, we suggest against the routine use of clinical prediction rules for bleeding as the sole criterion to withhold VKA therapy (Grade 2C)				
9.3. For patients with VKA-associated major bleeding, we suggest rapid reversal of anticoagulation with four-factor prothrombin complex concentrate rather than with plasma. (Grade 2C).				
We suggest the additional use of vitamin K 5 to 10 mg administered by slow IV injection rather than reversal with coagulation factors alone (Grade 2C)				

Informasjon

Retningslinjepanel: Anders E. Dahm, konstituert overlege, dr.med., onkologisk avd. OUS; Arne Fetveit, spesialist allmennmedisin; Eva-Marie Jacobsen, overlege, dr.med., avd. for blodsykdommer, OUS; Inger Anne Næss, konstituer overlege, dr.med., avd. for blodsykdommer St.Olavs Hospital.

2.1 - Oppstart og vedlikeholdsbehandling av warfarin

Overlapping mellom LMWH og warfarin

Sterk Anbefaling

Hos pasienter med en akutt DVT anbefaler vi oppstart med warfarin samme dag som sc. lavmolekylært heparin (LMWH) eller iv ufraksjonert heparin (UFH), samt at LMWH/UFH brukes i minimum 5 dager og helt til INR > 2,0 i minst 24 timer.

For pasienter med alvorlig nyresvikt (GFR < 30ml/min) foreslår vi iv UFH eller redusert dose LMWH justert etter anti-faktor Xa-målinger.

Praktisk Info

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Tidlig sammenlignet med sen oppstart av warfarin:
Fordeler: Pasienten må bruke LMWH i færre dager og har potensielt et kortere sykehusopphold.
Ulemper: Det er ikke sett sikker effekt på mortalitet, DVT/lungeemboli eller blødninger i studier.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Kvaliteten på dokumentasjonen er moderat fordi effektestimatene er upresise (de har vide konfidensintervaller).

Verdier og preferanser

-

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Studier har ikke vist noen forskjell i DVT/LE, blødning eller død mellom tidlig og sen oppstart av warfarin. Tidlig oppstart ga kortere sykehusopphold. Anbefalingen om å bruke LMWH i minimum 5 dager baserer seg på farmakokinetiske studier som viser at protein S, protein C og faktor VII faller fort, mens faktor IX og faktor X forblir høye i flere dager. Dette resulterer i at INR stiger, men at pasienten er prokoagulant de første dagene. Om man når INR > 3.0 iløpet av de første 5 dagene kan man seponere LMWH (se kapittelet "Venøs tromboemboli" for nærmere detaljer).

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Overlapping mellom warfarin og LMWH
Intervensjon: Tidlig oppstart warfarin
Komparator: Sen oppstart warfarin

Sammendrag

Bibliografi: Qayyum F, Holbrook A, Lam J, Kovacs MJ, Schulman S, upublisert data, 2011.

Heterogene estimater: De inkluderte studiene har konkludert ulikt hva gjelder effekt på antall som dør (Det statistiske målet I2 er på 55%).
Risiko for systematiske feil: Det er ikke rapportert rutiner for allokering av behandling i tre av fire studier. Kun én studie gjennomførte blinding av helsepersonell.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Sen oppstart warfarin	 Tidlig oppstart warfarin	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet	Relativ risiko 1.28 (CI 95% 0.43 - 3.85) Basert på data fra 807 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 3-6 mnd	**58** per 1000	**74** per 1000 Forskjell: **16 flere** per 1000 (CI 95% 33 færre - 166 flere)	**Lav** Heterogene og upresise estimater	
Residiv av tromboemboli	Relativ risiko 0.92 (CI 95% 0.46 - 1.82) Basert på data fra 807 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 3-6 mnd	**41** per 1000	**38** per 1000 Forskjell: **3 færre** per 1000 (CI 95% 22 færre - 33 flere)	**Lav** Grunnet risiko for systematiske feil og upresise estimater	
Større blødning	Relativ risiko 1.22 (CI 95% 0.58 - 2.56) Basert på data fra 807 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 3-6 mnd	**33** per 1000	**40** per 1000 Forskjell: **7 flere** per 1000 (CI 95% 14 færre - 51 flere)	**Lav** Grunnet risiko for systematiske feil og upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[40] Qayyum F, Holbrook A, Lam J, Kovacs MJ, Schulman S. Unpublished data 2011. .

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Akutt VT
Intervensjon: Parenteral antikoagulasjon
Komparator: Ingen behandling

Sammendrag

Bibliografi: Brandjes DPM, Heijboer H, Buller HR, de Rijk M, Jagt H, ten Cate JW. Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. N Engl J Med. 1992;327(21):1485-1489.

Begge gruppene i studien ble således behandlet med acenocoumarol. Studien ble avbrutt tidlig pga observerte fordeler, hvilket resulterte i at studien fikk et lavt antall tilfeller av venøs tromboemboli og upresise effektestimater (vide konfidensintervaller).

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen behandling	 Parenteral antikoagulasjon	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
DVT + lungeemboli, residiv eller tilvekst	Relativ risiko 0.33 (CI 95% 0.11 - 0.98) Basert på data fra 120 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 6 mnd	**200** per 1000	**66** per 1000 Forskjell: **134 færre** per 1000 (CI 95% 178 færre - 4 færre)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning	Relativ risiko 0.67 (CI 95% 0.12 - 3.85) Basert på data fra 120 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 6 mnd	**50** per 1000	**34** per 1000 Forskjell: **16 færre** per 1000 (CI 95% 44 færre - 142 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Mortalitet	Relativ risiko 0.5 (CI 95% 0.05 - 5.37) Basert på data fra 120 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 6 mnd	**33** per 1000	**17** per 1000 Forskjell: **16 færre** per 1000 (CI 95% 31 færre - 144 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[103] Brandjes DPM et al. Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. N Engl J Med. 1992;327(21):1485-1489.. Pubmed Tidsskrift

Oppstartsdose

Svak Anbefaling

Vi foreslår å starte med 3 tabletter warfarin (7,5 mg) daglig de 2 første dagene. På dag 3 måles INR og denne verdien styrer den videre warfarindoseringen.

Praktisk Info

Fra warfarin i praksis:

INR bør måles før start av warfarinbehandling, og alltid hos pasienter med lever-/hjertesvikt og hos katabole pasienter. Pasienter med akutt tromobse må under oppstart dekkes med en annen antikoagulasjonsbehandling, f.eks. (lavmolekylært) heparin, inntil warfarinbehandling er effektivt (tidligst etter 4-5 dager).

Dose dag 1: Warfarin 3 tabletter (7,5mg)

Dose dag 2: Warfarin 3 tabletter (7,5mg)

Ved lever-/hjertesvikt/katabole pasienter bør en velge lavere initial dose, f.eks. 2 tabletter daglig de første 2 dagene. Lavere doser enn angitt i tabellen vurderes også.

Dose dag 3-8: Baseres på INR-verdi målt dag 3, 5 og 8:

INR dag 3	Dose dag 3	Dose dag 4	INR dag 5	Dose dag 5	Dose dag 6	Dose dag 7	INR dag 8	Dose dag 8
< 1,5	6 tbl	5 tbl	< 1,5	6 tbl	5 tbl	5 tbl	< 1,5	6 tbl
1,5-2,0	4 tbl	3 tbl	1,5-2,0	4 tbl	3 tbl	3 tbl	1,5-2,0	4 tbl
2,0-3,0	3 tbl	2 tbl	2,0-3,0	3 tbl	2 tbl	2 tbl	2,0-3,0	3 tbl
3,0-5,0	2 tbl	1 tbl	3,0-5,0	2 tbl	1 tbl	1 tbl	3,0-5,0	2 tbl
> 5	0 tbl	0 tbl	> 5	0 tbl	0 tbl	Ny INR	> 5	0 tbl

Dose dag 9: Baseres på INR-verdier målt dag 3,5 og 8; forsøk å estimere ukedose - ny kontroll etter ca en uke.

Eksempel: Dersom antall tabletter gitt på dagene 3-5-8 er fire, tre og to tabletter; blir da beregnet ukedose:

4+3+2 tbl = 9 tbl/3d = 3 tbl/d -> 21 tbl/uke.

Unngå deling av tablettene, gi heller ulikt antall.

Bruk dosett!

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Fordeler: Høyere startdose gjør at pasienten kommer raskt i ønsket INR-nivå og slipper en langvarig periode med overlappende LMWH.
Ulemper: Ingen. Det er ikke vist signifikant høyere blødningsfare med oppstartsdose 10 mg i 2 dager, enn ved 5 mg i 2 dager.
I Norge har mange forholdt seg til heftet "Warfarin i praksis" der 7,5 mg (3 tbl) de to første dagene har vært anbefalt. Vi har lang og god erfaring med denne startdosen.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Kvaliteten på dokumentasjonen er lav fordi: 1) Studiene har brukt tid til ønsket INR som effektmål og ikke blødning eller retrombose, 2) studiene er små og effektestimatene har vide konfidensintervaller og 3) ingen av studiene har sammenliknet 7,5 mg som oppstartsdose.

Verdier og preferanser

-

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Den opprinnelige anbefalingen fra ACCP er 10 mg (4 tbl) heller enn 5 mg (2 tbl) de to første dagene. Fordi vi i Norge er vant til å bruke 7,5 mg (3 tbl) de to første dagene og har lang og god erfaring med dette, ser vi ingen god grunn til å endre på vår etablerte praksis på grunnlag av små studier av lav kvalitet.

Problemstilling/ PICO

Populasjon:	Oppstartsdose med warfarin
Intervensjon:	10 mg
Komparator:	5 mg

Sammendrag

Bibliografi: Crowther MA, Ginsberg J, Kearon C, et al. A randomized trial comparing 5-mg and 10-mg warfarin loading doses. Arch Intern Med. 1999;159(1):46-48.

Harrison L, Johnston M, Massicotte MP, Crowther M, Moffat K, Hirsh J. Comparison of 5-mg and 10-mg loading doses in initiation of warfarin therapy. Ann Intern Med. 1997;126:133-136.

Kovacs MJ, Rodger M, Anderson DR, et al. Comparison of 10-mg and 5-mg warfarin initiation nomograms together with low-molecular-weight heparin for outpatient treatment of acute venous thromboembolism. Ann Intern Med. 2003;138:714-419.

Quiroz R, Gerhard-Herman M, et al. Comparison of a single end point to determine optimal initial warfarin dosing (5 mg vs 10 mg) for venous thromboembolism. Am J Cardiol. 2006;98:535-537.
Schulman S, Lockner D, Bergstrom K, Blomback M. Intensive initial oral anticoagulation and shorter heparin treatment in deep vein thrombosis. Thromb Haemost. 1984:52:276-280.

Studiene inkluderte kun pasienter med akutt venøs tromboemboli.

Risiko for systematiske feil: Det var minimal "loss to follow-up" i de inkluderte studiene og det ble gjennomført intention-to-treat-analyse i to av tre studier. Det var delvis manglende blinding og kort oppfølgingstid på 5-14 dager i to av tre studier.
Heterogene estimater: Det ble vist stor variasjon i resultater mellom studiene; fra ingen forskjell til signifikant reduksjon i tid til terapeutisk INR.
Blødninger: Det var totalt 3 hendelser fordelt på begge grupper.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** 5 mg	 10 mg	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Blødning	Odds ratio 1.9 (CI 95% 0.17 - 21.1) Basert på data fra 420 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 5-90 dager	**10** per 1000	**19** per 1000 Forskjell: **9 flere** per 1000 (CI 95% 8 færre - 166 flere)	**Veldig lav** Grunnet risiko for systematiske feil, bruk av indirekte data og upresise estimater	
Residiv av tromboemboli	Basert på data fra 420 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 5-90 dager	**0** per 1000	**10** per 1000 Forskjell: **10 flere** per 1000 (CI 95% 0 flere - 30 flere)	**Veldig lav** Grunnet risiko for systematiske feil, bruk av indirekte data og upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[31] Crowther MA, Ginsberg JB, Kearon C et al. A randomized trial comparing 5-mg and 10-mg warfarin loading doses. Arch Intern Med. 1999 Jan 11;159(1):46-8.. Pubmed Tidsskrift

[32] Harrison L, Johnston M, Massicotte MP et al. Comparison of 5-mg and 10-mg loading doses in initiation of warfarin therapy. Ann Intern Med. 1997 Jan 15;126(2):133-6.. Pubmed Tidsskrift

[33] Kovacs MJ et al. Comparison of 10-mg and 5-mg warfarin initiation nomograms together with low-molecular-weight heparin for outpatient treatment of acute venous thromboembolism. Ann Intern Med. 2003 May 6;138(9):714-9.. Pubmed Tidsskrift

[34] Quiroz R et al. Comparison of a single end point to determine optimal initial warfarin dosing (5 mg versus 10 mg) for venous thromboembolism. Am J Cardiol. 2006 Aug 15;98(4):535-7. Epub 2006 Jun 28.. Pubmed Tidsskrift

[35] Schulman S et al. Intensive initial oral anticoagulation and shorter heparin treatment in deep vein thrombosis. Thromb Haemost. 1984 Dec 29;52(3):276-80.. Pubmed

[62] Crowther MA et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. N Engl J Med. 2003;349:1133-1138.. Pubmed Tidsskrift

Farmakogenetisk testing

Sterk Anbefaling

Vi fraråder rutinemessig farmakogenetisk testing for å tilpasse oppstartsdosen av warfarin.

Praktisk Info

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Testing av genetiske varianter i genene VKORC1 og CYP2C9 kan teoretisk si noe om doseringen av warfarin, men ingen studier har foreløpig vist at dette gir bedre overlevelse, færre tromboemboliske hendelser eller færre blødninger.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Vi har liten tillit til effektestimatene. Studiene er små.

Verdier og preferanser

Ingen betydelig variasjon forventet

Vi antar at de fleste pasienter ikke vil ønske å gjøre farmakogenetisk testing dersom det ikke får konsekvenser for behandlingen.

Ressursbruk og andre hensyn

Ingen vesentlige problemer med anbefalt alternativ

Farmakogenetisk testing er anslått til å koste 2-300 000 dollar per kvalitetsjuserte leveår, altså urimelig dyrt.

Begrunnelse

Studiene av effekten av farmakogenetisk testing ved behandling med vitamin K-antagonister er få og små. Hovedkonklusjonen fra disse studiene er at det ikke kan vises noen effekt av slik testing. I tillegg er det urimelig dyrt. Til sammen fører dette til en sterk anbefaling mot rutinemessig farmakogenetisk testing ved oppstart av warfarinbehandling.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Farmakogenetisk testing før oppstart warfarin
Intervensjon: Dosering basert på genetisk testing
Komparator: Standard dosering

Sammendrag

Bibliografi: Anderson JL, Horne BD, Stevens SM, et al; for Couma-Gen Investigators. Randomized trial of genotype-guided versus standard warfarin dosing in patients initiating oral anticoagulation. Circulation. 2007;116(22):2563-2570.
Hillman MA, Wilke RA, Yale SH, et al. A prospective, randomized pilot trial of model-based warfarin dose initiation using CYP2C9 genotype and clinical data. Clin Med Res. 2005;3(3):137-145.
Caraco Y, Blotnick S, Muszkat M. CYP2C9 genotype-guided warfarin prescribing enhances the efficacy and safety of anticoagulation: a prospective randomized con- trolled study. Clin Pharmacol Ther. 2008;83(3):460-470.
Huang SW, Chen HS, Wang XQ, et al. Validation of VKORC1 and CYP2C9 genotypes on interindividual warfarin maintenance dose: a prospective study in Chinese patients. Pharmacogenet Genomics. 2009;19(3):226-234. VKA 5 vitamin K antagonist.

Utgangsrisiko: Risikoen ved standard dosering er basert på gjennomsnittlig andel hendelser i kontrollgruppene i de inkluderte studiene.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Standard dosering	 Dosering basert på genetisk testing	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Blødning	Odds ratio 0.66 (CI 95% 0.16 - 2.45) Basert på data fra 468 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 1-3 mnd	**26** per 1000	**17** per 1000 Forskjell: **9 færre** per 1000 (CI 95% 21 færre - 35 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Tromboemboli	Odds ratio 0 (CI 95% 0 - 3.4) Basert på data fra 463 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 1-3 mnd	**9** per 1000	**0** per 1000 Forskjell: **9 færre** per 1000 (CI 95% 9 færre - 20 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[36] Anderson JL et al. Randomized trial of genotype-guided versus standard warfarin dosing in patients initiating oral anticoagulation. Circulation. 2007 Nov 27;116(22):2563-70. Epub 2007 Nov 7.. Pubmed Tidsskrift

[37] Hillman MA et al. A prospective, randomized pilot trial of model-based warfarin dose initiation using CYP2C9 genotype and clinical data. Clin Med Res. 2005 Aug;3(3):137-45.. Pubmed Tidsskrift

[38] Caraco Y et al. CYP2C9 genotype-guided warfarin prescribing enhances the efficacy and safety of anticoagulation: a prospective randomized controlled study. Clin Pharmacol Ther. 2008 Mar;83(3):460-70. Epub 2007 Sep 12.. Pubmed Tidsskrift

[39] Huang SW et al. Validation of VKORC1 and CYP2C9 genotypes on interindividual warfarin maintenance dose: a prospective study in Chinese patients. Pharmacogenet Genomics. 2009 Mar;19(3):226-34. . Pubmed Tidsskrift

Kontrollhyppighet

Svak Anbefaling

For pasienter med langvarig stabil INR på uendret warfarindose, foreslår vi å måle INR med intervaller opp til 12 uker istedenfor hver 4. uke.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Fordelen er at pasienten ikke behøver å gå til legen så ofte.
En potensiell ulempe er at INR-verdier utenfor terapeutisk område ikke blir oppdaget, og det kan føre til blødning eller trombose, men studier viser ikke dette.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Kvaliteten på dokumentasjonen er moderat grunnet upresise effektestimater med vide konfidensintervaller.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Noen pasienter vil muligens være mer komfortable med å gå oftere enn hver 12. uke til legen.

Ressursbruk og andre hensyn

Vesentlige problemer, eller potensielle problemer, men ikke undersøkt

Dette vil redusere ressursbruken i helsevesenet.

Begrunnelse

Studier viser at INR-måling hver 12. uke verken gir flere blødninger eller flere tromboser enn kortere intervaller mellom INR-målingene. Det er viktig å understreke at pasienten må ha hatt stabile INR-verdier over tid, at det ikke er planlagt aktiviteter eller endringer i livsstil som kan påvirke INR (ferier, seponering eller oppstart av interagerende medisiner) og at INR må måles hyppigere ved interkurrent sykdom. Dersom dosen endres må INR-målingene gjøres hyppigere til INR-verdiene blir stabile igjen.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Hyppighet av INR-kontroll
Intervensjon: INR-kontroll > 4 uker
Komparator: INR-kontroll hver 4. uke

Sammendrag

Bibliografi: Fihn SD, McDonell MB, Vermes D, et al. A computerized intervention to improve timing of outpatient follow-up: a multicenter randomized trial in patients treated with warfarin. J Gen Intern Med. 1994;9:131-139.

Pengo V, Barbero F, Biasiolo A, Pegoraro C, Cucchini U, Iliceto S. A comparison between six- and four- week intervals in surveillance of oral anticoagulant treatment. Am J Clin Pathol. 2003;120:944-947.

Schulman S , Parpia S , Stewart C , Rudd-Scott L , Julian J , Levine M . Warfarin dose assessment every 4 weeks versus every 12 weeks in patients with stable international normalized ratios: a randomized trial. Ann Intern Med. 2011;155(10):653-659.

Risiko for systematiske feil: De inkluderte studiene hadde mangelfull blinding. Pengo et al. spesifiserte ikke om de utførte en intention to treat-analyse.

Tidsrammen for oppfølging er over måneder.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** INR-kontroll hver 4. uke INR-kontroll > 4 uker	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Større blødning	Relativ risiko 1.12 (CI 95% 0.57 - 2.23) Basert på data fra 994 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 313 pasientår	**33** per 1000 **37** per 1000 Forskjell: **4 flere** per 1000 (CI 95% 14 færre - 41 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Tromboemboli	Odds ratio 1.05 (CI 95% 0.28 - 3.97) Basert på data fra 994 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 313 pasientår	**12** per 1000 **13** per 1000 Forskjell: **1 flere** per 1000 (CI 95% 8 færre - 33 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[41] Fihn SD et al. A computerized intervention to improve timing of outpatient follow-up: a multicenter randomized trial in patients treated with warfarin. J Gen Intern Med. 1994;9:131-139.. Pubmed

[42] Pengo V et al. A comparison between six- and four- week intervals in surveillance of oral anticoagulant treatment. Am J Clin Pathol. 2003;120:944-947.. Pubmed Tidsskrift

[43] Schulman S et al . Warfarin dose assessment every 4 weeks versus every 12 weeks in patients with stable international normalized ratios: a randomized trial. Ann Intern Med. 2011;155(10):653-659.. Pubmed Tidsskrift

INR-verdier utenfor terapeutisk område og overlapping med LMWH.

Svak Anbefaling

For pasienter med tidligere stabil INR i terapeutisk nivå (2,0 – 3,0) som har en enkel INR-måling utenfor terapeutisk område (1,6 - 3,6), foreslår vi uendret warfarindose uten overlapping (bridging) med LMWH med ny INR-måling innen 1-2 uker.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Det er ingen overbevisende forskjell på antall tromboemboliske hendelser eller større blødninger sett i studier som har sammenlignet uforandret mot økt/redusert dosering.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Kvaliteten er lav. Det er kun én randomisert relativt liten studie som har undersøkt uendret warfarindose, ellers baserer anbefalingen seg på to observasjonsstudier. For bridging baserer anbefalingen seg på to retrospektive studier hvorav den ene inkluderte pasienter med mekaniske hjerteklaffer. Hos pasienter med mekaniske hjerteklaffer kan det hende man likevel vil velge overgangsbehandling med LMWH basert på klinisk skjønn.

Verdier og preferanser

-

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

I den randomiserte studien som sammenliknet uendret dose med endret dose warfarin var det kun små forskjeller mellom gruppene. To uker etter den avvikende INR-målingen (fra 1,6 til 3,6) var det ingen forskjell i INR mellom gruppene. I den opprinnelige anbefalingen er det ikke angitt noen grenser for avvikende INR, men på bakgrunn av denne studien har vi valgt å sette grensene for avvikende INR til mellom 1,6 og 3,6.

K-vitamintilskudd

Svak Anbefaling

Vi foreslår at det ikke rutinemessig foreskrives K-vitamintilskudd for å stabilisere INR-verdier.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

K-vitamintilskudd har i studier ikke vist å gi færre tromboemboliske hendelser eller blødninger, og det er heller ingen større effekt på tid i terapeutisk INR. Potensielle ulemper er at INR blir mer ustabil.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Kvaliteten på dokumentasjonen er veldig lav. Anbefalingen er basert på mindre RCT'er som viste inkonsekvente resultater på tvers av studiene med vide konfidensintervaller.

Verdier og preferanser

-

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Det har vært foreslått at K-vitamintilskudd kan gi mer stabil INR. Tre randomiserte kontrollerte studier har studert dette. En metaanalyse av disse studiene viser en liten økning av tiden i ønsket INR-nivå, men ingen forskjeller i forekomsten av blødning eller tromboembolisme. Problemet er at kontrollarmen i disse studiene ga veldig få hendelser. Forbedringspotensialet for pasientene inkludert i disse studiene er altså lite. Pasienter med dårlig INR-kontroll har ikke vært studert. Hovedkonklusjonen er at vitamin K ikke kan anbefales fordi relevante studier foreligger ikke ennå.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Vitamin K supplement til pasienter på warfarin
Intervensjon: Vitamin K supplement
Komparator: Ingen supplement

Sammendrag

Bibliografi: Rombouts EK, Rosendaal FR, Van Der Meer FJM. Daily vitamin K supplementation improves anticoagulant stability. J Thromb Haemost. 2007;5:2043-2048.

Sconce E, Avery P, Wynne H, Kamali F. Vitamin K supplementation can improve stability of anticoagulation for patients with unexplained variability in response to warfarin. Blood. 2007;109:2419-2423.

Gebuis EPA, Rosendaal FR, van Meegen E, van der Meer FJM. Vitamin K1 supplementation to improve the stability of anticoagulation therapy with vitamin K antagonists: a dose-finding study. Haematologica. 2011;96(4):583-589.

Risiko for systematiske feil: Det ble ikke rapportert om det ble gjennomført skjult allokering av intervensjonsgruppe. Det er også usikkert om de som vurderte utfallene var blindet.

Større blødning: Større blødning ble ikke definert i Sconce et al, ellers varierende definisjon i de ulike studiene.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen supplement Vitamin K supplement	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Større blødning	Relativ risiko 2.61 (CI 95% 0.34 - 20.28) Basert på data fra 626 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 6-12 mnd	**0** per 1000	**Veldig lav** Heterogene og upresise estimater	
Tromboemboli	Relativ risiko 1.65 (CI 95% 0.08 - 34.03) Basert på data fra 626 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 6-12 mnd	**0** per 1000	**Veldig lav** Heterogene og upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[44] Rombouts EK et al. Daily vitamin K supplementation improves anticoagulant stability. J Thromb Haemost. 2007;5:2043-2048. . Pubmed Tidsskrift

[45] Sconce E et al. Vitamin K supplementation can improve stability of anticoagulation for patients with unexplained variability in response to warfarin. Blood. 2007;109:2419-2423.. Pubmed Tidsskrift

[46] Gebuis EPA et al. Vitamin K1 supplementation to improve the stability of anticoagulation therapy with vitamin K antagonists: a dose-finding study. Haematologica. 2011;96(4):583-589.. Pubmed Tidsskrift

Hjemmemåling av INR

Svak Anbefaling

Vi foreslår at pasienter oppfordres til å starte med hjemmemåling av INR og styre warfarindoseringen selv, så lenge de er motiverte og kompetente til dette, og er villig til å bære kostnadene det innebærer.

Praktisk Info

Søknadskjema for tildeling av egen-målingsutstyr er tilgjengelig på **www.behandlingshjelpemidler.no** og kan kun rekvireres av spesialist. Kostnadene dekkes således av helseforetakene.

Opplæring i egenkontroll av antikoagulasjonsbehandling med warfarin og egenmåling av PT-INR er utviklet av NOKLUS og er prøvd ut bla i Bergen. Helse Nord har inngått en avtale. Det er mulig å kontakte NOKLUS for å undersøke om det finnes opplæringsprogram i regionen man tilhører.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

En metaanalyse av 11 studier antyder at hjemmetesting og pasientstyrt behandling gir 23 færre tromboembolier pr. 1000 pasient som måler INR hjemme.
Det gir like mange blødninger og samme mortalitet som legestyrt testing og behandling.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Kvaliteten er lav til moderat. Basert på en metaanalyse med 11 studier av lav metodologisk kvalitet.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Motivasjon og komptanse er viktig. I studiene ble halvparten av pasientene ekskludert pga manglende evne til å gjennomføre hjemmetesting med pasientstyrt behandling.

Ressursbruk og andre hensyn

Vesentlige problemer, eller potensielle problemer, men ikke undersøkt

Det er mulig å få dekt utgifter til egen-måling gjennom søknad, se praktisk info.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Hjemmemåling av INR
Intervensjon: Hjemmemåling
Komparator: Standard testing på laboratorium

Sammendrag

Bibliografi: Bloomfield HE, Krause A, Greer N, et al. Meta-analysis: effect of patient self-testing and self- management of long-term anticoagulation on major clinical outcomes. Ann Intern Med. 2011;154:472-482.

Risiko for systematiske feil: De inkluderte studiene hadde delvis mangelfult studiedesign. Det forelå ofte lite informasjon om allokeringsprosedyre og blinding.

Heterogene estimater: Det var variasjon i studieresultatene, dette er sannsynligvis pga én studie; Matchar DB, Jacobson A, Dolor R, et al; THINRS Executive Committee and Site Investigators (The Home INR Study). Effect of home testing of international normalized ratio on clinical events. N Engl J Med. 2010;363(17):1608-1620.

Mortalitet: Reduksjonen observert i mortalitet er hovedsaklig grunnet resultater fra én studie.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Standard testing på laboratorium	 Hjemmemåling	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet	Odds ratio 0.82 (CI 95% 0.62 - 1.09) Basert på data fra 6,417 pasienter i 11 studier. Oppfølgingstid 3-36 mnd	**87** per 1000	**72** per 1000 Forskjell: **15 færre** per 1000 (CI 95% 32 færre - 7 flere)	**Moderat** Risiko for systematiske feil	
Tromboemboli	Odds ratio 0.51 (CI 95% 0.31 - 0.85) Basert på data fra 6,417 pasienter i 11 studier. Oppfølgingstid 3-36 mnd	**48** per 1000	**25** per 1000 Forskjell: **23 færre** per 1000 (CI 95% 7 færre - 33 færre)	**Lav** Risiko for systematiske feil og heterogene estimater	
Større blødning	Odds ratio 0.88 (CI 95% 0.74 - 1.06) Basert på data fra 6,417 pasienter i 11 studier. Oppfølgingstid 3-36 mnd	**77** per 1000	**68** per 1000 Forskjell: **9 færre** per 1000 (CI 95% 20 færre - 4 flere)	**Moderat** Risiko for systematiske feil	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen					

Referanser

[47] Bloomfield HE et al. Meta-analysis: effect of patient self-testing and self- management of long-term anticoagulation on major clinical outcomes. Ann Intern Med. 2011;154:472-482.. Pubmed Tidsskrift

Beslutningsstøtte for dosering

Svak Anbefaling

For avgjørelser vedrørende vedlikeholdsdosering av warfarin foreslår vi å bruke validert beslutningsstøtte, som f.eks. papirbaserte nomogram/skjemaer eller dataprogrammer.

Merk: Leger med lite erfaring med warfarindosering har nok større gevinst av beslutningsstøtte enn mer erfarne leger.

Praktisk Info

I Norge finnes det et godt beslutningsnomogram i publikasjonen "Warfarinbehandling i praksis", kapittel 5. Dette er ikke validert, men vi har lang erfaring med disse rådene i Norge:

Dosejustering:
INR > 0,5 INR-enheter under nedre INR-grense:
• Ved «glemte» doser – gi ekstra warfarin svarende til 50–100% av glemt(e) dose(r) over 1–2 dager – deretter uendret ukedose – INRkontroll etter ca. 2 uker
• Dersom «glemte» doser kan utelukkes – gi en ekstra dagsdose – ukedose økes ca. 5% – INRkontroll etter ca. 2 uker

INR <0,5 INR-enheter under nedre INR-grense:
• Ved «glemte» doser – gi ekstra warfarin svarende til 50–100% av glemt(e) dose(r) over 1–2 dager – deretter uendret ukedose – INR-kontroll etter ca 2–4 uker
• Dersom «glemte» doser kan utelukkes – øk ukedose <5% og INRkontroll etter 2 uker

INR innen anbefalt INR-målet 2,5 (2,0-3,0) eller INR-målet 3 (2,5-3,5):
• Uendret ukedose

INR <0,5 INR-enheter over øvre INR-grense:
• Reduser ukedosen <5% – INRkontroll etter ca. 2 uker

INR 0,5–1,0 INR-enheter over øvre INR-grense:
• Gi 0 tabletter en dag – reduser ukedosen med ≤5% – INRkontroll etter ca 1–2 uker

INR >1,0 INR-enheter over øvre INR-grense:
• Blødningstruet – se kapittel 10 «Høy INR – risiko og tiltak mot blødning»

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Det er ingen overbevisende forskjeller i forekomsten av tromboembolisme, blødning eller død i studier som har undersøkt bruken av beslutningsnomogrammer på PC eller papir versus manuell dosering.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Kvaliteten på dokumentasjonen er moderat til lav grunnet vide konfidensintervaller og manglende blinding i studiene.

Verdier og preferanser

-

Ressursbruk og andre hensyn

-

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Hjemmemåling av INR
Intervensjon: Hjemmemåling
Komparator: Standard testing på laboratorium

Sammendrag

Bibliografi: Bloomfield HE, Krause A, Greer N, et al. Meta-analysis: effect of patient self-testing and self- management of long-term anticoagulation on major clinical outcomes. Ann Intern Med. 2011;154:472-482.

Risiko for systematiske feil: De inkluderte studiene hadde delvis mangelfult studiedesign. Det forelå ofte lite informasjon om allokeringsprosedyre og blinding.

Heterogene estimater: Det var variasjon i studieresultatene, dette er sannsynligvis pga én studie; Matchar DB, Jacobson A, Dolor R, et al; THINRS Executive Committee and Site Investigators (The Home INR Study). Effect of home testing of international normalized ratio on clinical events. N Engl J Med. 2010;363(17):1608-1620.

Mortalitet: Reduksjonen observert i mortalitet er hovedsaklig grunnet resultater fra én studie.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Standard testing på laboratorium	 Hjemmemåling	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet	Odds ratio 0.82 (CI 95% 0.62 - 1.09) Basert på data fra 6,417 pasienter i 11 studier. Oppfølgingstid 3-36 mnd	**87** per 1000	**72** per 1000 Forskjell: **15 færre** per 1000 (CI 95% 32 færre - 7 flere)	**Moderat** Risiko for systematiske feil	
Tromboemboli	Odds ratio 0.51 (CI 95% 0.31 - 0.85) Basert på data fra 6,417 pasienter i 11 studier. Oppfølgingstid 3-36 mnd	**48** per 1000	**25** per 1000 Forskjell: **23 færre** per 1000 (CI 95% 7 færre - 33 færre)	**Lav** Risiko for systematiske feil og heterogene estimater	

Større blødning	Odds ratio 0.88 (CI 95% 0.74 - 1.06) Basert på data fra 6,417 pasienter i 11 studier. Oppfølgingstid 3-36 mnd	**77** per 1000 **68** per 1000 Forskjell: **9 færre** per 1000 (CI 95% 20 færre - 4 flere)	**Moderat** Risiko for systematiske feil	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[47] Bloomfield HE et al. Meta-analysis: effect of patient self-testing and self- management of long-term anticoagulation on major clinical outcomes. Ann Intern Med. 2011;154:472-482.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Beslutningsstøtte til dosering av warfarin
Intervensjon: Beslutningsstøtte
Komparator: Manuell dosering

Sammendrag

Bibliografi: Asnis PD, Gardner MJ, Ranawat A, et al. The effectiveness of warfarin dosing from a nomogram compared with house staff dosing. J Arthroplasty. 2007;22:213-218.

Ageno W, Turpie G. A randomized comparison of a computer-based dosing program with a manual system to monitor oral anticoagulant therapy. Thromb Res. 1998;91:237-240.

Manotti C, Moia M, Palareti G, et al. Effect of computer-aided management on the quality of treatment in anticoagulated patients: a prospective, randomized, multicenter trial of APROAT (Automated PRogram for Oral Anticoagulant Treatment). Haematologica. 2001;86:1060-1070.

Marco F, Sedano C, Bermudez A, et al. A prospective controlled study of a computer-assisted acenocoumarol dosage program. Pathophysiol Haemost Thromb. 2003;33:59-63.

Mitra R, Marciello MA, Brain C, Ahangar B, Burke DT. Efficacy of computer-aided dosing of warfarin among patients in a rehabilitation hospital. Am J Phys Med Rehabil. 2005;84:423-427.

Poller L, Shiach CR, MacCallum PK, et al. Multicentre randomized study of computerised anticoagulant dosage. European Concerted Action on Anticoagulation. Lancet. 1998;352:1505-1509.

Poller L, Keown M, Ibrahim S, et al. An international multicenter randomized study of computer-assisted oral anticoagulant dosage vs medical staff dosage. J Thromb Haemost. 2008;6:935-943.

Vadher BD, Patterson DL, Leaning M. Comparison of oral anticoagulant control by a nurse-practitioner using a computer decision-support system with that by clinicians. Clin Laboratory Haematol. 1997;19:203-207.

Doecke CJ, Cosh DG, Gallus AS. Standardized initial warfarin treatment: evaluation of initial treatment response and maintenance dose prediction by randomized trial, and risk factors for an excessive warfarin response. Aust N Z J Med. 1991;21:319-324.

Kovacs MJ, Cruickshank M, Wells PS, et al. Randomized assessment of a warfarin nomogram for initial oral anticoagulation after venous thromboembolic disease. Haemostasis. 1998;28:62-69.

van den Bemt PM, Beinema M, van Roon EN, et al. Initiation of oral anticoagulant therapy in orthopedic and surgical patients: an algorithm compared with routine dosing. Eur J Clin Pharmacol. 2002;58:203-208. Carter BL, Taylor JW, Becker A. Evaluation of three dosage-prediction methods for initial in-hospital stabilization of warfarin therapy. Clin Pharm. 1987;6:37-45.

Tidsramme for oppfølging: Dager - måneder.

Risiko for systematiske feil: De fleste studiene var ikke blindet.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Manuell dosering Beslutningsstøtte	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet, initiering	Relativ risiko 0.73 (CI 95% 0.36 - 1.46) Basert på data fra 748 pasienter i 5 studier. Oppfølgingstid 1-3 mnd	**44** per 1000 **32** per 1000 Forskjell: **12 færre** per 1000 (CI 95% 28 færre - 20 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og upresise estimater	
Tromboemboli, initiering	Relativ risiko 0.61 (CI 95% 0.27 - 1.37) Basert på data fra 503 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 3 mnd	**63** per 1000 **38** per 1000 Forskjell: **25 færre** per 1000 (CI 95% 46 færre - 23 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og upresise estimater	
Større blødning, initiering	Relativ risiko 0.43 (CI 95% 0.17 - 1.09) Basert på data fra 926 pasienter i 7 studier. Oppfølgingstid 1-3 mnd	**30** per 1000 **13** per 1000 Forskjell: **17 færre** per 1000 (CI 95% 25 færre - 3 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og upresise estimater	
Mortalitet, vedlikeholdsbehandling	Relativ risiko 1.07 (CI 95% 0.78 - 1.48) Basert på data fra 14,044 pasienter i 5 studier.	**10** per 1000 **11** per 1000 Forskjell: **1 flere** per 1000	**Moderat** Risiko for systematiske feil	

	Oppfølgingstid 4.8-12 mnd	(CI 95% 2 færre - 5 flere)		
Tromboembolisme, vedlikeholdsbehandling	Relativ risiko 0.9 (CI 95% 0.7 - 1.17) Basert på data fra 14.213 pasienter i 7 studier. Oppfølgingstid 1-12 mnd	**17** per 1000 **15** per 1000 Forskjell: **2 færre** per 1000 (CI 95% 5 færre - 3 flere)	**Moderat** Risiko for systematiske feil	
Større blødning, vedlikeholdsbehandling	Relativ risiko 0.92 (CI 95% 0.71 - 1.21) Basert på data fra 14.035 pasienter i 5 studier. Oppfølgingstid 4.8-12 mnd	**15** per 1000 **14** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 4 færre - 3 flere)	**Moderat** Risiko for systematiske feil	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[33] Kovacs MJ et al. Comparison of 10-mg and 5-mg warfarin initiation nomograms together with low-molecular-weight heparin for outpatient treatment of acute venous thromboembolism. Ann Intern Med. 2003 May 6;138(9):714-9.. Pubmed Tidsskrift

[48] Asnis PD et al. The effectiveness of warfarin dosing from a nomogram compared with house staff dosing. J Arthroplasty. 2007;22:213-218. Pubmed Tidsskrift

[49] Ageno W et al. A randomized comparison of a computer-based dosing program with a manual system to monitor oral anticoagulant therapy. Thromb Res. 1998;91:237-240.. Pubmed Tidsskrift

[50] Manotti C et al. Effect of computer-aided management on the quality of treatment in anticoagulated patients: a prospective, randomized, multicenter trial of APROAT (Automated PRogram for Oral Anticoagulant Treatment). Haematologica. 2001;86:1060-1070.. Pubmed

[51] Marco F et al. A prospective controlled study of a computer-assisted acenocoumarol dosage program. Pathophysiol Haemost Thromb. 2003;33:59-63.. Pubmed Tidsskrift

[52] Mitra R et al. Efficacy of computer-aided dosing of warfarin among patients in a rehabilitation hospital. Am J Phys Med Rehabil. 2005;84:423-427.. Pubmed

[53] Poller L et al. Multicentre randomized study of computerised anticoagulant dosage. European Concerted Action on Anticoagulation. Lancet. 1998;352:1505-1509.. Pubmed Tidsskrift

[54] Poller L et al. An international multicenter randomized study of computer-assisted oral anticoagulant dosage vs medical staff dosage. J Thromb Haemost. 2008;6:935-943.. Pubmed Tidsskrift

[55] Vadher BD et al. Comparison of oral anticoagulant control by a nurse-practitioner using a computer decision-support system with that by clinicians. Clin Laboratory Haematol. 1997;19:203-207.. Pubmed

[56] Doecke CJ et al. Standardized initial warfarin treatment: evaluation of initial treatment response and maintenance dose prediction by randomized trial, and risk factors for an excessive warfarin response. Aust N Z J Med. 1991;21:319-324.. Pubmed

[58] van den Bemt PM et al. Initiation of oral anticoagulant therapy in orthopedic and surgical patients: an algorithm compared with routine dosing. Eur J Clin Pharmacol. 2002;58:203-208. . Pubmed

Warfarin og interaksjoner

Svak Anbefaling

Vi foreslår at pasienter som bruker warfarin unngår samtidig behandling med:
- NSAIDs og COX-2 hemmere
- Visse typer antibiotika
- Blodplatehemmere bortsett fra der fordelene er kjent eller overveiende sannsynlig vil overgå ulempene ved blødninger, slik som pasienter med mekaniske hjerteklaffer, pasienter med akutt koronarsyndrom, eller pasienter med nylig innsatte koronare stenter eller bypasskirurgi (se kapitler om koronarsykdom og atrieflimmer)

Praktisk Info

Tabellen under gir en oversikt over økt blødningsrisiko ved kombinasjonsbehandling med warfarin. Dette er en svært forenklet versjon av originaltabellen. For en full oversikt henvises det til tabell 8 i Holbrook A et al. Evidence-Based Management of Anticoagulant Therapy på http://journal.publications.chestnet.org/issue.aspx?journalid=99&issueid=23443.

Medikamentinteraksjoner med warfarin

Medikament	Økt blødningsrisiko
NSAIDs	x 3,3
COX 2 hemmer	x 2,0
ASA	x 2,1
Klopidogrel	x 3,1
ASA + klopidogrel	x 3,7
Cefalexin	x 1, 4
Cefalosporiner	x 1,2
Metronidazol	x 1,6
Ciprfloxacin	x 2,2
Amoxicillin	x 2,2
Doxycyklin	x 2,6
Fluconazol	x 1,9
SSRI	x 1,8
Tramadol	x 3,3

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Fordelene ved å bruke medikamenter som øker blødningsfaren sammen med warfarin vil variere med hvert medikament og ulike pasientgrupper.
Ulempene er blødninger eller tromboembolier. Man må avveie fordelene ved de enkelte medikamentene opp mot ulempene.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Kvaliteten på dokumentasjonen varierer fra veldig lav til høy.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Pasientens preferanser angående risikoen for blødning vs. de terapeutiske effektene av de andre medisinene vil trolig være viktig.

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Kombinasjonen av acetylsalisylsyre og warfarin reduserer risikoen for arteriell tromboembolisme, først og fremst hos pasienter med mekaniske klaffer, samtidig øker risikoen for blødning. Det er liten tvil om at NSAIDs øker risikoen for blødning i kombinasjon med warfarin, antagelig også COX-2 hemmere. For antibiotika er det mest overbevisende dokumentasjon for at kinoloner øker risikoen for blødning ved samtidig bruk av warfarin. Ellers er det angitt økt risiko for en rekke medikamenter, men disse studiene er stort sett ubekreftet.

Optimalt INR nivå: Standard behandling

Sterk Anbefaling

Ved behandling med warfarin anbefaler vi INR-mål 2,5 (2,0 - 3,0) heller enn INR under 2,0 eller over 3,0.

Praktisk Info

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

For 1000 pasienter behandlet i 1 år:
INR 2,0 – 3,0 gir 10 færre store blødninger, men forhindrer ingen eller få tromboser sammenliknet med INR 3,0 – 5,0.
INR < 2,0 gir 115 flere tromboser, men kanskje like mange blødninger sammenliknet med INR 2,0 – 3,0.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Kvaliteten på dokumentasjonen er fra veldig lav til moderat.

Verdier og preferanser

-

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Studiene som ligger til grunn for denne anbefalingen er primært studier på atrieflimmer og venøs trombose. Det er overbevisende dokumentert at det er flere blødninger ved INR 3,0 - 5,0 og flere tromboemboliske hendelser ved INR < 2,0 sammenliknet med INR 2,0 - 3,0. Det er usikkert om INR < 2,0 gir færre blødninger eller om INR 3,0 - 5,0 gir færre tromboemboliske hendelser. Med andre ord anser vi INR 2,0 - 3,0 som optimalt nivå med hensyn til balansen mellom reduksjon i tromboemboliske hendelser og større blødninger.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Optimalt INR-nivå
Intervensjon: INR > 3
Komparator: INR 2-3

Sammendrag

Bibliografi: Oake N, Jennings A, Forster AJ, Fergusson D, Doucette S, van Walraven C. Anticoagulation intensity and outcomes among patients prescribed oral anticoagulant therapy: a systematic review and meta-analysis. CMAJ. 2008;179(3):235-244.

Tidsramme: Ma?neder-a?r.
Blødning: Seks studier var randomiserte, a?tte var retrospektive kohorter.
Venøs tromboemboli: En studie randomisert kontrollert. 3 var retrospektive kohortestudier. Heterogene estimater: I to studier var det flere tilfeller av venøs tromboemboli i kontrollgruppen (INR 2-3), færre hendelser i e?n studie og likverdig antall hendelser i e?n studie.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** INR 2-3 vs INR > 3	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Tromboemboli 100 pasientår	Relativ risiko 0.9 (CI 95% 0.6 - 1.3) Basert på data fra 835 pasienter i 10 studier.	**46** per 1000 vs **41** per 1000 Forskjell: **5 færre** per 1000 (CI 95% 18 færre - 14 flere)	**Veldig lav** Risiko for systematiske feil og heterogene estimater	
Større blødning	Relativ risiko 2.7 (CI 95% 1.8 - 3.9) Basert på data fra 76.646 pasienter i 17	**6** per 1000 vs **16** per 1000	**Lav** Risiko for systematiske feil.	

	studier. Oppfølgingstid 1.8 år	Forskjell: **10 flere** per 1000 (CI 95% 5 flere - 17 flere)	Observert dose-responsgradient	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[61] Oake N et al. Anticoagulation intensity and outcomes among patients prescribed oral anticoagulant therapy: a systematic review and meta-analysis. CMAJ. 2008;179(3):235-244.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Optimalt INR-nivå
Intervensjon: INR < 2
Komparator: INR 2-3

Sammendrag

Bibliografi: Oakes N, Jennings A, Forster AJ, Fergusson D, Doucette S, van Walraven C. Anticoagulation intensity and outcomes among patients prescribed oral anticoagulant therapy: a systematic review and meta-analysis. CMAJ. 2008;179(3):235-244.

Tidsramme for oppfølging: Måneder-år.

Blødning: Åtte studier var retrospektive kohortestudier, en studie var randomisert kontrollert. Fire studier viste høyere blødningsrate med INR < 2.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** INR 2-3 vs INR < 2	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Tromboemboli (moderat risikogruppe)	Relativ risiko 3.5 (CI 95% 2.8 - 4.4) Basert på data fra 827 pasienter i 4 studier.	**40** per 1000 vs **140** per 1000 Forskjell: **100 flere** per 1000 (CI 95% 72 flere - 136 flere)	**Moderat** Risiko for systematiske feil, men stor effekt og dose-responsgradient observert	
Større blødning (moderat risikogruppe)	Relativ risiko 1.1 (CI 95% 0.7 - 1.7) Basert på data fra	**23** per 1000 vs **25** per 1000	**Veldig lav**	

	78.493 pasienter i 17 studier.	Forskjell: **2 flere** per 1000 (CI 95% 7 flere - 16 flere)	Risiko for systematiske feil og heterogene estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[61] Oake N et al. Anticoagulation intensity and outcomes among patients prescribed oral anticoagulant therapy: a systematic review and meta-analysis. CMAJ. 2008;179(3):235-244.. Pubmed Tidsskrift

Antifosfolipidsyndrom

Svak Anbefaling

For pasienter med antifosfolipidsyndrom med tidligere arteriell eller venøs trombose foreslår vi lik warfarindose som til øvrige pasientgrupper, med INR-mål 2,5 (2,0 - 3,0) heller enn høyere INR-nivåer (3,0 – 5,0).

Praktisk Info

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

INR mellom 3,0 og 5,0 gir ikke færre arterielle eller venøse tromboser enn INR mellom 2,0 og 3,0, men basert på studier av andre pasientgrupper er det rimelig å anta at det kan oppstå flere blødninger.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Kvaliteten er fra veldig lav til moderat.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Enkelte pasienter vil kanskje være mer engstelige for å få trombose enn å få blødning. For disse pasientene kan det være aktuelt å øke INR-nivået.

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Det har vært hevdet av toneangvende miljøer at pasienter med antifosfolipidsyndrom bør ha høyere dose warfarin enn andre trombosepasienter. I retrospektive studier gir høyere INR lavere forekomst av tromboser, men i de to små prospektive studier som er

gjort er det ikke påvist noen sammenheng. Ingen av studiene holder god kvalitet. Det kan med andre ord hende at høyere INR vil forhindre noen tromboser hos pasienter med antifosfolipidsyndrom, men dårlig evidens peker mot at det ikke gjør det. Det er lik forekomst av nye tromboser hos pasienter med antifosfolipid syndrom med INR 2,0 - 3,0 som hos andre pasienter med venøs trombose med INR 2,0 - 3,0.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Pasienter med antifosfolipidsyndrom og lav risiko
Intervensjon: Høy INR
Komparator: Moderat INR

Sammendrag

Bibliografi: Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. N Engl J Med. 2003;349:1133-1138.

Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, et al. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). J Thromb Haemost. 2005;3:848-853.

Schulman S, Svenungsson E, Granqvist S. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. Duration of Anticoagulation Study Group. Am J Med. 1998:104(4):332-338.

Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GR. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. N Engl J Med. 1995;332(15):993-997.

Tromboemboli: Estimater på risiko ved høy INR hos lavrisikogruppen hentet fra Schulman et al. For høyrisikogruppen er data hentet fra Khamashta et al.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Moderat INR / Høy INR	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Tromboemboli	Odds ratio 2.33 (CI 95% 0.82 - 6.66) Basert på data fra 220 pasienter i 2 studier. Oppfølgingstid 3 år	**50** per 1000 / **109** per 1000 Forskjell: **59 flere** per 1000 (CI 95% 9 færre - 210 flere)	**Veldig lav** Risiko for systematiske feil, bruk av indirekte data og upresise estimater	
Større blødning	Odds ratio 0.7 (CI 95% 0.23 - 2.16) Basert på data fra 220 pasienter i 2 studier. Oppfølgingstid 3 år	**25** per 1000 / **18** per 1000 Forskjell: **7 færre** per 1000 (CI 95% 19 færre - 27 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Mortalitet	Odds ratio 1.51 (CI 95% 0.3 - 7.72) Basert på data fra 220 pasienter i 2 studier. Oppfølgingstid 3 år	**18** per 1000 **27** per 1000 Forskjell: **9 flere** per 1000 (CI 95% 13 færre - 107 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[43] Schulman S et al . Warfarin dose assessment every 4 weeks versus every 12 weeks in patients with stable international normalized ratios: a randomized trial. Ann Intern Med. 2011;155(10):653-659.. Pubmed Tidsskrift

[62] Crowther MA et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. N Engl J Med. 2003;349:1133-1138.. Pubmed Tidsskrift

[63] Finazzi G et al. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). J Thromb Haemost. 2005;3:848-853.. Pubmed Tidsskrift

[64] Schulman S et al. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. Duration of Anticoagulation Study Group. Am J Med. 1998:104(4):332-338.. Pubmed

[65] Khamashta MA et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. N Engl J Med. 1995;332(15):993-997.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Pasienter med antifosfolipidsyndrom og høy risiko
Intervensjon: Høy INR
Komparator: Moderat INR

Sammendrag

Bibliografi: Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. N Engl J Med. 2003;349:1133-1138.

Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, et al. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). J Thromb Haemost. 2005;3:848-853.

Schulman S, Svenungsson E, Granqvist S. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. Duration of Anticoagulation Study Group. Am J Med. 1998:104(4):332-338.

Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GR. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. N Engl J Med. 1995;332(15):993-997.

Tromboemboli: Estimater på risiko ved høy INR hos lavrisikogruppen hentet fra Schulman et al. For høyrisikogruppen er data hentet fra Khamashta et al.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Moderat INR	Høy INR	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Tromboemboli	Odds ratio 2.33 (CI 95% 0.82 - 6.66) Basert på data fra 220 pasienter i 2 studier. Oppfølgingstid 3 år	**700** per 1000	**845** per 1000 Forskjell: **145 flere** per 1000 (CI 95% 43 færre - 240 flere)	**Veldig lav** Risiko for systematiske feil, bruk av indirekte data og upresise estimater	
Større blødning	Odds ratio 0.7 (CI 95% 0.23 - 2.16) Basert på data fra 220 pasienter i 2 studier. Oppfølgingstid 3 år	**100** per 1000	**72** per 1000 Forskjell: **28 færre** per 1000 (CI 95% 75 færre - 94 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Mortalitet	Odds ratio 1.51 (CI 95% 0.3 - 7.72) Basert på data fra 220 pasienter i 2 studier. Oppfølgingstid 3 år	**18** per 1000	**27** per 1000 Forskjell: **9 flere** per 1000 (CI 95% 13 færre - 107 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[62] Crowther MA et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. N Engl J Med. 2003;349:1133-1138.. Pubmed Tidsskrift

[63] Finazzi G et al. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). J Thromb Haemost. 2005;3:848-853.. Pubmed Tidsskrift

[64] Schulman S et al. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. Duration of Anticoagulation Study Group. Am J Med. 1998:104(4):332-338.. Pubmed

[65] Khamashta MA et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. N Engl J Med. 1995;332(15):993-997.. Pubmed Tidsskrift

2.2 - Oppstart og monitorering: dabigatran, rivaroksaban og apixaban - Praktiske råd fra Helsedirektoratet og Statens Legemiddelverk

Prøvetakning ved oppstart av DOAK

Informasjon/Råd

Det kan være aktuelt å ta følgende blodprøver for oppstart av behandling: Hb, trombocytter, kreatinin, GFR, ALAT og gamma-GT (ev. APTT og INR).

Praktisk Info

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Praktiske råd

Ved bytte fra warfarin til DOAK

Informasjon/Råd

Dabigatran og apixaban: Seponer warfarin. Dabigatran/apixaban startes ved INR < 2.

Rivaroksaban: Seponer warfarin. Ved atrieflimmer kan rivaroksaban startes ved INR ≤ 3. Ved profylakse mot venøs tromboemboli kan rivaroksaban startes ved INR ≤ 2,5.

Det henvises ellers til preparatomtalen for nærmere detaljer.

Ved bytte fra DOAK til warfarin

Informasjon/Råd

Dabigatran: Tidspunkt for oppstart av warfarin styres etter GFR. Ved GFR ≥50 ml/min startes warfarin 3 dager før seponering av dabigatran. GFR 30-50 ml/min startes warfarin 2 dager før seponering.

Rivaroksaban/apixaban: Samtidig administrering av rivaroksaban/apixaban og warfarin kontinueres inntil INR ≥2.

Dabigatran/rivaroksaban/apixaban (NOAC) kan påvirke INR. INR-test bør utføres rett før neste dose av NOAC.

Det henvises ellers til preparatomtalen for nærmere detaljer.

Kontroll/oppfølging

Informasjon/Råd

Medikamentene skal normalt sett ikke monitoreres med blodprøver, men ved behandling med dabigatran vurderes det kontroll av nyrefunksjonen med kreatinin og GFR årlig og alltid ved mistanke om redusert nyrefunksjon.

Tolkning av APTT og INR ved behandling med dabigatran

Informasjon/Råd

- APTT = 70-90 sekunder forenlig med høy plasmakonsentrasjon
- APTT > 90 sekunder forenlig med overdosering
- INR > 1,5 forenlig med overdosering (sykehusmetoder)

Tolkning av APTT og INR ved behandling med apixaban og rivaroksaban

Informasjon/Råd

Usikker nytte av APTT og INR. Normale verdier ses til tross for høy plasmakonsentrasjon, men høy APTT og INR kan tyde på høy konsentrasjon/overdosering.

2.3 - Dosering av ufraksjonert og lavmolekylært heparin (LMWH)

Intravenøs ufraksjonert heparin

Svak Anbefaling

Hos pasienter som starter med i.v. ufraksjonert heparin foreslår vi at bolusdosen og den påfølgende kontinuerlige infusjonen er tilpasset pasientens vekt (bolus 150 IE/kg etterfulgt av infusjon 400 IE/kg/24 timer).

Praktisk Info

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Forekomsten av tromboembolisme og blødning er lav ved denne dosen og den anses derfor som trygg.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Kvaliteten på dokumentasjonen er lav eller veldig lav pga manglende blinding, dårlig definerte effektmål, og liten størrelse på studiene. Dosene i studiene som ligger til grunn for denne anbefalingen er dessuten lavere enn det som brukes i norsk behandlingstradisjon.

Verdier og preferanser

-

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Tre randomiserte kontrollerte studier av ganske liten størrelse har sammenliknet vektjustert heparindosering (bolus 80 IE/kg etterfulgt av 18 IE/kg/time) med fast dose (bolus 5000 E etterfulgt av 1000 IE/time). Forekomsten av tromboembolisme og blødning er lav ved begge doseringsregimer og de anses derfor begge som trygge. Bolusdosen på 150 IE/kg som brukes i Norge er ikke undersøkt i kontrollerte studier, men vi har over 30 års efaring med denne bolusdosen i Norge. Ufraksjonert heparin brukes sjeldent i Norge.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Behandling med UFH
Intervensjon: Vektjustert dosering
Komparator: Fast dosering

Sammendrag

Bibliografi: Becker RC, Ball SP, Eisenberg P, et al; Antithrombotic Therapy Consortium Investigators A randomized, multicenter trial of weight-adjusted intravenous heparin dose titration and point-of- care coagulation monitoring in hospitalized patients with active thromboembolic disease. Am Heart J. 1999:137(1):59-71.

Hassan WM, Flaker GC, Feutz C, Petroski GF, Smith, D. Improved anticoagulation with a weight-adjusted heparin nomogram in patients with acute coronary syndromes: a randomized trial. J Thromb Thrombolysis. 1995:2(3):245-249.

Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, Fontana JR, Srinivas S. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a "standard care" nomogram. A randomized controlled trial. Ann Intern Med. 1993;119(9):874-881.

Tidsramme for oppfølging: Dager-uker.

Risiko for systematiske feil: Studiene var ikke blindet. Primært utfall var et surrogat endemål i form av tid til terapeutisk eller stabilt terapeutisk APTT.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Fast dosering — Vektjustert dosering	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Tromboemboli	Odds ratio 0.22 (CI 95% 0.02 - 1.13) Basert på data fra 292 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 2-90 dager	**57** per 1000 — **13** per 1000 Forskjell: **44 færre** per 1000 (CI 95% 56 færre - 7 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og upresise estimater	
Større blødning	Basert på data fra 179 pasienter i 2 studier. Oppfølgingstid 1 uke	**11** per 1000 — **1** per 1000 Forskjell: **10 færre** per 1000 (CI 95% 30 færre - 10 flere)	**Veldig lav** Risiko for systematiske feil og upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[165] Becker RC et al; Antithrombotic Therapy Consortium Investigators A randomized, multicenter trial of weight-adjusted intravenous heparin dose titration and point-of-care coagulation monitoring in hospitalized patients with active thromboembolic disease. Am Heart J. 1999:137(1):59-71.. Pubmed

[166] Hassan WM et al. Improved anticoagulation with a weight-adjusted heparin nomogram in patients with acute coronary syndromes: a randomized trial. J Thromb Thrombolysis. 1995:2(3):245-249.. Pubmed

[167] Raschke RA et al. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a “standard care” nomogram. A randomized controlled trial. Ann Intern Med. 1993;119(9):874-881.. Pubmed Tidsskrift

LMWH-dosering ved nyresvikt

Svak Anbefaling

For pasienter som får terapeutiske doser med LMWH som også har alvorlig nyresvikt (estimert GFR < 30 mL/min), foreslår vi redusert dose basert på anti-faktor Xa måling.

Praktisk Info

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Standard dose LMWH hos pasienter med alvorlig nyresvikt kan gi overdosering og dermed blødningskomplikasjoner.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Kvaliteten på dokumentasjonen er lav pga manglende studier på denne problemstillingen, dataene baserer seg på sammenlikninger av observasjonsstudier med og uten nyresviktpasienter.

Verdier og preferanser

-

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Det er ingen direkte studier av dette spørsmålet. Det foreligger ingen data som tilsier hvor stor nyresvikt som skal til for dosejustering, eller hvor mye dosen skal justeres. Dette blir altså en skjønnsmessig avgjørelse. Like fullt tror vi at nyresvikt øker blødningsfaren hos pasienter som bruker LMWH. I studiene vi referer til har de enten halvert dosen hos nyresviktpasienter eller redusert etter en skjønnsmessig vurdering. Verken Felleskatalogen eller Legemiddelhåndboken gir reelle doseforslag. Nyresvikt i studiene har vært definert som GFR < 30 ml/min. Vi foreslår at man ved GFR < 30 mL/min måler anti-faktor Xa. Terapeutisk nivå av anti-faktor Xa ved LMWH dosert to ganger om dagen er fra 0.5-1.0 IU/mL og ved LMWH dosert en gang om dagen fra 1.0-2.0 IU/mL.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Blødningsrisiko ved behandling med enoxaparin og nyresvikt
Intervensjon: Blødning ved clearance < 30
Komparator: Blødning ved clearance >30

Sammendrag

Referanser ikke oppgitt i AT9.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Blødning ved clearance >30	 Blødning ved clearance < 30	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Studier med fast dosering	Odds ratio 3.88 (CI 95% 1.78 - 8.45) Oppfølgingstid 4287	**24** per 1000	**83** per 1000	-	
Studier med dosejustering i forhold til nyrefunksjon	Odds ratio 0.58 (CI 95% 0.09 - 3.78) Oppfølgingstid 371	**19** per 1000	**9** per 1000	-	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Overvekt og fondaparinuks

Svak Anbefaling

For pasienter med venøs tromboemboli (VT) og vekt over 100 kg som behandles med fondaparinuks, foreslår vi at dosen økes fra 7,5 mg til 10 mg daglig s.c.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper	Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Det finnes ingen studier som direkte sammenlikner fondaparinux-dosering mellom mennesker av forskjellig vekt, men i en studie der fondaparinuks ble dosert 7,5 mg for pasienter 50-100 kg og 10 mg for pasienter >100 kg var blødnings- og VT-forekomsten lik mellom de to vektklassene.

Kvalitet på dokumentasjonen Lav

Kvaliteten på dokumentasjonen er lav pga at det ikke foreligger studier av denne problemstillingen.

Verdier og preferanser Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Det er rimelig å ta hensyn til pasientens vurdering av hva som er viktigst å unngå: Blødning eller ny VT.

Ressursbruk og andre hensyn Vesentlige problemer, eller potensielle problemer, men ikke undersøkt

Det bemerkes at bruk ved VT er utenfor indikasjoner listet i preparatomtalen.

Begrunnelse

Ekstremt overvektigte personer vil sannsynligvis ha mindre antikoagulasjonseffekt av fondaparinux enn normalvektige personer. Det finnes ingen studier som direkte sammenlikner fondaparinux-dosering mellom mennesker av forskjellig vekt, men i en studie der fondaparinux ble dosert 7,5 mg for pasienter 50-100 kg og 10 mg for pasienter >100 kg var blødnings- og tromboemboli-forekomsten lik mellom de to vektklassene. Vi mener derfor det er rimelig at økt dose hos disse pasientene ikke medfører noen større fare blødninger.

2.4 - Blødninger og økt blødningsrisiko, inkludert ved høy INR ("Råd" er fra Helsedirektoratet og Statens Legemiddelverk)

Oppstart av warfarin hos pasienter med økt blødningsrisiko

Svak Anbefaling

Ved oppstart av warfarin foreslår vi at det ikke benyttes en klinisk risikoskår for blødning som eneste kriterium for å avstå fra warfarin.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Fordelen med å bruke en risikoskår for blødning er at man kan plukke ut pasienter som har høy risiko for blødning og ikke gi disse antikoagulasjon. Ulempen er at da kan disse pasientene få tromboembolisme, for eksempel iskemisk hjerneslag hos pasienter med atrieflimmer. Det største problemet er imidlertid at vi ikke har gode nok risikoskårer og dermed risikerer å plukke ut feil pasienter.

Kvalitet på dokumentasjonen

-

Verdier og preferanser Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Pasientens preferanser og verdier er viktige. Pasienter vurderer ulempene ved blødning og tromboembolisme forskjellig og bør konsulteres ved tvil om nytten av antikoagulasjon.

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Risikoskår for blødning er lite brukt i Norge. Et eksempel på en riskoskår for blødning er ”modified Outpatient Bleeding Risk Index" (mOBRI). Blant pasienter klassifisert som høyrisikopasienter for å blø i følge mOBRI, så var det fra 0-48% som faktisk blødde.

Et annet eksempel på risikoskår er HAS-BLED. Blant pasienter klassifisert som høyrisikopasienter for å blø i følge HAS-BLED var det fra 4,9-20% som faktisk blødde.

Det er altså ingen risikoskår for blødning som er god til å forutsi blødning, videre tar slike blødnings- algoritmer ikke hensyn til risikoen for tromboembolisme.

Høy INR 4,5-8,0 uten blødning

Svak Anbefaling

For pasienter med INR mellom 4,5 og 8,0 uten tegn på blødning foreslår vi å redusere warfarindosen fremfor å gi vitamin K.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Studier som sammenlikner vitamin K med kun dosejustering av warfarin for INR 4,5-10 finner ingen forskjell i tromboembolisme eller blødninger, men en trend i retning økning av begge hos pasienter som fikk K-vitamintilskudd.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Kvaliteten er moderat pga små studier og vide konfidensintervall.

Verdier og preferanser

-

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

En fordel med vitamin K er at det reduserer INR raskere enn ved bare reduksjon av warfarin, men ulempen er at INR blir vanskeligere å styre de neste dagene og det er fare for overkorrigering og dermed økt fare for tromboembolisme. Studier som sammenlikner vitamin K med kun dosejustering av warfarin for INR 4,5-10 finner ingen forskjell i tromboembolisme eller blødning, men det er kanskje en tendens til økt blødningsfare hos de som får vitamin K. Tallene fra disse studiene er små. I Norge måler vi kun INR opp til 8. I den opprinnelige anbefalingen er høyeste INR-verdi 10. Håndtering av høye INR-verdier er godt beskrevet i ”Warfarinbehandling i praksis” som ikke er evidensbasert, men som langt på vei stemmer med våre anbefalinger.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Høy INR (4.5-10) og ingen blødning
Intervensjon: Vitamin K
Komparator: Stoppe warfarin

Sammendrag

Bibliografi: Crowther MA, Ageno W, Garcia D, et al. Oral vitamin K vs placebo to correct excessive anticoagulation in patients receiving warfarin: a randomized trial. Ann Intern Med. 2009;150(5):293-300.
Crowther MA, Julian J, McCarty D, et al. Treatment of warfarin-associated coagulopathy with oral vitamin K: a randomized controlled trial. Lancet. 2000;356:1551-1553. Ageno W, Crowther M, Steidl L, et al. Low dose oral vitamin K to reverse acenocoumarol-induced coagulopathy: a randomized controlled trial. J Thromb Haemostasis. 2002;88:48-51.
Ageno W, Garcia D, Silingardi M, Galli M, Crowther M. A randomized trial comparing 1 mg of oral vitamin K with no treatment in the management of warfarin-associated coagulopathy in patients with mechanical heart valves. J Am Coll Cardiol. 2005;46(4): 730-742.
INR 6.0-12.0 i Ageno et al 2005. Ageno et al 2002 og 2005 var open label.

Tidsramme: Dager.
Blødning: Ingen av de inkluderte studiene spesifiserte om det forekom blødninger som var fatale eller intrakranielle.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Stoppe warfarin — Vitamin K	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Større blødning	Odds ratio 2.6 (CI 95% 0.8 - 9.8) Basert på data fra 923 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 1-3 mnd	**8** per 1000 — **21** per 1000 Forskjell: **13 flere** per 1000 (CI 95% 2 færre - 69 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Tromboemboli	Odds ratio 1.3 (CI 95% 0.3 - 6.6) Basert på data fra 864 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 1-3 mnd	**9** per 1000 — **12** per 1000 Forskjell: **3 flere** per 1000 (CI 95% 6 færre - 48 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Mortalitet	Odds ratio 1.3 (CI 95% 0.6 - 2.9) Basert på data fra 863 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 1-3 mnd	**29** per 1000 — **38** per 1000 Forskjell: **9 flere** per 1000 (CI 95% 12 færre - 51 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[168] Crowther MA et al. Oral vitamin K vs placebo to correct excessive anticoagulation in patients receiving warfarin: a randomized trial. Ann Intern Med. 2009;150(5):293-300.. Pubmed Tidsskrift

[169] Crowther MA et al. Treatment of warfarin-associated coagulopathy with oral vitamin K: a randomized controlled trial. Lancet. 2000;356:1551-1553.. Pubmed

[171] Ageno W et al. A randomized trial comparing 1 mg of oral vitamin K with no treatment in the management of warfarin-associated coagulopathy in patients with mechanical heart valves. J Am Coll Cardiol. 2005;46(4): 730- 742.. Pubmed Tidsskrift

Svært høy INR > 8,0 uten blødning

Svak Anbefaling

Vi foreslår at warfarin seponeres midlertidig og at det gis vitamin K 1-3 mg, helst peroralt, og å måle INR etter 24 og 48 timer.

Gjenoppta warfarinbehandling med lavere doser når INR er i terapeutisk område.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Det finnes ingen studier som sammenlikner ulike strategier for INR > 10 (eller 8). Studier som sammenlikner vitamin K med kun dosejustering av warfarin for INR 4,5-10 finner ingen forskjell i tromboembolisme eller blødning, men det er kanskje en tendens til økt blødningsfare hos de som får vitamin K.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Moderat for INR 4.5-10 basert på meta-analyse av fire randomiserte studier med upresise effekt-estimater for blødning, tromboembolisme og død.
Lav for INR >10 i fravær av randomiserte studier.

Verdier og preferanser

-

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

I Norge måler vi kun INR til 8. I den opprinnelige anbefalingen er høyeste INR-verdi 10. Håndtering av høye INR-verdier er godt beskrevet i "Warfarinbehandling i praksis" som ikke er evidensbasert, men som langt på vei stemmer med våre anbefalinger.

Pågående stor blødning ved warfarinbehandling

Svak Anbefaling

For pasienter med warfarinassosierte store blødninger, foreslår vi rask reversering av antikoagulasjon med protrombinkomplekskonsentrat (PCC) heller enn plasma.
Vi foreslår i tillegg 5-10 mg vitamin K injisert langsomt intravenøst heller enn reversering med koagulasjonsfaktorer alene.

Praktisk Info

Protrombinkomplekskonsentrat gis vanligvis i dosen 20-30 E/kg. Ved større menstruasjonsblødninger kan man vurdere tranexamsyre (Cyclokapron), ev hormonspiral.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

I studier gir protrombin kompleks raskere INR-reversering enn plasma. I de små studiene vi referer til varierer tid til signifikant INR-reduksjon med PCC fra 15 min til et par timer, og mer enn det dobbelte ved bruk av plasma.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Veldig lav. Totalt 4 studier har sammenliknet plasma med protrombinkompleks for reversering av warfarin-assosiert blødning, to case-serier og to RCTer. Størrelsen på studiene varierer fra 12 til 40 inkluderte pasienter. Alle studiene konkluderer med at protrombinkompleks gir raskere INR-reversering enn plasma. Tre case-serier med 4-13 pasienter undersøkte rekombinant faktor VIIa ved warfarin-assosiert blødning. Faktor VIIa ga redusert INR, noen til normale nivåer innen to timer, noen med varierende effekt.

Verdier og preferanser

-

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Protrombinkompleks består av de K-vitamin avhengige faktorene faktor II (protrombin), faktor VII, faktor IX og faktor X, som er nettopp de faktorene som warfarin hemmer. Protrombinkompleks gir dermed en rask, men kortvarig reversering av antikoagulasjonseffekten ved warfarin-assosiert blødning. I tillegg bør det også gis vitamin K for å oppnå en vedvarende reversering av warfarin-effekten. Rekombinant faktor VIIa anses ikke godt nok dokumentert til å anbefale ved warfarin-assosiert blødning. I akuttsituasjoner anbefaler vi vitamin K gitt i.v fordi dette gir raskere effekt enn vitamin K gitt p.o.

Pågående mindre blødning ved warfarinbehandling

Informasjon/Råd

Hopp over 1-3 doser; deretter ny INR kontroll. Vurder vitamin K 1-3 mg p.o. Fortsett når blødning har stoppet (vurder indikasjon).

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Studier finner en noe raskere nedgang av INR med K-vitamin, men etter 24 timer er det ingen forskjell. Fortsett når blødning har stoppet (vurdér indikasjon).

Pågående mindre blødning ved behandlig med nye perorale antikoagulantia

Informasjon/Råd

Hopp over 2-4 doser ved behandling med dabigatran og apixaban eller 1-2 doser ved behandling med rivaroksaban. Gjenoppta behandlingen når blødningen har stoppet (vurder indikasjon).

Pågående større blødning ved behandling med nye perorale antikoagulantia

Informasjon/Råd

Stopp behandlingen inntil blødningskilden er identifisert og behandlet.

Vurder PCC 30-50 E/kg (et alternativ ved behandling med dabigatran er aktivert PCC (aPCC) 50-80 E/kg dersom dette er tilgjengelig).

Ved **hjerneblødning** kan alternativt rekombinant aktivert faktor VII (NovoSeven) 90 µg/kg iv forsøkes, men dokumentasjon for effekt mangler.

Vurder indikasjonen, ev. annen antikoagulasjon eller redusert dose videre.

Ved feilaktig dosering (eksempel dobbel eller tredobbel dose)

Informasjon/Råd

Dabigatran/apixaban: Hopp over to doser. For dabigatran vurder i forhold til nyrefunksjonen.

Rivaroksaban: Hopp over en dose.

Ved forgiftning/villet overdose

Informasjon/Råd

Vurder aktivt kull (ved inntak < 2 timer siden). Rivaroksaban og apixaban har høy proteinbinding og det er ingen effekt av dialyse.

Det kan vurderes dialyse ved forgiftning med dabigatran, men det foreligger lite klinisk erfaring.

2.5 - Interaksjoner med dabigatran/rivaroksaban/apixaban: Praktiske råd fra Helsedirektoratet og Statens Legemiddelverk

Interaksjoner med andre legemidler

Informasjon/Råd

Samtidig bruk av platehemmer og NSAIDs gir økt blødningsfare.

Dabigatran: P-gp hemmere gir økt plasmakonsentrasjon og blødningsfare; bl.a. kinidin, ketokonazol , klaritromycin og HIV-midler. P-gp induktorer gir redusert plasmakonsentrasjon/effekt; bl.a. rifampicin, karbamazepin, fenytoin. Det er ingen interaksjon med CYP-hemmere.

Rivaroksaban/apixaban: CYP3A4 og P-gp hemmere gir økt plasmakonsentrasjon og blødningsfare; bl.a. amiodaron, verapamil, kinidin, ketokonazol, klaritromycin og HIV- midler. CYP3A4 og P-gp induktorer gir redusert plasmakonsentrasjon; bl.a. rifampicin, karbamazepin, fenytoin.

For mer utfyllende informasjon henvises det til preparatomtalen på Legemiddelverkets hjemmeside.

Interaksjoner med naturmidler

Informasjon/Råd

Det er trolig redusert effekt ved bruk av Johannesurt (Hypericum perforatum).

Interaksjoner med mat

Informasjon/Råd

Det er ingen kjente interaksjoner med dabigatran, apixaban og rivaroksaban.

2.6 - Praktisk etterlevelse av behandlingen og bivirkninger: Praktiske råd fra Helsedirektoratet og Statens Legemiddelverk

Dabigatran

Informasjon/Råd

- Skal tas morgen og kveld på omtrent samme tid hver dag.
- Kapslene kan tas med eller uten mat, skal svelges hele med vann og må ikke knuses, tygges eller tømmes ut i væske fordi kapseloverflate er viktig for absorpsjon i tarmen.
- Kapslene skal oppbevares i originalpakken fordi de er følsomme for fuktighet. Må derfor gis separat som tillegg til legemidler gitt i dosett/multidose. En spesialdesignet dosett til bruk for dabigatran finnes tilgjengelig og kan benyttes. Denne kan fås eller bestilles i apotek.

Glemt tablett: Antikoagulasjonseffekt inntrer raskt (1-3 timer) etter ny tablett. Uteglemt tablett tas dersom det er mer enn 6 timer til neste dose. Hvis det er kortere enn 6 timer til neste dose, hopper man over den uteglemte dosen.

Forsiktighetsregler dabigatran

Informasjon/Råd

Doseendring ved nedsatt nyrefunksjon.
Forsiktighet (vurder dosereduksjon) eller kontraindikasjon ved økt blødningstendens (f.eks. nedsatt leverfunksjon, anemi, trombocytopeni). Se pakningsvedlegg.

Rivaroksaban

Informasjon/Råd

- Tas en eller to ganger daglig, avhengig av indikasjon; bør tas på omtrent samme tid hver dag
- Svelges hele med vann. 15 mg og 20 mg tabl tas med mat. 2,5 mg og 10 mg tabl tas med eller uten mat.

Glemt tablett: Antikoagulasjonseffekt inntrer raskt (1-3 timer) etter ny tablett. Ved dosering én gang daglig tas uteglemt dose så snart pasienten husker det, men det må ikke tas mer enn én tablett på samme dag. Ved dosering to ganger daglig tas uteglemt dose så snart pasienten husker det, men det må ikke tas mer enn to 15 mg tabletter på samme dag.

Apixaban

Informasjon/Råd

- Skal tas morgen og kveld på omtrent samme tid hver dag.
- Svelges med vann med eller uten mat.

Glemt tablett: Antikoagulasjonseffekt inntrer raskt (1-3 timer) etter ny tablett. Dersom en dose blir glemt bør pasienten ta apixaban umiddelbart og fortsette behandlingen to ganger daglig som tidligere.

Forsiktighetsregler rivaroksaban og apixaban.

Informasjon/Råd

Doseendring ved nedsatt nyrefunksjon.

Forsiktighet (vurder dosereduksjon) eller kontraindikasjon ved økt blødningstendens (f.eks. nedsatt leverfunksjon, anemi, trombocytopeni). Se pakningsvedlegg.

Glemt dose warfarin

Informasjon/Råd

Uteglemt dose tas så snart pasienten husker det samme dag - flere uteglemte doser kompenseres over 1-3 dager.

3 - Perioperativ håndtering av antikoagulasjon

- Kapittelredaktør: Pål-Andre Holme, overlege, dr.med., avd. for blodsykdommer, OUS.
- Panelmedlemmer: Per Morten Sandset, Spesialist i hematologi, prof., forskningsleder, Klinikk for kreft, kirurgi og transplantasjon OUS. Harald Breivik, lege, avd. for akuttmedisin OUS. Tom Nilsen Hoel, overlege, dr.med., thoraxkirurgisk avd., OUS.
- Metoderedaktør: Per Olav Vandvik, konstituert overlege, dr.med., medisinsk avd. SIHF, divisjon Gjøvik. Forsker, Nasjonalt Kunnskapssenter for helsetjenesten. Førsteamanuensis, Institutt for helse og samfunn, DMF-UiO.

Interessekonflikter: Rapporteres kun for endrede, ekskluderte og nye anbefalinger. Strek indikerer ingen kon

Anbefaling AT9	Endring	Pål-Andre Holme	John Bjarne Hansen	Bjørn Bendz	Harald Breivik	Tom Nielsen Hoel	
2.1. In patients who require temporary interruption of a VKA before surgery, we recommend stopping VKAs approximately 5 days before surgery instead of stopping VKAs a shorter time before surgery (Grade 1C).							
2.2. In patients who require temporary interruption of a VKA before surgery, we recommend resuming VKAs approximately 12 to 24 h after surgery (evening of or next morning) and when there is adequate hemostasis instead of later resumption of VKAs (Grade 2C).	Presisert oppstart med dobbel vedlikeholdsdose	-	-	Primær finansiell interessekonflikt: Undervisningsforedrag for Nycomed, Astra Zeneca, Bristol Myers Squibb, Pfizer	-	-	int ko Ingelh Reme D Ext Ampl Sank
2.4. In patients with a mechanical heart valve, atrial fibrillation, or VTE at high risk for thromboembolism, we suggest bridging anticoagulation instead of no bridging during interruption of VKA therapy (Grade 2C).							
In patients with a mechanical heart valve, atrial fibrillation, or VTE at low risk for thromboembolism, we suggest no bridging instead of bridging anticoagulation during interruption of VKA therapy (Grade 2C).	Ekskludert	-	-	Primær finansiell interessekonflikt: Undervisningsforedrag for Nycomed, Astra Zeneca, Bristol Myers Squibb, Pfizer	-	-	int ko Ingelh Reme D Ext Ampl Sank

2.5. In patients who require a minor dental procedure, we suggest continuing VKAs with coadministration of an oral prohemostatic agent or stopping VKAs 2 to 3 days before the procedure instead of alternative strategies (Grade 2C).							
In patients who require minor dermatologic procedures and are receiving VKA therapy, we suggest continuing VKAs around the time of the procedure and optimizing local hemostasis instead of other strategies (Grade 2C)							
In patients who require cataract surgery and are receiving VKA therapy, we suggest continuing VKAs around the time of the surgery instead of other strategies (Grade 2C).							
3.4. In patients who are receiving acetylsalicylic acid (ASA) for the secondary prevention of cardiovascular disease and are having minor dental or dermatologic procedures or cataract surgery, we suggest continuing ASA around the time of the procedure instead of stopping ASA 7 to 10 days before the procedure (Grade 2C).							
3.5. In patients at moderate to high risk for cardiovascular events who are receiving ASA therapy and require noncardiac surgery, we suggest continuing ASA around the time of surgery instead of stopping ASA 7 to 10 days before surgery (Grade 2C).							
In patients at low risk for cardiovascular events who are receiving ASA therapy, we suggest stopping ASA 7 to 10 days before surgery instead of continuation of ASA (Grade 2C).							

3.6. In patients who are receiving ASA and require coronary artery bypass graft (CABG) surgery, we suggest continuing ASA around the time of surgery instead of stopping ASA 7 to 10 days before surgery (Grade 2C).							
In patients who are receiving dual antiplatelet drug therapy and require CABG surgery, we suggest continuing ASA around the time of surgery and stopping clopidogrel/ prasugrel 5 days before surgery instead of continuing dual antiplatelet therapy around the time of surgery (Grade 2C)	Lagt til ticagrelor og dipyridamol	-	-	Primær finansiell interessekonflikt: Undervisningsforedrag for Nycomed, Astra Zeneca, Bristol Myers Squibb, Pfizer	-	-	int ko Ingelh Reme D Ext Ampl Sank
3.7. In patients with a coronary stent who are receiving dual antiplatelet therapy and require surgery, we recommend deferring surgery for at least 6 weeks after placement of a bare-metal stent and for at least 6 months after placement of a drug-eluting stent instead of undertaking surgery within these time periods (Grade 1C).							
In patients who require surgery within 6 weeks of placement of a bare-metal stent or within 6 months of placement of a drug-eluting stent, we suggest continuing dual antiplatelet therapy around the time of surgery instead of stopping dual antiplatelet therapy 7 to 10 days before surgery (Grade 2C).							
4.2. In patients who are receiving bridging anti-coagulation with therapeutic-dose IV UFH, we suggest stopping UFH 4 to 6 h before surgery instead of closer to surgery (Grade 2C)							
4.3. In patients who are receiving bridging anti-coagulation with therapeutic-dose SC LMWH, we suggest administering the last							

preoperative dose of LMWH approximately 24 h before surgery instead of 12 h before surgery (Grade 2C)							
4.4. In patients who are receiving bridging anticoagulation with therapeutic-dose SC LMWH and are undergoing high-bleeding-risk surgery, we suggest resuming therapeutic-dose LMWH 48 to 72 h after surgery instead of resuming LMWH within 24 h after surgery (Grade 2C)							

Informasjon

Retningslinjepanel: Pål-Andre Holme, overlege, dr.med., avd. for blodsykdommer, OUS; Per Morten Sandset, spesialist i hematologi, prof., forskningsleder, Klinikk for kreft, kirurgi og transplantasjon OUS; Harald Breivik, lege, avd. for akuttmedisin OUS.;Tom Nilsen Hoel, overlege, dr.med., thoraxkirurgisk avd., OUS.

3.1 - Warfarin

Kirurgi med økt risiko for blødning *(klikk på anbefalingen for risikofaktorer - under praktisk informasjon)*

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler å stoppe warfarin senest 5 dager før kirurgi.

Praktisk Info

Blødningsrisiko: Å risikostratifisere inngrep etter blødningsrisiko er problematisk da dokumentasjonen stort sett er basert på kasusstudier. Prosedyrer som later til å ha høy blødningsrisiko ved samtidig perioperativ bruk av antikoagulantia inkluderer:

- Urologisk kirurgi
- Pacemakerimplantasjon
- Reseksjon av kolonpolypp
- Prosedyrer/inngrep på høyt vaskulariserte organer (nyre, lever, milt)
- Tarmreseksjon
- Større operasjoner med omfattende vevsskade (eks kreftkirurgi, større plastikkirurgiske rekonstruksjoner)
- Hjerte-, spinal- eller intrakraniell kirurgi.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper	Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Hos 100 pasienter som stopper warfarin 5 dager før kirurgi: 93 pasienter vil ha INR < 1.5 (dvs ingen økt blødningsfare).

Kvalitet på dokumentasjonen Lav

Lav. Dokumentasjonen er primært basert på små kohortestudier som ikke har vurdert pasientviktige utfall som større blødninger og tromboemboliske hendelser.

Verdier og preferanser Ingen betydelig variasjon forventet

Nær alle pasienter vil trolig godta en mulig økning i tromboserisiko for å unngå peri/postoperative blødninger. Kirurgen som er ansvarlig for inngrepet vil verdsette å unngå blødninger som kan gi store komplikasjoner med fare for liv og helse.

Ressursbruk og andre hensyn

Ikke vurdert.

Begrunnelse

Vår sterke anbefaling er først og fremst, i mangel av tilstrekkelig vitenskapelig dokumentasjon, basert på klinisk ekspertise og vårt inntrykk av at pasienter vil tolerere en marginal økning i tromboserisiko gitt de potensielt alvorlige komplikasjonene med større blødninger ved bruk av antikoagulasjon i nær tilknytning til inngrepet. Kirurger har erfart større blødninger med stor betydning for utfallet av kirurgien hos pasienter som er antikoagulert. Vurdering av blødningsfare ved ulike typer inngrep gjøres best av kirurgen som skal utføre inngrepet og vil inkludere klinisk skjønn samt bruk av erkjente risikofaktorer som vist under praktiske råd.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Warfarinbruk perioperativt
Intervensjon: Stopp >5 dager preoperativt
Komparator: Stopp < 5 dager preoperativt

Sammendrag

Bibliografi: Friedland S, Soetikno R, Friedland S, et al. Colonoscopy with polypectomy in anticoagulated patients. Gastrointest Endosc. 2006;64(1):98-100.

Systematiske feil: Pasientserie uten kontroll, ingen informasjon om justering, blinding eller loss to follow up.
Kun 21 pasienter.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Stopp < 5 dager preoperativt	Stopp >5 dager preoperativt	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Større blødning (3-8 uker)	Basert på data fra 21 pasienter i 1			**Lav** Risiko for systematiske feil og upresise estimater	

	pasientserie uten kontrollgruppe, ingen blødninger observert studier.			

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[21] Friedland S et al. Colonoscopy with polypectomy in anticoagulated Patients. Gastrointest Endosc. 2006; 64 (1) :98-100.. Pubmed Tidsskrift

Ved midlertidig stopp av warfarin i forbindelse med kirurgi

Svak Anbefaling

Etter gjennomført inngrep foreslår vi rask oppstart (12-24 timer) med dobbel vedlkeholdsdose operasjonskvelden, deretter pasientens habituelle dose.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Blødningsrisiko ansees som lav med dette regimet som vil gi INR i terapeutisk område etter i gjennomsnitt 5 dager (+/- 1 dag).

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Lav. Dokumentasjonen er basert på flere kohortestudier som viser lav risiko for blødninger ved rask oppstart av antikoagulasjon etter kirurgi. Ingen studier har vurdert risiko for trombose i denne perioden, men det er god indirekte dokumentasjon for at kortvarig opphold i antikoagulasjon gir svært liten økning i trombose.

Verdier og preferanser

Ingen betydelig variasjon forventet

De fleste pasienter vil trolig ønske rask oppstart av antikoagulasjon for å unngå unødvendig høy risiko for trombose da faren for postoperative blødninger ansees å være liten.

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Vår svake anbefaling for rask oppstart av antikoagulasjon for å unngå unødvendig høy risiko for trombose er vurdert opp mot risikoen for postoperative blødninger som ansees å være liten. Oppstart av warfarin bør ved blødningskomplikasjoner utsettes til noe senere i forløpet.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Warfarinbruk perioperativt
Intervensjon: Stopp >5 dager preoperativt
Komparator: Stopp < 5 dager preoperativt

Sammendrag

Bibliografi: Friedland S, Soetikno R, Friedland S, et al. Colonoscopy with polypectomy in anticoagulated patients. Gastrointest Endosc. 2006;64(1):98-100.

Systematiske feil: Pasientserie uten kontroll, ingen informasjon om justering, blinding eller loss to follow up.
Kun 21 pasienter.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Stopp < 5 dager preoperativt	 Stopp >5 dager preoperativt	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Større blødning (3-8 uker)	Basert på data fra 21 pasienter i 1 pasientserie uten kontrollgruppe, ingen blødninger observert studier.			**Lav** Risiko for systematiske feil og upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[21] Friedland S et al. Colonoscopy with polypectomy in anticoagulated Patients. Gastrointest Endosc. 2006; 64 (1) :98-100..
Pubmed Tidsskrift

Pasienter med mekanisk hjerteventil, atrieflimmer eller tidligere DVT/lungeemboli

Svak Anbefaling

Ved *høy* tromboserisiko foreslår vi overgangsbruk med lavmolekylært heparin (LMWH).

Ved *lav* tromboserisiko foreslår vi å avstå fra overgangsbruk med lavmolekylært heparin (LMWH).

For pasienter med moderat tromboserisiko (se praktisk informasjon) bør det i større grad gjøres individuelle vurderinger basert på type kirurgi, forventet risiko for trombose og blødninger.

Praktisk Info

Det foreslås at det gis terapeutisk dose sc. lavmolekylært heparin: s.c dalteparin 100 IE/kg x 2, enoxaparin 1mg/kg x 2, tinzaparin 175 IE/kg x 1 så lenge INR er utenfor terapeutisk område. Redusert dose gis til eldre og ved nyresvikt. Marevan gjenoppstartes om kvelden operasjonsdagen, første dose er dobbelt av habitual dosering.

Se tabell under for hjelp til vurdering av risiko for arteriell tromboemboli. Høy risiko tilsvarer årlig risiko på > 10%, moderat 5-10%, lav < 10%, dette uten blodfortynnende behandling. Risikostratifiseringen er ikke validert pga svært mangelfulle data på risiko for tromboembolisk hendelse perioperativt uten behandling. I tillegg til vurdering av pasientspesifikke risikofaktorer bør det tas hensyn til prosedyrespesifikke faktorer. Vedrørende dosering må det b.la. tas hensyn til nyrefunksjon og det vises forøvrig til kapittelet om praktisk gjennomføring av antikoagulasjon - seksjon på lavmolekylært og ufraksjonert heparin.

PERIOPERATIV TROMBOSERISIKO

Risiko	Mekanisk hjerteventil	Atrieflimmer	Venøs tromboemboli (VT)
Høy	Mitralklaff, "caged-ball" eller "tilting disc" aortaklaff. Slag eller TIA < 6 mnd	CHADS2-skår > 5 Slag eller TIA < 3 mnd Reumatisk klaffesykdom	Nylig VT < 3 mnd Trombofili (noen typer anses kun gi moderat risiko)
Moderat	Kunstig aortaklaff og minimum en av følgende tilleggsfaktorer: Atrieflimmer, tidligere slag/TIA, hypertensjon, diabetes, hjertesvikt, alder > 75 år	CHADS2-skår 3-4	VT siste 3-12 mnd Residiverende VT Aktiv malignitet; behandlet siste 6 m eller palliativ fase
Lav	Kunstig aortaklaff uten øvrige risikofaktorer	CHADS2-skår 0-2, men forutsatt ikke tidligere slag/TIA	VT > 12 mnd og ingen andre risikofaktorer

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Ved overgangsbruk med LMWH hos en høyrisikopopulasjon sees lav forekomst av tromboembolisk sykdom (1-2%) og tilnærmet uendret blødningsrisiko. Det finnes ingen data på risiko uten overgangsbruk hos denne populasjonen.

Blant pasienter med lav til moderat tromboserisiko er risiko for trombose og større blødninger første måned postoperativt estimert til å være svært lav (1%), uavhengig av overgangsbruk med LMVH.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Lav. Dokumentasjonen er basert på en observasjonsstudie med 1262 pasienter som fikk perioperativ LMVH, fulgt over en måned.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Se praktisk info.

Ressursbruk og andre hensyn

Ingen vesentlige problemer med anbefalt alternativ

Lave kostnader

Begrunnelse

Vår svake anbefaling for å avstå fra overgangsbruk med LMVH for pasienter med lav til moderat risiko for trombose baserer seg på forventet større risiko for blødninger enn forebygging av trombose. Vi bemerker at risikoskjemaet er veiledende og individuelle vurderinger i forhold til pasient- og prosedyrespesifikke risikofaktorer må gjøres. For eksempel: Enkelte pasienter med moderat risiko for arteriell tromboemboli som skal gjennomgå et inngrep med lav blødningsirisiko ville kanskje valgt å bruke lavmolekylært heparin gitt at de var informert om fordeler og ulemper.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Pasienter med lav tromboserisiko
Intervensjon: "Bridging" med UFH/LMWH
Komparator: Ingen "bridging"

Sammendrag

Bibliografi: Pengo V, Cucchini U, Denas G, et al; Italian Federation of Centers for the Diagnosis of Thrombosis and Management of Antithrombotic Therapies (FCSA). Standardized low-molecular weight heparin bridging regimen in outpatients on oral anticoagulants undergoing invasive procedure or surgery: an inception cohort management study. Circulation. 2009;119(22):2920-2927.

Hos pasienter med lav risiko ble det ikke observert noen tromboemboliske hendelser blant 967 pasienter. Det ble videre observert totalt 7 større blødninger (0,7%). Det er ikke relevant å beregne relative eller absolutte effektestimater.

Lav kvalitet på dokumentasjonen: Kvaliteten på dokumentasjonen er nedgradert grunnet manglende blinding, ingen opplysninger om justering for ulike variabler og få antall hendelser.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen "bridging"	 "Bridging" med UFH/ LMWH	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Tromboemboli	Basert på data fra 967		**0** per 1000	**Lav**	

	pasienter i 1 observasjonsstudie studier. Oppfølgingstid 4 uker		Risiko for systematiske feil og upresise estimater	
Større blødning	Basert på data fra 967 pasienter i 1 observasjonsstudie studier. Oppfølgingstid 4 uker	**7** per 1000	**Lav** Risiko for systematiske feil og upresise estimater	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[22] Pengo V et al. Standardized low-molecular weight heparin bridging regimen in outpatients on oral anticoagulants undergoing invasive procedure or surgery: an inception cohort management study. Circulation. 2009: 119 (22) :2920-2927.. Pubmed Tidsskrift

Mindre inngrep, kataraktkirurgi, tanntrekking

Svak Anbefaling

Vi foreslår å kontinuere warfarin (med INR i terapeutisk område, maks 2,5 under inngrepet) og optimalisere lokal hemostase.

Praktisk Info

Elektrokonvulsiv behandling (ECT): Slike inngrep kan utføres ved INR= 1,8-2,5 i fravær av klinisk blødning/ blødningstendens.
Tannekstraksjon: Utføres ved INR < 3,0. Lokalbehandling med ufortynnet injeksjonsløsning av Cyklokapron som munnskylling x 4 i 2-3 dager etter inngrepet og Cyklokapron-fuktet bitetampong ved tanntrekning gir god hemostase.
NB Spinalpunksjon: For å utføre spinalanestesi med INR over 1.8 skal det være en særdeles sterk indikasjon for spinalanestesi og det er nærmest kontraindikasjon for generell anestesi. Faren for intraspinal blødning og permanent paraplegi er da stor.

Mindre kirurgiske inngrep:

- Skopi med biopsi
- Arteriepunksjon
- Sentralt venekateter
- Større tanninngrep
- Akupunktur
- Pleuratapping
- Tatovering
- Elektromyografi (EMG)
- Prostatabiopsi
- Leverbiopsi

- Hudbiopsi
- Fjerning av nevus og lignende
- Angiografi
- Botulinuminjeksjoner
- Øyelokksoperasjoner
- Hudtransplantasjon

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Tannekstraksjon: <5% mindre blødninger er sett ved kontinuert warfarin når dette kombineres med lokalbehandling med traneksamsyre (Cyklokapron).
Hudinngrep: Ved mindre hudinngrep øker risikoen for moderat blødning fra 13 til 63/1000 pasienter om man ikke seponerer warfarin 5 dager forut for inngrepet.
Kataraktkirurgi: Økt blødningsrisiko til rundt 10% ved å kontinuere warfarin, men tilnærmet alle observerte blødninger var selvbegrensende og affiserte ikke pasientens syn. Retrobulbært hematom med risiko for synstap forekommer i 1/100 prosedyrer uavhengig av om pasienten behandles med warfarin.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Lav kvalitet. Anbefalingen baseres på en rekke mindre randomiserte studier og prospektive kohortestudier (tannekstraksjon, rotfylling) som er utfordrende å sammenligne da de har vurdert ulike behandlingsstrategier. Ved hudinngrep er det funnet en rekke prospektive studier, men med lavt antall hendelser.

Verdier og preferanser

Se praktiske råd.

Ressursbruk og andre hensyn

Ikke vurdert.

Begrunnelse

Da disse prosedyrene generelt er forbundet med relativt lite eller selvbegrensende blødning som kan kontrolleres med lokal hemostase anses det trygt å kontinuere warfarin, selv om dette gir økt risiko for mindre og moderate blødninger. Om det forventes mer omfattende inngrep med samtidig økt risiko for blødning kan det vurderes å stoppe warfarin 2-3 dager forut for inngrepet.

Problemstilling/ PICO

Populasjon:	Tannprosedyre
Intervensjon:	Warfarin + lokal hemostatisk medikament
Komparator:	Stopp warfarin 2-3 dager preoperativt

Sammendrag

Bibliografi: Borea G, Montebugnoli L, Capuzzi P, Magelli C. Tranexamic acid as a mouthwash in anticoagulant-treated patients undergoing oral surgery. An alternative method to discontinuing anticoagulant therapy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol.

1993;75(1):29-31.
Evans IL, Sayers MS, Gibbons AJ, Price G, Snooks H, Sugar AW. Can warfarin be continued during dental extraction? Results of a randomized controlled trial. Br J Oral Maxillofac Surg. 2002;40(3):248-252.
Sacco R, Sacco M, Carpenedo M, Moia M. Oral surgery in patients on oral anticoagulant therapy: a randomized comparison of different INR targets. J Thromb Haemost. 2006;4(3):688-689.
Se ellers tabell S4-7 i original CHEST-publikasjon for oversikt over observasjonsstudier.

Lav kvalitet på dokumentasjonen: Kvaliteten på dokumentasjonen er nedgradert grunnet manglende blinding, få inkluderte pasienter, få hendelser med vide konfidensintervaller.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Stopp warfarin 2-3 dager preoperativt	 Warfarin + lokal hemostatisk medikament	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Tromboemboli	Basert på data fra 270 pasienter i 3 studier.	**0** per 1000	**0** per 1000 Forskjell: **0 færre** per 1000	**Lav** Risiko for systematiske feil og upresise estimater	
Større blødning	Basert på data fra 270 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 1-8 dager	**0** per 1000	**0** per 1000 Forskjell: **0 færre** per 1000	**Lav** Risiko for systematiske feil og upresise estimater	
Moderat blødning	Odds ratio 0.68 (CI 95% 0.29 - 1.53) Basert på data fra 270 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 1-8 dager	**91** per 1000	**62** per 1000 Forskjell: **29 færre** per 1000 (CI 95% 65 færre - 48 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og upresise estimater	
Mindre blødning	Relativ risiko 1.76 (CI 95% 0.78 - 3.96) Basert på data fra 139 pasienter i 2 studier. Oppfølgingstid 1-8 dager	**104** per 1000	**183** per 1000 Forskjell: **79 flere** per 1000 (CI 95% 13 færre - 308 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[23] Borea G et al. Tranexamic acid as a mouthwash in anticoagulant-treated Patients undergoing oral surgery. An alternative method to discontinuing anticoagulant therapy. Oral Surg Oral Pathol Oral With. 1993; 75 (1) :29-31.. Pubmed

[24] Evans IL et al. Can warfarin be continued during dental extraction? Results of a randomized controlled trial. Br J Oral Maxillofac Surg. 2002; 40 (3) :248-252.. Pubmed Tidsskrift

[25] Sacco R et al. Oral Surgery in Patients on oral anticoagulant therapy: a randomized comparison of different INR targets. J Thromb Haemostas. 2006, 4 (3) :688-689.. Pubmed Tidsskrift

3.2 - Acetylsalisylsyre/ASA

Mindre kirurgiske inngrep og kataraktoperasjon

Svak Anbefaling

Vi foreslår å kontinuere ASA fremfor å stoppe behandling i 7-10 dager før prosedyren.

Praktisk Info

Mindre kirurgiske inngrep:

- Skopi med biopsi
- Arteriepunksjoner
- Sentralt venekateter
- Spinalpunksjon
- Akupunktur
- Pleuratapping
- Tatovering
- Elektromyografi (EMG)
- Prostatabiopsi
- Leverbiopsi
- Hudbiopsi, fjerning av nevus og lignende
- Angiografi
- Botulinuminjeksjoner
- Elektrokonvulsiv behandling (ECT)

Det foreligger usikkerhet rundt risiko for økt antall mindre blødninger, men det er rimelig at det tas ekstra hensyn med å besørge adekvat hemostase.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

ASA gir irreversibel hemming av trombocyttene og det tar 7-10 dager før behandlingseffekten går ut. Det er ikke vist sikkert økt blødningsfare ved pågående bruk av ASA, og risiko for alvorlig blødning er lav (<1%) ved mindre kirurgiske inngrep. Det er høyst usikkert om midlertidig stopp i behandlingen øker faren for kardiovaskulære hendelser.

Kvalitet på dokumentasjonen Lav

Anbefalingen er basert på flere små kohortestudier og randomiserte studier av lav kvalitet.

Verdier og preferanser Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

De fleste antas akseptere en sannsynlig lett økt risiko for mindre blødninger vurdert opp mot en mulig økt risiko for kardiovaskulære hendelser.

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Ikke-kardial kirurgi

Svak Anbefaling

Hos pasienter med moderat til høy kardiovaskulær risiko foreslår vi å kontinuere ASA.
Hos pasienter med lav kardiovaskulær risiko foreslår vi å stoppe ASA 7-10 dager forut for kirurgi.

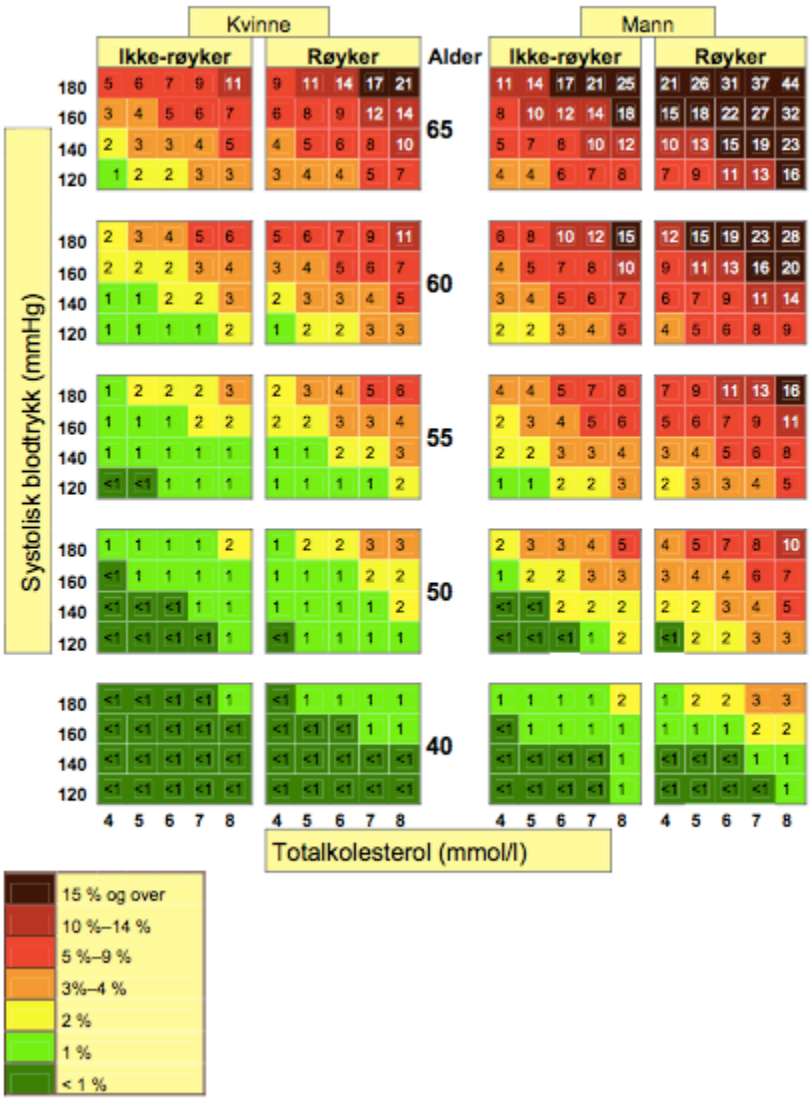
Praktisk Info

Moderat og høyrisiko populasjon. Se ellers under for NORRISK-skåren:

- Iskemisk hjertesykdom
- Hjertesvikt
- Diabetes mellitus
- Nyresvikt
- Cerebrovaskulær sykdom

Ved visse typer kirurgi som er forbundet med økt risiko for perioperative kardiovaskulære hendelser (eks carotis endarterektomi eller perifer bypass) kan det være nytte av perioperativ behandling med ASA. Det er vist økt blødningsrisiko ved intrakraniell og prostatakirurgi og samtidig ASA-bruk. Ved kirurgi med høy blødningsrisiko bør fortsatt ASA-bruk således vurderes ekstra nøye. Få studier har vurdert perioperativ bruk av klopidogrel. Det finnes dog noen retrospektive kohortestudier som har vist at klopidogrel kan gi en ytterligere økning på 33% i blødningsrisiko sammenlignet med ASA.

Risikotabell: 10-årsrisiko for kardiovaskulær død i %



?

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Vaskulær død: Ingen signifikant effekt.
Hjerteinfarkt hos moderat og høyrisiko pasienter: 65 færre pr 1000.
Blødninger som krever transfusjoner: 6 flere pr 1000.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Lav. Basert på flere randomiserte studier som viste upresise estimater for alle utfall unntatt hjerteinfarkt.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Pasienter med høyere risiko vil sannsynligvis fortrekke å kontinuere ASA gitt stor effekt på hjerteinfarkter og muligens kun en liten økt blødningstendens.

Ressursbruk og andre hensyn

Ingen vesentlige problemer med anbefalt alternativ

Lave.

Begrunnelse

Anbefalingen er til stor grad basert på indirekte data fra en stor randomisert-kontrollert studie på hofteprotesepasienter behandlet med ASA som tromboembolisk profylakse. Denne viste ikke fordelaktige resultater for hjerteinfarkt og død. Derimot har en mindre studie på pasienter med høy risiko for kardiovaskulære hendelser vist betydelig reduksjon i antall hjerteinfarkter. Noe økt blødningsrisiko er å forvente, men denne synes relativt liten og risikoen for hjerteinfarkt anses veie betydelig tyngre.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Elektiv, ikke-kardial kirurgi hos pasienter med lav kardiovaskulær risiko
Intervensjon: Kontinuere platehemmer
Komparator: Stoppe platehemmer 7-10 dager preoperativt

Sammendrag

Bibliografi: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) Trial Collaborative Group. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. Lancet. 2000;355(9212):1295-1302.
Tytgat SH, Laman DM, Rijken AM, et al. Emboli rate during and early after carotid endarterectomy after a single preoperative dose of 120 mg acetylsalicylic acid—a prospective double-blind placebo controlled randomised trial. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2005;29(2):156-161.
Oscarsson A, Gupta A, Fredrikson M, et al. To continue or discontinue aspirin in the perioperative period: a randomized, controlled clinical trial. Br J Anaesth. 2010;104(3):305-312.
McCollum C, Alexander C, Kenchington G, Franks PJ, Greenhalgh R. Antiplatelet drugs in femoropopliteal vein bypasses: a multicenter trial. J Vasc Surg. 1991;13(1):150-161.
Lindblad B, Persson NH, Takolander R, Bergqvist D. Does low-dose acetylsalicylic acid prevent stroke after carotid surgery? A double-blind, placebo-controlled randomized trial. Stroke. 1993;24(8):1125-1128.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Stoppe platehemmer 7-10 dager preoperativt	 Kontinuere platehemmer	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Vaskulær mortalitet	Relativ risiko 0.93 (CI 95% 0.78 - 1.11) Basert på data fra 13.356 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1mnd	**38** per 1000	**35** per 1000 Forskjell: **3 færre** per 1000 (CI 95% 8 færre - 4 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Hjerteinfarkt	Relativ risiko 1.33 (CI 95% 0.99 - 1.77) Basert på data fra 13.409 pasienter i 2 studier. Oppfølgingstid 1 mnd	**12** per 1000 **16** per 1000 Forskjell: **4 flere** per 1000 (CI 95% 0 færre - 9 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Slag	Relativ risiko 1.11 (CI 95% 0.75 - 1.62) Basert på data fra 13.356 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1mnd	**7** per 1000 **8** per 1000 Forskjell: **1 flere** per 1000 (CI 95% 2 færre - 5 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Lungeemboli	Relativ risiko 0.74 (CI 95% 0.45 - 1.21) Basert på data fra 13.356 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1mnd	**6** per 1000 **4** per 1000 Forskjell: **0 færre** per 1000 (CI 95% 3 færre - 1 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Transfusjonskrevende blødning	Relativ risiko 1.24 (CI 95% 1.01 - 1.53) Basert på data fra 13.356 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1mnd	**24** per 1000 **29** per 1000 Forskjell: **6 flere** per 1000 (CI 95% 0 flere - 12 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[149] Pulmonary Embolism Prevention (PEP) Trial Collaborative Group. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. Lancet. 2000; 355 (9212) :1295-1302.. Pubmed

[150] Tytgat SH et al. Embolism rate during and early after carotid endarterectomy after a single preoperative dose of 120 mg acetylsalicylic acid-a prospective double-blind placebo-controlled randomized trial. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2005, 29 (2):156-161.. Pubmed Tidsskrift

[151] Oscarsson A et al. To continue or discontinue aspirin in the peri-operative period: a randomized, controlled clinical trial. Br J Anaesth. 2010: 104 (3) :305- 312.. Pubmed Tidsskrift

[152] McCollum C et al. Antiplatelet drugs in femoropopliteal vein bypassed: a multicenter trial. J Vasc Surg. 1991 13 (1) :150-161.. Pubmed Tidsskrift

[153] Lindblad B et al. Does low-dose acetylsalicylic acid preventable stroke after carotid surgery? A double-blind, placebo-controlled randomized trial. Stroke. 1993; 24 (8):1125-1128.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Elektiv, ikke-kardial kirurgi hos pasienter med moderat-høy kardiovaskulær risiko
Intervensjon: Kontinuere platehemmer
Komparator: Stoppe platehemmer 7-10 dager preoperativt

Sammendrag

Bibliografi: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) Trial Collaborative Group. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. Lancet. 2000;355(9212):1295-1302.
Tytgat SH, Laman DM, Rijken AM, et al. Emboli rate during and early after carotid endarterectomy after a single preoperative dose of 120 mg acetylsalicylic acid—a prospective double-blind placebo controlled randomised trial. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2005;29(2):156-161.
Oscarsson A, Gupta A, Fredrikson M, et al. To continue or discontinue aspirin in the perioperative period: a randomized, controlled clinical trial. Br J Anaesth. 2010;104(3):305-312.
McCollum C, Alexander C, Kenchington G, Franks PJ, Greenhalgh R. Antiplatelet drugs in femoropopliteal vein bypasses: a multicenter trial. J Vasc Surg. 1991;13(1):150-161.
Lindblad B, Persson NH, Takolander R, Bergqvist D. Does low-dose acetylsalicylic acid prevent stroke after carotid surgery? A double-blind, placebo-controlled randomized trial. Stroke. 1993;24(8):1125-1128.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Stoppe platehemmer 7-10 dager preoperativt	Kontinuere platehemmer	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Vaskulær mortalitet	Relativ risiko 0.93 (CI 95% 0.78 - 1.11) Basert på data fra 13.356 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1mnd	**38** per 1000	**35** per 1000 Forskjell: **3 færre** per 1000 (CI 95% 8 færre - 4 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Hjerteinfarkt	Relativ risiko 0.45 (CI 95% 0.27 - 0.74) Basert på data fra 769 pasienter i 2 studier. Oppfølgingstid 1 mnd	**118** per 1000	**53** per 1000 Forskjell: **65 færre** per 1000 (CI 95% 86 færre - 31 færre)	**Moderat** Upresise estimater	
Slag	Relativ risiko 1.11 (CI 95% 0.75 - 1.62) Basert på data fra 1,098 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 1-36mnd	**7** per 1000	**8** per 1000 Forskjell: **1 flere** per 1000 (CI 95% 2 færre - 5 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Lungeemboli	Relativ risiko 0.74 (CI 95% 0.45 - 1.21) Basert på data fra 13.356 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1mnd	**6** per 1000 **4** per 1000 Forskjell: **0 færre** per 1000 (CI 95% 3 færre - 1 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Transfusjonskrevende blødning	Relativ risiko 1.24 (CI 95% 1.01 - 1.53) Basert på data fra 13.356 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1mnd	**24** per 1000 **29** per 1000 Forskjell: **6 flere** per 1000 (CI 95% 0 flere - 12 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[149] Pulmonary Embolism Prevention (PEP) Trial Collaborative Group. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. Lancet. 2000; 355 (9212) :1295-1302.. Pubmed

[150] Tytgat SH et al. Embolism rate during and early after carotid endarterectomy after a single preoperative dose of 120 mg acetylsalicylic acid-a prospective double-blind placebo-controlled randomized trial. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2005, 29 (2):156-161.. Pubmed Tidsskrift

[151] Oscarsson A et al. To continue or discontinue aspirin in the peri-operative period: a randomized, controlled clinical trial. Br J Anaesth. 2010: 104 (3) :305- 312.. Pubmed Tidsskrift

[152] McCollum C et al. Antiplatelet drugs in femoropopliteal vein bypassed: a multicenter trial. J Vasc Surg. 1991 13 (1) :150-161.. Pubmed Tidsskrift

[153] Lindblad B et al. Does low-dose acetylsalicylic acid preventable stroke after carotid surgery? A double-blind, placebo-controlled randomized trial. Stroke. 1993; 24 (8):1125-1128.. Pubmed Tidsskrift

Bypasskirurgi

Svak Anbefaling

Vi foreslår å kontinuere ASA fremfor å stoppe dette 7-10 dager før kirurgi.
Hos pasienter som benytter dobbel platehemming foreslår vi å kontinuere ASA og stoppe klopidorel/prasugrel 5 dager før kirurgi og ticagrelor/dipyridamol 2 dager før kirurgi.

Praktisk Info

Ved akutt bypasskirurgi der dobbel platehemming ikke kan seponeres 5 dager forut for operasjon kan det vurderes følgende strategi for å redusere risikoen for blødning: administering av preoperativ trombocyttkonsentrat og/eller antifibrinolytisk agens som eks transeksamsyre (Cyklocapron). Aprotinin bør unngås da dette gir økt risiko for trombotiske hendelser.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Kontinuert bruk av ASA reduserer totalmortalitet. Det er sett økt fare for postoperative blødninger, men uten samtidig økt risiko for reoperasjon. Dobbel platehemming med klopidogrel og ASA har vist å gi en 50% økning i antall større blødninger og 70% økt andel som krever transfusjoner, men denne økte blødningsrisikoen minimeres om klopidogrel seponeres senest 5 dager preoperativt. I TRITON-studien var det ved bruk av ASA+klopidogrel 32/1000 større bypass-relaterte blødninger. Dette økte til 134/1000 med prasugrel + ASA.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Lav. Basert på flere større kohortestudier. Ved dobbel platehemming er det gjort subgruppeanalyser fra flere større randomiserte studier.

Verdier og preferanser

-

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Det er viktig å minimere perioperativ blødning da eksempelvis mediastinal blødning med tamponadeutvikling er en potensielt alvorlig komplikasjon. Selv om perioperativ bruk av ASA har vist å øke postoperative blødninger er det ikke vist økt risiko for blødninger som krever reoperasjon. I tilegg er det vist redusert mortalitet ved fortsatt bruk av platehemmer. Det er dog forbundet endel usikkerhet rundt de relative effektene slik at for endel pasienter, spesielt de med stabil koronarsykdom kan være bedre å midlertidig stoppe ASA perioperativt.

Dobbel platehemming og stent

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler å utsette kirurgi til minst 6 uker etter innsatt koronar metallstent og til minst 6 mnd. etter innsatt medikamentavgivende stent.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Indirekte data fra observasjonsstudier som har vurdert effekter utenom den perioperative perioden tyder på at prematur seponering av dobbel platehemming (6 uker for metallstent, 3-6 mnd for medikamentavgivende stent) øker risikoen for stenttrombose, med postoperative insidenser rundt 2-5%. Utilstrekkelig data finnes på risikoen for blødning ved ikke-kardial kirurgi. Det finnes lite data på

nytteeffekten av overgangsbehandling (bridging) med andre antitrombotiske medikamenter med kort halveringstid eller ikke-permanent platehemming.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Lav. Det er ingen randomiserte studier som har vurdert ulike perioperative strategier. Anbefalingen er således basert på flere observasjonsstudier der det ofte ikke er rapport utfall klassifisert i henhold til hvilke medikamenter pasienten kontinuerte eller ikke.

Verdier og preferanser

-

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Det finnes mangelfulle data på beste strategi for denne pasientpopulasjonen. Konsekvensene av stenttrombose er potensielt svært alvorlige, der det i observasjonsstudier er vist mortalitet >50%. Er det behov for kirurgi kort tid etter implantering av koronarstent er det derfor foreslått at dobbel platehemming kontinueres. Da det kun finnes noen få case-studier på effekten av bridging kan dette på nåværende tidspunkt ikke anbefales. Pasient- og prosedyrespesifikke risikofaktorer for blødning må tas hensyn til.

Svak Anbefaling

Hos pasienter som må gjennomgå kirurgi tidligere enn dette foreslår vi å kontinuere dobbel platehemming fremfor å stoppe dette 7-10 dager før kirurgi.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Indirekte data fra observasjonsstudier som har vurdert effekter utenom den perioperative perioden tyder på at prematur seponering av dobbel platehemming (6 uker for metallstent, 3-6 mnd for medikamentavgivende stent) øker risikoen for stenttrombose, med postoperative insidenser rundt 2-5%. Utilstrekkelig data finnes på risikoen for blødning ved ikke-kardial kirurgi. Det finnes lite data på nytteeffekten av overgangsbehandling (bridging) med andre antitrombotiske medikamenter med kort halveringstid eller ikke-permanent platehemming.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Lav. Det er ingen randomiserte studier som har vurdert ulike perioperative strategier. Anbefalingen er således basert på flere observasjonsstudier der det ofte ikke er rapport utfall klassifisert i henhold til hvilke medikamenter pasienten kontinuerte eller ikke.

Verdier og preferanser

-

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Det finnes mangelfulle data på beste strategi for denne pasientpopulasjonen. Konsekvensene av stenttrombose er potensielt svært alvorlige, der det i observasjonsstudier er vist mortalitet >50%. Er det behov for kirurgi kort tid etter implantering av koronarstent er det derfor foreslått at dobbel platehemming kontinueres. Da det kun finnes noen få case-studier på effekten av bridging kan dette på nåværende tidspunkt ikke anbefales. Pasient- og prosedyrespesifikke risikofaktorer for blødning må tas hensyn til.

3.3 - Lavmolekylært og ufraksjonert heparin

I.v ufraksjonert heparin (UFH)

Svak Anbefaling

Vi foreslår å stoppe iv. UFH-infusjon 4-6 timer forut for kirurgi fremfor senere hos pasienter som får dette som overgangsantikoagulasjonsbehandling.

Praktisk Info

APTT 1,5-2 x utgangsverdi, T1/2 : 90 min. UFH kan være spesielt nyttig hos pasienter med alvorlig nyresvikt, inkl dialyse, der LMWH bør unngås. Postoperativt bør UFH gjenopptas uten bolusdose.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

-

Kvalitet på dokumentasjonen Lav

Lav. Ingen studier finnes på optimalt tidspunkt for seponering av UFH.

Verdier og preferanser

-

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Det er svært sparsomt med dokumentasjon til å understøtte en anbefaling for optimalt tidspunkt for seponering av antikoagulantia preoperativt. Dette fordrer individuelle vurderinger basert på pasient- og prosedyrespesifikke risikofaktorer for både blødning og tromboserisiko.

Lavmolekylært heparin (LMWH)

Svak Anbefaling

Vi foreslår å gi siste terapeutiske dose med s.c. lavmolekylært heparin ca 24 timer fremfor 12 timer før kirurgi.

Praktisk Info

Terapeutisk dose: sc. enoxaparin 1 mg/kg x 2 eller 1,5 mg/kg x 1. Dalteparin 100 IE/kg x 2 eller 200 IE/kg x 1.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Observasjonsstudier viser ingen blødningsforskjell mellom administrering av siste dose 12 eller 24 timer forut for kirurgi. Studier som derimot har brukt en surrogatmarkør (nivå av faktor Xa) har vist at om siste dose gis 12 timer preoperativit har en betydelig andel pasienter fremdeles en antikoagulerende effekt ved operasjonstidspunktet.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Lav.

Verdier og preferanser

-

Ressursbruk og andre hensyn

Ikke vurdert.

Kirurgi med normal blødningsrisiko *(klikk på anbefalingen for risikofaktorer - under praktisk informasjon)*

Svak Anbefaling

Vi foreslår å gjeninnsette terapeutisk dose s.c. lavmolekylært heparin 24 timer etter kirurgi fremfor senere.

Praktisk Info

Terapeutisk dose: s.c enoxaparin 1 mg/kg x 2 el 1,5 mg/kg x 1. Dalteparin 100 IE/kg x 2 el 200 IE/kg x 1. Warfarin kan gjenopptas med dobbel dosering første dagen, deretter pasientens habituelle dosering.

Blødningsrisiko: Å risikostratifisere inngrep etter blødningsrisiko er problematisk da evidensen stort sett er basert på kasusstudier. Prosedyrer som later til å ha høy blødningsrisiko ved samtidig perioperativ bruk av antikoagulantia inkluderer:

- Urologisk kirurgi
- Pacemakerimplantasjon
- Reseksjon av kolonpolypp
- Prosedyrer/inngrep på høyt-vaskulariserte organer (nyre, lever, milt)
- Tarmreseksjon
- Større operasjoner med omfattende vevsskade (eks kreftkirurgi, større plastikkirurgiske rekonstruksjoner)

- Hjerte-, spinal- eller intrakraniell kirurgi.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

En observasjonsstudie viste postoperativ blødningsrate (større blødninger) på 20% ved større kirurgi (varighet <1time) og 0,7% ved mindre kirurgi (varighet <1time) ved gjenoppstart 12-24 timer postoperativt. Observasjonsstudier av en fleksibel tilnærming til tidspunkt for gjenoppstart har vist lave blødningsrater på < 5%. Hos pasienter med lav eller moderat blødningsrisiko er insidensen av blødninger lav (<3%) ved oppstart 24 timer/ morgenen etter operasjonen.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Lav. Basert på små observasjonsstudier.

Verdier og preferanser

-

Ressursbruk og andre hensyn

Ikke vurdert.

Begrunnelse

Det er mangelfull dokumentasjon for optimalt tidspunkt for å gjenoppta behandling med terapeutiske doser av LMWH. Før gjenoppstart bør det således tilses at det foreligger adekvat hemostase, og tidspunkt for gjenoppstart bør vurderes indivduelt utifra antatt blødningsrisiko.

Kirurgi med høy blødningsrisiko *(klikk på anbefalingen for risikofaktorer - under praktisk informasjon)*

Svak Anbefaling

Vi foreslår å gjeninnsette terapeutisk dose med s.c. lavmolekylært heparin 48-72 timer etter kirurgi fremfor 24 timer.

Praktisk Info

Terapeutisk dose: s.c enoxaparin 1 mg/kg x 2 el 1,5 mg/kg x 1. Dalteparin 100 IE/kg x 2 el 200 IE/kg x 1. Warfarin kan gjenopptas med dobbel dosering første dagen, deretter pasientens habituelle dosering.

Blødningsrisiko: Å risikostratifisere inngrep etter blødningsrisiko er problematisk da evidensen stort sett er basert på kasusstudier. Prosedyrer som later til å ha høy blødningsrisiko ved samtidig perioperativ bruk av antikoagulantia inkluderer:

- Urologisk kirurgi
- Pacemakerimplantasjon
- Reseksjon av kolonpolypp
- Prosedyrer/inngrep på høyt vaskulariserte organer (nyre, lever, milt)
- Tarmreseksjon
- Større operasjoner med omfattende vevsskade (eks kreftkirurgi, større plastikkirurgiske rekonstruksjoner)
- Hjerte-, spinal- eller intrakraniell kirurgi.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

En observasjonsstudie viste postoperativ blødningsrate (større blødninger) på 20% ved større kirurgi (<1time) og 0,7% ved mindre kirurgi (<1time) ved gjenoppstart 12-24 timer postoperativt. Andre observasjonsstudier har vist at ved en fleksbil tilnærming til tidspunkt for gjenoppstart resulterte i lave blødningsrater på < 5%. Hos pasienter med lav eller moderat blødningsrisiko er insidensen av blødninger lav (<3%).

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Lav. Basert på små observasjonsstudier.

Verdier og preferanser

-

Ressursbruk og andre hensyn

Ikke vurdert.

Begrunnelse

Det er mangelfull dokumentasjon for optimalt tidspunkt for å gjenoppta behandling med terapeutiske doser av LMWH. Før gjenoppstart bør det således tilses at det foreligger adekvat hemostase, og tidspunkt for gjenoppstart bør vurderes indivduelt utifra antatt blødningsrisiko.

3.4 - Dabigatran, rivaroksaban og apixaban - Praktiske råd fra Helsedirektoratet og Statens Legemiddelverk

Informasjon/Råd

Kirurgi kan som oftest utføres når medikamentet har vært seponert svarende til minst en halveringstid. Halveringstiden stiger ved fallende nyrefunksjon.

Vurdering av INR og APTT

Informasjon/Råd

Generelt bør følgende blodprøver tas forut for operasjon: Hb, trombocytter, kreatinin, ALAT, gamma-GT, GFR, APTT, INR.

Ved behandling med dabigatran tyder normal APTT på ingen eller lav konsentrasjon. Er APTT forhøyet, vurder protrombinkomplekskonsentrat (PCC).
Ved behandling med rivaroksaban og apixaban er det usikker nytte av APTT og INR, da høy konsentrasjon kan foreligge selv ved normale verdier.

Øyeblikkelig hjelp-kirurgi

Informasjon/Råd

- Dabigtran: Operasjonen bør utsettes, helst en halveringstid avhengig av nyrefunksjon eller til APTT er normalisert.
- Rivaroksaban og apixaban: Operasjonen bør utsettes, helst en halveringstid. Usikker nytte av APTT og INR.
- Dabigtran, rivaroksaban og apixaban: Vurder protrombinkomplekskonsentrat (PCC) om operasjonen ikke kan utsettes.

Elektiv kirurgi - større inngrep eller høy blødningsrisiko

Informasjon/Råd

- Dabigtran: Seponer 2 døgn før inngrepet ved GFR >50, 4 døgn før ved GFR 30-50. Start dabigatran postoperativt dag 1-3 avhengig av hemostase og indikasjon for antikoagulasjon; vurder supplerende profylaksedose med LMVH inntil behandling med dabigatran kan starte.
- Rivaroksaban og apixaban: Seponer 2 døgn før inngrepet. Start opp postoperativ dag 1-3 avhengig av hemostase og indikasjon for antikoagulasjon; vurder supplerende profylaksedose med LMVH inntil behandling med rivaroksaban/apixaban kan starte.

Elektiv kirurgi - mindre inngrep

Informasjon/Råd

- Dabigtran: Seponer 24 t før inngrepet ved GFR >50, 2 døgn før ved GFR 30-50. Man kan vanligvis starte opp behandlingen igjen dagen etter operasjon.
- Rivaroksaban og apixaban: Seponer 24 t før inngrepet (GFR > 30). Man kan vanligvis starte opp behandlingen igjen dagen etter operasjon.

Merknad: Mindre inngrep inkluderer: Transøsofagus ekko, venstresidig hjertekateterisering, pacemakerinnleggelse, skopi med biopsi, arteriepunksjoner, sentralt venekateter, større tanninngrep, spinalpunksjon, akupunktur, pleuratapping, tatovering, elektromyografi (EMG), prostatabiopsi, leverbiopsi, hudbiopsi, fjerning av nevus og lignende, angiografi, botulinuminjeksjoner, øyelokksoperasjoner, hudtransplantasjon, elektrokonvulsiv behandling (ECT).

Kristabiopsi, sternalpunksjon, kataraktoperasjon, endoskopi uten biopsi og tanntrekking/behandling av tannsten.

Informasjon/Råd

Ingen tiltak.

Ved tanntrekking/tannsten: Lokal behandling - skylle eller tampong med traneksamsyre.

Regional, spinal- og epiduralanestesi.

Informasjon/Råd

Seponer minst 2 døgn.

Ved behandling med dabigatran vil seponeringstidspunkt avhenge av nyrefunksjonen, som skissert under elektiv kirurgi - større inngrep.

4 - Kirurgi og tromboseprofylakse

- Kapittelredaktør: Johan Bondi, overlege, dr.med., gastrokirurgisk avd. Vestre Viken HF.
- Panelmedlemmer: Anders E. Dahm, konstituert overlege, dr.med., onkologisk avd. OUS. Ola Røkke, professor, dr.med., gastrokirurgisk avd. Akershus Universitetssykehus. Arild Horn, avd.overlege, dr.med., gastrokirurgisk avd. Haukeland Universitetssykehus. Annette Kristiansen, lege i spesialisering, ph.d-stipendiat, medisinsk avd. SIHF, divisjon Gjøvik og Institutt for helse og samfunn, DMF-UiO.
- Metoderedaktør: Per Olav Vandvik, konstituert overlege, dr.med., medisinsk avd. SIHF, divisjon Gjøvik. Forsker, Nasjonalt Kunnskapssenter for helsetjenesten. Førsteamanuensis, Institutt for helse og samfunn, DMF-UiO.

Interessekonflikter: Rapporteres kun for endrede, ekskluderte og nye anbefalinger. Strek indikerer ingen kon

Anbefaling	Endring	Johan Bondi	Ola Røkke	Anders Dahm
3.6.1. For general and abdominal-pelvic surgery patients at very low risk for VTE (<0.5%; Rogers score <7; Caprini score 0), we recommend that no specific pharmaclogic (Grade 1B) or mechanical (Grade 2C) prophylaxis be used other than early ambulation.				
3.6.2. For general and abdominal-pelvic surgery patients at low risk for VTE (1.5%; Rogers score 7-10; Caprini score,1-2), we suggest mechanical prophylaxis, preferably with intermittent pneumatic compression (IPC), over no prophylaxis (Grade 2C).	IPC er endret til kompresjonsstrømper da førstnevnte ikke brukes i Norge.	-	-	-
3.6.3. For general and abdominal-pelvic surgery patients at moderate risk for VTE (3.0%; Rogers score >10; Caprini score 3-4) who are not at high risk for major bleeding complications, we suggest low-molecular-weight heparin (LMWH) (Grade 2B), low-dose unfractionated heparin (LDUH) (Grade 2B), or mechanical prophylaxis, preferably with IPC (Grade 2C), over no prophylaxis.	UFH samt IPC er tatt ut av anbefalingen da dette sjeldent brukes i Norge. Kompresjonsstrømper har erstattet IPC.	-	-	-
3.6.4. For general and abdominal-pelvic surgery patients at moderate risk for VTE (3.0%; Rogers score >10; Caprini score 3-4) who are at high risk for major bleeding complications or those in whom the consequences of bleeding are thought to be particularly severe, we suggest mechanical prophylaxis, preferably with IPC, over no prophylaxis (Grade 2C).	IPC er endret til kompresjonsstrømper da førstnevnte ikke brukes i Norge. Det er inkludert en svak anbefaling for kompresjonsstrømper fremfor LMWH.	-	-	-
3.6.5. For general and abdominal-pelvic surgery patients at high risk for VTE (>6.0%; Caprini score >5) who are not at high risk for major bleeding complications, we recommend pharmacologic prophylaxis with LMWH (Grade 1B) or LDUH (Grade 1B) over no prophylaxis.	Ufrakskjonert heparin er tatt ut da dette sjeldent brukes i Norge.	-	-	-

We suggest that mechanical prophylaxis with elastic stockings (ES) or IPC should be added to pharmacologic prophylaxis (Grade 2C).	IPC er tatt ut av anbefalingen.	-	-	-
3.6.6. For high-VTE-risk patients undergoing abdominal or pelvic surgery for cancer who are not otherwise at high risk for major bleeding complications, we recommend extended-duration pharmacologic prophylaxis (4 weeks) with LMWH over limited-duration prophylaxis (Grade 1B).				
3.6.7. For high-VTE-risk general and abdominal-pelvic surgery patients who are at high risk for major bleeding complications or those in whom the consequences of bleeding are thought to be particularly severe, we suggest use of mechanical prophylaxis, preferably with IPC, over no prophylaxis until the risk of bleeding diminishes and pharmacologic prophylaxis may be initiated (Grade 2C).	IPC er erstattet med kompresjonsstrømper.	-	-	-
3.6.8. For general and abdominal-pelvic surgery patients at high risk for VTE (6%; Caprini score >5) in whom both LMWH and unfractionated heparin are contraindicated or unavailable and who are not at high risk for major bleeding complications, we suggest low-dose aspirin (Grade 2C), fondaparinux (Grade 2C), or mechanical prophylaxis, preferably with IPC (Grade 2C), over no prophylaxis.	IPC er erstattet med kompresjonsstrømper.	-	-	-
3.6.9. For general and abdominal-pelvic surgery patients, we suggest that an inferior vena cava (IVC) filter should not be used for primary VTE prevention (Grade 2C).				
3.6.10. For general and abdominal-pelvic surgery patients, we suggest that periodic surveillance with venous compression ultrasound (VCU) should not be performed (Grade 2C).				
4.4.1. For cardiac surgery patients with an uncomplicated postoperative course, we suggest use of mechanical prophylaxis, preferably with optimally applied IPC, over either no prophylaxis (Grade 2C) or pharmacologic prophylaxis (Grade 2C).	IPC er erstattet med kompresjonsstrømper.	-	-	-
4.4.2. For cardiac surgery patients whose hospital course is prolonged by one or more non-	Ufraksjonert heparin er tatt ut av anbefalingen.	-	-	-

hemorrhagic surgical complications, we suggest adding pharmacologic prophylaxis with LDUH or LMWH to mechanical prophylaxis (Grade 2C).				
5.4.1. For thoracic surgery patients at moderate risk for VTE who are not at high risk for perioperative bleeding, we suggest LDUH (Grade 2B), LMWH (Grade 2B), or mechanical prophylaxis with optimally applied IPC (Grade 2C) over no prophylaxis.	Foreslås kun LMWH.	-	-	-
5.4.2. For thoracic surgery patients at high risk for VTE who are not at high risk for perioperative bleeding, we suggest LDUH (Grade 1B) or LMWH (Grade 1B) over no prophylaxis.	Ufraksjonert heparin er tatt ut av anbefalingen.	-	-	-
In addition, we suggest that mechanical prophylaxis with ES or IPC should be added to pharmacologic prophylaxis (Grade 2C).	IPC er tatt ut av anbefalingen.	-	-	-
5.4.3. For thoracic surgery patients who are at high risk for major bleeding, we suggest use of mechanical prophylaxis, preferably with optimally applied IPC, over no prophylaxis until the risk of bleeding diminishes and pharmacologic prophylaxis may be initiated (Grade 2C).	IPC er erstattet med kompresjonsstrømper.	-	-	-
6.4.1. For craniotomy patients, we suggest that mechanical prophylaxis, preferably with IPC, be used over no prophylaxis (Grade 2C) or pharmacologic prophylaxis (Grade 2C).	IPC er erstattet med kompresjonsstrømper.	-	-	-
6.4.2. For craniotomy patients at very high risk for VTE (eg, those undergoing craniotomy for malignant disease), we suggest adding pharmacologic prophylaxis to mechanical prophylaxis once adequate hemostasis is established and the risk of bleeding decreases (Grade 2C).	Presisert at LMWH foreslås brukt.	-	-	-
7.4.1. For patients undergoing spinal surgery, we suggest mechanical prophylaxis, preferably with IPC, over no prophylaxis (Grade 2C), unfractionated heparin (Grade 2C), or LMWH (Grade 2C).	IPC og UFH er tatt ut av anbefalingen.	-	-	-
7.4.2. For patients undergoing spinal surgery at high risk for VTE (including those with malignant disease or those undergoing surgery with a	Presisert at LMWH foreslås brukt.	-	-	-

combined anterior-posterior approach), we suggest adding pharmacologic prophylaxis to mechanical prophylaxis once adequate hemostasis is established and the risk of bleeding decreases (Grade 2C).				
8.4.1. For major trauma patients, we suggest use of LDUH (Grade 2C), LMWH (Grade 2C), or mechanical prophylaxis, preferably with IPC (Grade 2C), over no prophylaxis.	IPC og UFH er tatt ut av anbefalingen.	-	-	-
8.4.2. For major trauma patients at high risk for VTE (including those with acute spinal cord injury, traumatic brain injury, and spinal surgery for trauma), we suggest adding mechanical prophylaxis to pharmacologic prophylaxis (Grade 2C) when not contraindicated by lower- extremity injury.	Presisert at LMWH og kpmpresjonsstrømper foreslås brukt.	-	-	-
8.4.3. For major trauma patients in whom LMWH and LDUH are contraindicated, we suggest mechanical prophylaxis, preferably with IPC, over no prophylaxis (Grade 2C) when not contraindicated by lower-extremity injury.	IPC er erstattet med kompresjonsstrømper. UFH er tatt ut av anbefalingen.	-	-	-
We suggest adding pharmacologic prophylaxis with either LMWH or LDUH when the risk of bleeding diminishes or the contraindication to heparin resolves (Grade 2C).	Ufraksjonert heparin er tatt ut av anbefalingen.	-	-	-
8.4.4. For major trauma patients, we suggest that an IVC filter should not be used for primary VTE prevention (Grade 2C).				
8.4.5. For major trauma patients, we suggest that periodic surveillance with VCU should not be performed (Grade 2C).				

Informasjon

Retningslinjepanel: Johan Bondi, overlege, dr.med., gastrokirurgisk avd. Vestre Viken HF; Anders E. Dahm, konstituert overlege, dr.med., onkologisk avd. OUS; Ola Røkke, professor, dr.med., gastrokirurgisk avd. Akershus Universitetssykehus; Arild Horn, avd.overlege, dr.med., gastrokirurgisk avd. Haukeland Universitetssykehus; Annette Kristiansen, lege i spesialisering, ph.d-stipendiat, medisinsk avd. SIHF, divisjon Gjøvik og Institutt for helse og samfunn, DMF-UiO.

4.1 - Generell, gastro-, kolorektal, bariatrisk, urologisk, gynekologisk og karkirurgi

MEGET LAV RISIKO for DVT/lungeemboli *(klikk på anbefalingen for risikofaktorer - under praktisk informasjon)*

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler ingen medikamentell eller mekanisk tromboseprofylakse, kun tidlig mobilisering.

Praktisk Info

Anbefalingen er basert på risikovurdering for tromboembolisme vurdert ved Caprini-skår (her: Caprini skår 0). Caprini er validert i en stor retrospektiv studie og utgjør det beste verktøy for å skille mellom ulike risikogrupper for tromboembolisme, selvom den inkluderer enkelte faktorer som i ettertid har vist seg å ikke gi økt risiko. De fleste polikliniske og dagkirurgiske inngrep anses ha meget lav risiko for tromboembolisme.
Hver enkelt risikofaktor gir poeng.

Caprini risikoskår

0 p = veldig lav risiko (0,5%). 1-2 p = lav risiko (1,5%). 3-4 p = moderat risiko (3-4%). 5 p og høyere = høy risiko (> 3%)

5poeng	Slag eller ryggmargsskade (< 1mnd) Elektiv protesekirurgi Fraktur i bekken eller underekstremitet
3poeng	Alder > 75 år Tidligere venøs tromboemboli (VT) Positiv familiehistorie for VT, kjent trombofili
2poeng	Alder 61-74 Artroskopi Åpen eller laparoskopisk kirurgi (> 45 min) Malignitet og/eller inneliggende CVK Immobilisering > 72 timer, ev. immobilisering grunnet gips
1poeng	Alder 41-60 år

	BMI > 25 Mindre kirurgi Hovne ben, varicer Graviditet, postpartum perioden, flere tidligere spontanaborter Bruk av p-piller eller østrogenterapi Sepsis, alvorlig lungesykdom (inkludert pneumoni), hjertesvikt siste måneden Redusert lungefunksjon, akutt hjerteinfarkt, inflammatorisk tarmsykdom, immobilisert medisinsk pasient

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Samlet risiko for DVT og lungeemboli uten profylakse anslås til < 5/1000. Kompresjonsstrømper og lavmolekylært heparin (LMWH) kan potensielt redusere dette med 65-70%. Det er funnet 4-doblet risiko for hudkomplikasjoner ved bruk av strømper hos slagpasienter og dette kan muligens overføres til kirurgiske pasienter. LMWH gir doblet risiko for større blødning, med 12 flere blødninger per 1000 pasienter.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Moderat. Studiene av effekten av mekanisk profylakse i denne gruppen pasienter er små, få, av eldre dato og dårlig blindet. Effekten er samlet sett usikker og vi har liten tiltro til effektestimatene. Estimatene for LMWH er basert på en metaanalyse av moderat kvalitet, der 2/8 inkluderte studier ikke var blindet.

Verdier og preferanser

Ingen betydelig variasjon forventet

Kompresjonsstrømper har i studier av slagpasienter vist å kunne gi hud-komplikasjoner. Farmakologisk profylakse innebærer sprøytestikk og mulighet for infeksjoner/lokale komplikasjoner.

Ressursbruk og andre hensyn

Ingen vesentlige problemer med anbefalt alternativ

Det vises til www.legemiddelverket.no for oppdaterte priser. Samlet utgift for alle opererte pasienter i denne kategori pr år blir høy.

Begrunnelse

Med svært lav utgangsrisiko for tromboembolisme antar vi at de fleste pasienter ikke vil ønske forebyggende behandling. Samlet vurdering av dokumentasjonen fører til en anbefaling mot bruk av mekanisk eller farmakologisk profylakse i denne gruppen pasienter.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboseprofylakse hos pasienter med lav risiko
Intervensjon: LMWH
Komparator: Ingen behandling

Sammendrag

Fatal lungeemboli: 24 av 2589 (0.9%) i kontrollgruppene døde av ulike årsaker og risikoen for en fatal lungeemboli er beregnet utfra dette estimatet på totalmortalitet. Risiko for fatal lungeemboli for de ulike *risikogruppene* er igjen kalkulert utfra antagelsen at forholdet mellom totalmortalitet og fatal lungeemboli ikke varierer mellom de ulike risikogruppene.
Symptomatisk venøs tromboemboli (VT): Utgangsrisikoen for VT er basert på data fra Bahl et al 2010 og justert for mottatt profylakse. Insidens av VT hos lavrisikogruppen er 0%.
En av de inkluderte studiene var ikke blindet, en studie forklarte ikke allokeringprosedyre. Ikke-fatal symptomatisk venøs tromboemboli ble ikke objektivt bekreftet i en stor studie.
Større blødning: I 7 studier på LMWH vs ingen profylakse ved abdominal kirurgi (Mismetti et al 2001) var risikoen for større blødning i kontrollgruppen 1.2%. I 36 studier på LMWH vs UFH ved abdominal kirurgi var risikoen for større blødning i gruppen som mottok ufraksjonert heparin på 3.2%, men kun 2.7% ved ikke-cancer kirurgi og hele 8.1% ved cancerkirugi. I en nyere sammenligning av LMWH vs fondaparinuks var risikoen for blødning som krevde re-operasjon eller annen intervensjon 1% i LMWH-gruppen. I en sekundær analyse av RCT-data fra Cohen et al. 1997 var risikoen for større blødning 1.8 ganger så stor hos pasienter med malign sykdom.
Det var variabel definisjon av større blødning på tvers av studiene.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen behandling LMWH	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Fatal lungeemboli	Relativ risiko 0.54 (CI 95% 0.27 - 1.1) Basert på data fra 5,142 pasienter i 5 studier. Oppfølgingstid 7-270dager	**3** per 1000 — **2** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 2 færre - 0 færre)	**Moderat** Upresise estimater	
Fatal blødning	Basert på data fra 5,078 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 21-270 dager	**1** per 1000 (CI 95% 0 færre - 0 færre)	**Moderat** Ingen rapporterte hendelser	
DVT+lungeemboli	Relativ risiko 0.31 (CI 95% 0.12 - 0.81) Basert på data fra 4,890 pasienter i 3 studier.	**15** per 1000 — **5** per 1000 Forskjell: **10 færre** per 1000	**Moderat** Risiko for systematiske feil	

	Oppfølgingstid 21-270 dager	(CI 95% 13 færre - 3 færre)		
Større blødning, lav risiko	Relativ risiko 2.03 (CI 95% 1.37 - 3.01) Basert på data fra 5,457 pasienter i 7 studier. Oppfølgingstid 7-270 dager	**12** per 1000 **24** per 1000 Forskjell: **12 flere** per 1000 (CI 95% 4 flere - 24 flere)	**Høy**	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboseprofylakse hos pasienter med lav risiko
Intervensjon: Kompresjonsstrømper
Komparator: Ingen behandling

Sammendrag

Bibliografi: Roderick P, Ferris G, Wilson K, et al. Towards evidence-based guidelines for the prevention of venous thromboembolism: systematic reviews of mechanical methods, oral anticoagulation, dextran and regional anaesthesia as thromboprophylaxis. Health Technol Assess. 2005;9(49):1-78.
Sachdeva A, Dalton M, Amaragiri SV, Lees T. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(7):CD001484. Bahl V, Hu HM, Henke PK, Wakefield TW, Campbell DA Jr, Caprini JA. A validation study of a retrospective venous thromboembolism risk scoring method. Ann Surg. 2010;251(2):344-350.
CLOTS Trials Collaboration; Dennis M, Sandercock PA, Reid J, et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. Lancet. 2009;373(9679):1958-1965.

Utgangsrisiko for tromboemboli (VT): Risikoen for VT uten profylakse er basert på data fra en stor, retrospektiv observasjonsstudie av Bahl et al, justert for mottatt profylakse. Hos lavrisikopasienter er det ikke rapportert noen tilfeller av symptomatisk venøs tromboemboli.
Data på fatal lungeemboli er ikke tilgjengelig.
Risiko for systematiske feil: Det var ublindet vurdering av utfall og uklar allokeringsprosedyre i flere studier.
Indirekte data: Relativ risiko for symptomatisk venøs tromboemboli utledet fra et surrogat endemål i form av asymptomatisk og symptomatisk proksimal eller distal DVT.
Data på hudkomplikasjoner er basert på en større studie av slagpasienter.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen behandling	Kompresjonsstrømper	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**

DVT + lungeemboli (til utskrivelse)	Odds ratio 0.35 (CI 95% 0.26 - 0.47) Basert på data fra 1,239 pasienter i 8 studier. Oppfølgingstid til utskrivelse	**15** per 1000 **5** per 1000 Forskjell: **10 færre** per 1000 (CI 95% 11 færre - 8 færre)	**Lav** Risiko for systematiske feil og delvis indirekte data	
Hudkomplikasjoner	Odds ratio 4.18 (CI 95% 2.4 - 7.27) Basert på data fra 2,518 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1-30 dager	**13** per 1000 **52** per 1000 Forskjell: **39 flere** per 1000 (CI 95% 18 flere - 74 færre)	**Lav** Risiko for systematiske feil og indirekte data	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboseprofylakse hos pasienter med lav risiko
Intervensjon: Mekanisk profylakse
Komparator: LMWH

Sammendrag

Tromboemboli (VT): Antall tilfeller av VT i gruppen med mekanisk profylakse er ikke rapportert.
Blødning: Risiko for blødning med kun mekanisk profylakse er estimert ved å bruke data på antall blødningshendelser i kontrollgruppen i studier som har vurdert LMWH vs ingen profylakse.
Hudkomplikasjoner: Forekomst av hudkomplikasjoner er vurdert av personale som ikke har vært blindet. Det er brukt indirekte data fra CLOTS-studien som studerte bruk av kompresjonsstrømper hos slagpasienter.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** LMWH Mekanisk profylakse	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
DVT, lungeemboli	Relativ risiko 1.8 (CI 95% 1.16 - 2.7) Basert på data fra 3,134 pasienter i 8 studier.	**5** per 1000 **9** per 1000 Forskjell: **4 flere** per 1000 (CI 95% 1 færre - 9 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil	

Større blødning, lav risiko	Relativ risiko 0.51 (CI 95% 0.4 - 0.64) Basert på data fra 5,457 pasienter i 7 studier.	**24** per 1000 **12** per 1000 Forskjell: **12 færre** per 1000 (CI 95% 14 færre - 9 færre)	**Høy**	
Hudkomplikasjoner	Odds ratio 4.18 (CI 95% 2.4 - 7.27) Basert på data fra 2,518 pasienter i 1 studier.	**13** per 1000 **52** per 1000 Forskjell: **39 flere** per 1000 (CI 95% 18 flere - 74 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil, indirekte data	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboseprofylakse hos pasienter med lav risiko
Intervensjon: Heparin + kompresjonsstrømper
Komparator: LMWH eller UFH

Sammendrag

Venøs tromboembolisk sykdom (VT): Risiko for VT med heparin + kompresjonsstrømper er basert på data fra Bahl et al 2010 og justert for mottatt profylakse. Insidens av VT hos lavrisikogruppen var på 0%.
Kvalitet på dokumentasjonen: Allokeringsprosedyre er ufullstendig rapportert og det er uklart om alle involverte var blindet. Det er brukt surrogate endemål i de fleste studiene.
Det er observert noe heterogene estimater (varierende resultater) på tvers av studiene uten at dette kan forklares.
Det er brukt delvis indirekte data fra studier på abdominal kirurgi (6 studier) og ortopedisk kirurgi (4).
De ulike profylaktiske midlene inkluderte ufraksjonert heparin (5), dextran (3), LMWH (1) og ASA (1).
Hudkomplikasjoner: Vurdering av hudkomplikasjoner var vurdert av personale som ikke var blindet. Det er brukt indireke data fra CLOTS-studien som vurderte bruk av kompresjonsstrømper hos slagpasienter.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** LMWH eller UFH / Heparin + kompresjonsstrømper	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
DVT og lungeemboli	Odds ratio 0.4 (CI 95% 0.25 - 0.65) Basert på data fra 1,089 pasienter i 10 studier.	**5** per 1000 **2** per 1000 Forskjell: **3 færre** per 1000	**Lav** Heterogene estimater og delvis indirekte data	

	Oppfølgingstid til utskrivning	(CI 95% 4 færre - 2 færre)		
Hudkomplikasjoner	Odds ratio 4.18 (CI 95% 2.4 - 7.27) Basert på data fra 2,518 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1-30 dager	**13** per 1000 **52** per 1000 Forskjell: **39 flere** per 1000 (CI 95% 18 flere - 74 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og indirekte data.	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

LAV RISIKO for DVT/lungeemboli *(klikk på anbefalingen for risikofaktorer - under praktisk informasjon)*

Svak Anbefaling

Vi foreslår bruk av kompresjonsstrømper i lårhøyde frem til utskrivelse eller mobilisering, fremfor lavmolekylært heparin eller ingen profylakse.

Praktisk Info

Anbefalingen er basert på risikovurdering for tromboembolisme vurdert ved Caprini-skår (her: Caprini skår 1-2). Caprini er validert i en stor retrospektiv studie og utgjør det beste verktøy for å skille mellom ulike risikogrupper for tromboembolisme, selvom den inkluderer enkelte faktorer som i ettertid har vist seg å ikke gi økt risiko. De fleste polikliniske og dagkirurgiske inngrep anses ha meget lav risiko for tromboembolisme.
Hver enkelt risikofaktor gir poeng.

Caprini risikoskår

0 p = veldig lav risiko (0,5%). 1-2 p = lav risiko (1,5%). 3-4 p = moderat risiko (3-4%). 5 p og høyere = høy risiko (> 3%)

5poeng	Slag eller ryggmargsskade (< 1mnd) Elektiv protesekirurgi Fraktur i bekken eller underekstremitet
3poeng	Alder > 75 år Tidligere venøs tromboemboli (VT) Positiv familiehistorie for VT, kjent trombofili

2poeng	Alder 61-74 Artroskopi Åpen eller laparoskopisk kirurgi (> 45 min) Malignitet og/eller inneliggende CVK Immobilisering > 72 timer, ev. immobilisering grunnet gips
1poeng	Alder 41-60 år BMI > 25 Mindre kirurgi Hovne ben, varicer Graviditet, postpartum perioden, flere tidligere spontanaborter Bruk av p-piller eller østrogenterapi Sepsis, alvorlig lungesykdom (inkludert pneumoni), hjertesvikt siste måneden Redusert lungefunksjon, akutt hjerteinfarkt, inflammatorisk tarmsykdom, immobilisert medisinsk pasient

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Samlet risiko for symptomatisk DVT og LE er estimert til 15/1000 uten profylakse. Dette reduseres til 5/1000 ved bruk av lavmolekylært heparin (LMWH) eller kompresjonsstrømper under sykehusoppholdet. 4-doblet økt risiko (fra 13 til 52/1000) for hudkomplikasjoner ved bruk av strømper er sett hos slagpasienter, men forekomst er trolig lavere hos kirurgiske pasienter. LMWH dobler antall større, ikke-fatale blødninger fra 12/100 til 24/1000.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Lav. Ublindet vurdering av utkomme og uklar redegjørelse for studieoppsett, samt få studier medfører lav tiltro til effektestimatene.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

De fleste pasienter vil trolig velge å bruke kompresjonsstrømper for å redusere risiko for DVT/LE, selv om slike strømper gir økt fare for hudkomplikasjoner og kan være ubehagelige å bruke.

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Vår anbefaling for bruk av kompresjonsstrømper er basert på dokumentasjon med lav kvalitet og en begrenset nytteverdi sett opp mot mulige komplikasjoner. Bruk av profylakse med kompresjonsstrømper bør kunne vurderes opp mot evnt ulemper hos den aktuelle pasient.

De internasjonale retningslinjer (ACCP AT9) som ligger til grunn for våre anbefalinger foreslår mekanisk profylakse med intermitterende mekanisk kompresjon (IPC), fremfor kompresjonsstrømper. IPC brukes ikke/lite i Norge og er derfor tatt ut av anbefalingsteksten.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboseprofylakse hos pasienter med lav risiko
Intervensjon: LMWH
Komparator: Ingen behandling

Sammendrag

Fatal lungeemboli: 24 av 2589 (0.9%) i kontrollgruppene døde av ulike årsaker og risikoen for en fatal lungeemboli er beregnet utfra dette estimatet på totalmortalitet. Risiko for fatal lungeemboli for de ulike *risikogruppene* er igjen kalkulert utfra antagelsen at forholdet mellom totalmortalitet og fatal lungeemboli ikke varierer mellom de ulike risikogruppene.
Symptomatisk venøs tromboemboli (VT): Utgangsrisikoen for VT er basert på data fra Bahl et al 2010 og justert for mottatt profylakse. Insidens av VT hos lavrisikogruppen er 0%.
En av de inkluderte studiene var ikke blindet, en studie forklarte ikke allokeringprosedyre. Ikke-fatal symptomatisk venøs tromboemboli ble ikke objektivt bekreftet i en stor studie.
Større blødning: I 7 studier på LMWH vs ingen profylakse ved abdominal kirurgi (Mismetti et al 2001) var risikoen for større blødning i kontrollgruppen 1.2%. I 36 studier på LMWH vs UFH ved abdominal kirurgi var risikoen for større blødning i gruppen som mottok ufraksjonert heparin på 3.2%, men kun 2.7% ved ikke-cancer kirurgi og hele 8.1% ved cancerkirugi. I en nyere sammenligning av LMWH vs fondaparinuks var risikoen for blødning som krevde re-operasjon eller annen intervensjon 1% i LMWH-gruppen. I en sekundær analyse av RCT-data fra Cohen et al. 1997 var risikoen for større blødning 1.8 ganger så stor hos pasienter med malign sykdom.
Det var variabel definisjon av større blødning på tvers av studiene.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen behandling LMWH	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Fatal lungeemboli	Relativ risiko 0.54 (CI 95% 0.27 - 1.1) Basert på data fra 5,142 pasienter i 5 studier. Oppfølgingstid 7-270dager	**3** per 1000 **2** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 2 færre - 0 færre)	**Moderat** Upresise estimater	
Fatal blødning	Basert på data fra 5,078 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 21-270 dager	**1** per 1000 (CI 95% 0 færre - 0 færre)	**Moderat** Ingen rapporterte hendelser	

DVT+lungeemboli	Relativ risiko 0.31 (CI 95% 0.12 - 0.81) Basert på data fra 4,890 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 21-270 dager	**15** per 1000 **5** per 1000 Forskjell: **10 færre** per 1000 (CI 95% 13 færre - 3 færre)	**Moderat** Risiko for systematiske feil	
Større blødning, lav risiko	Relativ risiko 2.03 (CI 95% 1.37 - 3.01) Basert på data fra 5,457 pasienter i 7 studier. Oppfølgingstid 7-270 dager	**12** per 1000 **24** per 1000 Forskjell: **12 flere** per 1000 (CI 95% 4 flere - 24 flere)	**Høy**	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboseprofylakse hos pasienter med lav risiko
Intervensjon: Kompresjonsstrømper
Komparator: Ingen behandling

Sammendrag

Bibliografi: Roderick P, Ferris G, Wilson K, et al. Towards evidence-based guidelines for the prevention of venous thromboembolism: systematic reviews of mechanical methods, oral anticoagulation, dextran and regional anaesthesia as thromboprophylaxis. Health Technol Assess. 2005;9(49):1-78.
Sachdeva A, Dalton M, Amaragiri SV, Lees T. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(7):CD001484. Bahl V, Hu HM, Henke PK, Wakefield TW, Campbell DA Jr, Caprini JA. A validation study of a retrospective venous thromboembolism risk scoring method. Ann Surg. 2010;251(2):344-350.
CLOTS Trials Collaboration; Dennis M, Sandercock PA, Reid J, et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. Lancet. 2009;373(9679):1958-1965.

Utgangsrisiko for tromboemboli (VT): Risikoen for VT uten profylakse er basert på data fra en stor, retrospektiv observasjonsstudie av Bahl et al, jusert for mottatt profylakse. Hos lavrisikopasienter er det ikke rapportert noen tilfeller av symptomatisk venøs tromboemboli.
Data på fatal lungeemboli er ikke tilgjengelig.
Risiko for systematiske feil: Det var ublindet vurdering av utfall og uklar allokeringsprosedyre i flere studier.
Indirekte data: Relativ risiko for symptomatisk venøs tromboemboli utledet fra et surrogat endemål i form av asymptomatisk og symptomatisk proksimal eller distal DVT.
Data på hudkomplikasjoner er basert på en større studie av slagpasienter.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen behandling Kompresjonsstrømper	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
DVT + lungeemboli (til utskrivelse)	Odds ratio 0.35 (CI 95% 0.26 - 0.47) Basert på data fra 1,239 pasienter i 8 studier. Oppfølgingstid til utskrivelse	**15** per 1000 **5** per 1000 Forskjell: **10 færre** per 1000 (CI 95% 11 færre - 8 færre)	**Lav** Risiko for systematiske feil og delvis indirekte data	
Hudkomplikasjoner	Odds ratio 4.18 (CI 95% 2.4 - 7.27) Basert på data fra 2,518 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1-30 dager	**13** per 1000 **52** per 1000 Forskjell: **39 flere** per 1000 (CI 95% 18 flere - 74 færre)	**Lav** Risiko for systematiske feil og indirekte data	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboseprofylakse hos pasienter med lav risiko
Intervensjon: Mekanisk profylakse
Komparator: LMWH

Sammendrag

Tromboemboli (VT): Antall tilfeller av VT i gruppen med mekanisk profylakse er ikke rapportert.
Blødning: Risiko for blødning med kun mekanisk profylakse er estimert ved å bruke data på antall blødningshendelser i kontrollgruppen i studier som har vurdert LMWH vs ingen profylakse.
Hudkomplikasjoner: Forekomst av hudkomplikasjoner er vurdert av personale som ikke har vært blindet. Det er brukt indirekte data fra CLOTS-studien som studerte bruk av kompresjonsstrømper hos slagpasienter.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** LMWH Mekanisk profylakse	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
DVT, lungeemboli	Relativ risiko 1.8 (CI 95% 1.16 - 2.7) Basert på data fra	**5** per 1000 **9** per 1000	**Lav** Risiko for systematiske feil	

	3,134 pasienter i 8 studier.	Forskjell: **4 flere** per 1000 (CI 95% 1 færre - 9 flere)		
Større blødning, lav risiko	Relativ risiko 0.51 (CI 95% 0.4 - 0.64) Basert på data fra 5,457 pasienter i 7 studier.	**24** per 1000 **12** per 1000 Forskjell: **12 færre** per 1000 (CI 95% 14 færre - 9 færre)	**Høy**	
Hudkomplikasjoner	Odds ratio 4.18 (CI 95% 2.4 - 7.27) Basert på data fra 2,518 pasienter i 1 studier.	**13** per 1000 **52** per 1000 Forskjell: **39 flere** per 1000 (CI 95% 18 flere - 74 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil, indirekte data	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboseprofylakse hos pasienter med lav risiko
Intervensjon: Heparin + kompresjonsstrømper
Komparator: LMWH eller UFH

Sammendrag

Venøs tromboembolisk sykdom (VT): Risiko for VT med heparin + kompresjonsstrømper er basert på data fra Bahl et al 2010 og justert for mottatt profylakse. Insidens av VT hos lavrisikogruppen var på 0%.
Kvalitet på dokumentasjonen: Allokeringsprosedyre er ufullstendig rapportert og det er uklart om alle involverte var blindet. Det er brukt surrogate endemål i de fleste studiene.
Det er observert noe heterogene estimater (varierende resultater) på tvers av studiene uten at dette kan forklares.
Det er brukt delvis indirekte data fra studier på abdominal kirurgi (6 studier) og ortopedisk kirurgi (4).
De ulike profylaktiske midlene inkluderte ufraksjonert heparin (5), dextran (3), LMWH (1) og ASA (1).
Hudkomplikasjoner: Vurdering av hudkomplikasjoner var vurdert av personale som ikke var blindet. Det er brukt indireke data fra CLOTS-studien som vurderte bruk av kompresjonsstrømper hos slagpasienter.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** LMWH eller UFH	Heparin + kompresjonsstrømper	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**

DVT og lungeemboli	Odds ratio 0.4 (CI 95% 0.25 - 0.65) Basert på data fra 1,089 pasienter i 10 studier. Oppfølgingstid til utskrivning	**5** per 1000 **2** per 1000 Forskjell: **3 færre** per 1000 (CI 95% 4 færre - 2 færre)	**Lav** Heterogene estimater og delvis indirekte data	
Hudkomplikasjoner	Odds ratio 4.18 (CI 95% 2.4 - 7.27) Basert på data fra 2,518 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1-30 dager	**13** per 1000 **52** per 1000 Forskjell: **39 flere** per 1000 (CI 95% 18 flere - 74 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og indirekte data.	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

MODERAT RISIKO for DVT/lungeemboli *(klikk på anbefalingen for risikofaktorer - under praktisk informasjon)*

Svak Anbefaling

Vi foreslår profylakse med lavmolekylært heparin (LMWH) frem til utskrivelse eller mobilisering fremfor kompresjonsstrømper.

Praktisk Info

Anbefalingen er basert på risikovurdering for tromboembolisme vurdert ved Caprini-skår (her: Caprini-skår 3-4). Caprini er validert i en stor retrospektiv studie og utgjør det beste verktøy for å skille mellom ulike risikogrupper for tromboembolisme, selvom den inkluderer enkelte faktorer som i ettertid har vist seg å ikke gi økt risiko. Gynekologiske inngrep for ikke-maligne tilstander er eksempel på operasjoner som anses ha moderat risiko for tromboembolisme. For risikofaktorer som er forbundet med økt blødningsrisiko se tabell under.

Følgende dosering foreslås: sc dalteparin 5000 IE x 1. Sc enoxaparin 40 mg x 1. Sc tinzaparin 4500 IE x 1. Dosejusteres ved nyresvikt (GFR < 30). Det anbefales kompresjonsstrømper til låret.

Caprini risikoskår

O p = veldig lav risiko (0,5%). 1-2 p = lav risiko (1,5%). 3-4 p = moderat risiko (3-4%). 5 p og høyere = høy risiko (> 3%)

5poeng	Slag eller ryggmargsskade (< 1mnd) Elektiv protesekirurgi Fraktur i bekken eller underekstremitet

3poeng	Alder > 75 år Tidligere venøs tromboemboli (VT) Positiv familiehistorie for VT eller kjent trombofili
2poeng	Alder 61-74 år Artroskopi Åpen eller laparoskopisk kirurgi (> 45 min) Malignitet og/eller inneliggende CVK Immobilisert > 72 timer, ev. immobilisering grunnet gips
1poeng	Alder 41-60 år BMI > 25 Mindre kirurgi Hovne ben, varicer Graviditet, postpartum, multiple tidligere spontanaborter P-piller, østrogenterapi Sepsis, alvorlig lungesykdom (inkludert pneumoni), hjertesvikt siste måneden Redusert lungefunksjon, akutt hjerteinfarkt, inflammatorisk tarmsykdom, immobilisert medisinsk pasient

Risikofaktorer for større blødning: Dette er ikke et skåringsverktøy. Gjennomsnittlig risiko tilsvarer ca 1%, høy risiko 2%

Generelle faktorer	Aktiv blødning, tidligere større blødning, kjent ubehandlet blødningsforstyrrelse Alvorlig nyre- eller leversvikt Trombocytopeni Akutt slag. Ukontrollert hypertensjon Spinalpunksjon, epidural- eller spinalanestesi innen siste 4 t eller neste 12 t Bruk av blodfortynnende
Prosedyrespesifikke faktorer	**Bukkirurgi**: Mann, preoperativ Hb < 13g/dl, malignitet, omfattende kirurgi (2 eller flere prosedyrer, vanskelig disseksjon, > 1 anastomose)
	Pankreatikoduodenenktomi: Sepsis, pankreaslekkasje, "sentinel-blødning"
	Leverreseksjon: Antall segment, samtidig ekstrahepatisk organreseksjon, levermalignitet, preoperativ anemi eller trombocytopeni
	Hjertekirurgi: ASA-bruk, klopidogrel < 3 d preoperativ, BMI > 25, akutt kirurgi, mer enn 5 graft, høy alder, nyresvikt, lang operasjonstid

	Torakskirurgi: Pneumonektomi eller utvidet reseksjon
	Prosedyrer med potensielt alvorlige konsekvenser av blødning: Kraniotomi, spinalkirurgi eller - traume, rekonstruktiv kirurgi med "free flap"

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Samlet risiko for DVT og lungeemboli uten profylakse anslås til 30/1000. Dette reduseres til 11/1000 med strømper og 9/1000 med LMWH brukt under sykehusoppholdet. LMWH øker antall blødninger fra 12 til 24 per 1000, mens strømper potensielt øker antall hudkomplikasjoner fra 13 til 52/1000.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Moderat for LMWH. Basert på en metaanalyse der 2 av 3 studier hadde mangelfull blinding.
Lav for strømper. Ublindet vurdering av utfall og uklar redegjørelse for studiedesign, samt få studier.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Valg mellom kompresjonsstrømper eller medikamentell profylakse fordrer individuell tilpassing basert på pasient-preferanser og risikofaktorer. Ved økt blødningsrisiko (se separat anbefaling) bør medikamentell profylakse unngås og ved økt risiko for hudkomplikasjoner bør støttestrømper unngås.

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Vår anbefaling for bruk av lavmolekylært heparin fremfor støttestrømper er basert på dokumentasjon med begrenset kvalitet (moderat for LMWH, lav for støttestrømper) som taler for større fordeler enn ulemper ved behandling (20 færre DVT/ LE per 1000 versus 12 flere blødninger med LMWH og 41 flere hudkomplikasjoner med strømper). Bruk av profylakse bør kunne vurderes opp mot preferanser og risikofaktorer hos den aktuelle pasient.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboseprofylakse hos pasienter med moderat risiko
Intervensjon: LMWH
Komparator: Ingen behandling

Sammendrag

Fatal lungeemboli: 24 av 2589 (0.9%) i kontrollgruppene døde av ulike årsaker og risikoen for en fatal lungeemboli er beregnet utfra dette estimatet på totalmortalitet. Risiko for fatal lungeemboli for de ulike *risikogruppene* er igjen kalkulert utfra antagelsen at forholdet mellom totalmortalitet og fatal lungeemboli ikke varierer mellom de ulike risikogruppene.
Symptomatisk venøs tromboemboli (VT): Utgangsrisikoen for VT er basert på data fra Bahl et al 2010 og justert for mottatt profylakse. Insidens av VT hos lavrisikogruppen er 0%.
En av de inkluderte studiene var ikke blindet, en studie forklarte ikke allokeringprosedyre. Ikke-fatal symptomatisk venøs

tromboemboli ble ikke objektivt bekreftet i en stor studie.
Større blødning: I 7 studier på LMWH vs ingen profylakse ved abdominal kirurgi (Mismetti et al 2001) var risikoen for større blødning i kontrollgruppen 1.2%. I 36 studier på LMWH vs UFH ved abdominal kirurgi var risikoen for større blødning i gruppen som mottok ufraksjonert heparin på 3.2%, men kun 2.7% ved ikke-cancer kirurgi og hele 8.1% ved cancerkirugi. I en nyere sammenligning av LMWH vs fondaparinuks var risikoen for blødning som krevde re-operasjon eller annen intervensjon 1% i LMWH-gruppen. I en sekundær analyse av RCT-data fra Cohen et al. 1997 var risikoen for større blødning 1.8 ganger så stor hos pasienter med malign sykdom.
Det var variabel definisjon av større blødning på tvers av studiene.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen behandling — LMWH	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Fatal lungeemboli	Relativ risiko 0.54 (CI 95% 0.27 - 1.1) Basert på data fra 5,142 pasienter i 5 studier. Oppfølgingstid 7-270dager	**6** per 1000 — **3** per 1000 Forskjell: **3 færre** per 1000 (CI 95% 4 færre - 1 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Fatal blødning	Basert på data fra 5,078 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 21-270 dager	**1** per 1000 (CI 95% 0 færre - 0 færre)	**Moderat** Ingen rapporterte hendelser	
DVT+lungeemboli	Relativ risiko 0.31 (CI 95% 0.12 - 0.81) Basert på data fra 4,890 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 21-270 dager	**30** per 1000 — **9** per 1000 Forskjell: **21 færre** per 1000 (CI 95% 26 færre - 4 færre)	**Moderat** Risiko for systematiske feil	
Større blødning, lav risiko	Relativ risiko 2.03 (CI 95% 1.37 - 3.01) Basert på data fra 5,457 pasienter i 7 studier. Oppfølgingstid 7-270 dager	**12** per 1000 — **24** per 1000 Forskjell: **12 flere** per 1000 (CI 95% 4 flere - 24 flere)	**Høy**	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboseprofylakse hos pasienter med moderat risiko
Intervensjon: Kompresjonsstrømper
Komparator: Ingen behandling

Sammendrag

Bibliografi: Roderick P, Ferris G, Wilson K, et al. Towards evidence-based guidelines for the prevention of venous thromboembolism: systematic reviews of mechanical methods, oral anticoagulation, dextran and regional anaesthesia as thromboprophylaxis. Health Technol Assess. 2005;9(49):1-78.
Sachdeva A, Dalton M, Amaragiri SV, Lees T. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(7):CD001484. Bahl V, Hu HM, Henke PK, Wakefield TW, Campbell DA Jr, Caprini JA. A validation study of a retrospective venous thromboembolism risk scoring method. Ann Surg. 2010;251(2):344-350.
CLOTS Trials Collaboration; Dennis M, Sandercock PA, Reid J, et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. Lancet. 2009;373(9679):1958-1965.

Utgangsrisiko for tromboemboli (VT): Risikoen for VT uten profylakse er basert på data fra en stor, retrospektiv observasjonsstudie av Bahl et al, jusert for mottatt profylakse. Hos lavrisikopasienter er det ikke rapportert noen tilfeller av symptomatisk venøs tromboemboli.
Data på fatal lungeemboli er ikke tilgjengelig.
Risiko for systematiske feil: Det var ublindet vurdering av utfall og uklar allokeringsprosedyre i flere studier.
Indirekte data: Relativ risiko for symptomatisk venøs tromboemboli utledet fra et surrogat endemål i form av asymptomatisk og symptomatisk proksimal eller distal DVT.
Data på hudkomplikasjoner er basert på en større studie av slagpasienter.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen behandling — Kompresjonsstrømper	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
DVT + lungeemboli (til utskrivelse)	Odds ratio 0.35 (CI 95% 0.26 - 0.47) Basert på data fra 1,239 pasienter i 8 studier. Oppfølgingstid til utskrivelse	**30** per 1000 — **11** per 1000 Forskjell: **19 færre** per 1000 (CI 95% 22 færre - 16 færre)	**Lav** Risiko for systematiske feil og delvis indirekte data	
Hudkomplikasjoner	Odds ratio 4.18 (CI 95% 2.4 - 7.27) Basert på data fra 2,518 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1-30 dager	**13** per 1000 — **52** per 1000 Forskjell: **39 flere** per 1000 (CI 95% 18 flere - 74 færre)	**Lav** Risiko for systematiske feil og indirekte data	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[97] Roderick P et al. Towards evidence-based guidelines for the prevention of venous thromboembolism: systematic reviews of mechanical methods, oral anticoagulation.... Health Technol Assess. 2005, 9 (49) :1-78.. Pubmed

[98] Sachdeva A et al. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. Cochrane Database Syst Rev. 2010; (7): CD001484. . Pubmed Tidsskrift

[100] Dennis M et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to Reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (clots trial 1): a multicentre, randomized controlled trial. Lancet. 2009: 373 (9679) :1958-1965.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboseprofylakse hos pasienter med moderat risiko
Intervensjon: Mekanisk profylakse
Komparator: LMWH

Sammendrag

Tromboemboli (VT): Antall tilfeller av VT i gruppen med mekanisk profylakse er ikke rapportert.
Blødning: Risiko for blødning med kun mekanisk profylakse er estimert ved å bruke data på antall blødningshendelser i kontrollgruppen i studier som har vurdert LMWH vs ingen profylakse.
Hudkomplikasjoner: Forekomst av hudkomplikasjoner er vurdert av personale som ikke har vært blindet. Det er brukt indirekte data fra CLOTS-studien som studerte bruk av kompresjonsstrømper hos slagpasienter.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** LMWH — Mekanisk profylakse	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
DVT, lungeemboli	Relativ risiko 1.8 (CI 95% 1.16 - 2.7) Basert på data fra 3,134 pasienter i 8 studier.	**9** per 1000 — **16** per 1000 Forskjell: **7 flere** per 1000 (CI 95% 1 flere - 16 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil	
Større blødning, lav risiko	Relativ risiko 0.51 (CI 95% 0.4 - 0.64) Basert på data fra 5,457 pasienter i 7 studier.	**24** per 1000 — **12** per 1000 Forskjell: **12 færre** per 1000 (CI 95% 14 færre - 9 færre)	**Høy**	

Hudkomplikasjoner	Odds ratio 4.18 (CI 95% 2.4 - 7.27) Basert på data fra 2,518 pasienter i 1 studier.	**13** per 1000 **52** per 1000 Forskjell: **39 flere** per 1000 (CI 95% 18 flere - 74 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil, indirekte data	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboseprofylakse hos pasienter med moderat risiko
Intervensjon: Heparin + kompresjonsstrømper
Komparator: LMWH eller UFH

Sammendrag

Venøs tromboembolisk sykdom (VT): Risiko for VT med heparin + kompresjonsstrømper er basert på data fra Bahl et al 2010 og justert for mottatt profylakse. Insidens av VT hos lavrisikogruppen var på 0%.
Kvalitet på dokumentasjonen: Allokeringsprosedyre er ufullstendig rapportert og det er uklart om alle involverte var blindet. Det er brukt surrogate endemål i de fleste studiene.
Det er observert noe heterogene estimater (varierende resultater) på tvers av studiene uten at dette kan forklares.
Det er brukt delvis indirekte data fra studier på abdominal kirurgi (6 studier) og ortopedisk kirurgi (4).
De ulike profylaktiske midlene inkluderte ufraksjonert heparin (5), dextran (3), LMWH (1) og ASA (1).
Hudkomplikasjoner: Vurdering av hudkomplikasjoner var vurdert av personale som ikke var blindet. Det er brukt indireke data fra CLOTS-studien som vurderte bruk av kompresjonsstrømper hos slagpasienter.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** LMWH eller UFH / Heparin + kompresjonsstrømper	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
DVT og lungeemboli	Odds ratio 0.4 (CI 95% 0.25 - 0.65) Basert på data fra 1,089 pasienter i 10 studier. Oppfølgingstid til utskrivning	**9** per 1000 **4** per 1000 Forskjell: **5 færre** per 1000 (CI 95% 7 færre - 3 færre)	**Lav** Heterogene estimater og delvis indirekte data	
Hudkomplikasjoner	Odds ratio 4.18 (CI 95% 2.4 - 7.27) Basert på data fra 2,518 pasienter i 1 studier.	**13** per 1000 **52** per 1000 Forskjell: **39 flere** per 1000 (CI 95% 18 flere - 74 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og indirekte data.	

	Oppfølgingstid 1-30 dager			

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboseprofylakse hos pasienter med moderat risiko for trombose og høy risiko for blødning
Intervensjon: Mekanisk profylakse
Komparator: LMWH

Sammendrag

Tromboemboli (VT): Antall tilfeller av VT i gruppen med mekanisk profylakse er ikke rapportert.
Blødning: Risiko for blødning med kun mekanisk profylakse er estimert ved å bruke data på antall blødningshendelser i kontrollgruppen i studier som har vurdert LMWH vs ingen profylakse.
Hudkomplikasjoner: Forekomst av hudkomplikasjoner er vurdert av personale som ikke har vært blindet. Det er brukt indirekte data fra CLOTS-studien som studerte bruk av kompresjonsstrømper hos slagpasienter.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** LMWH — Mekanisk profylakse	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
DVT, lungeemboli	Relativ risiko 1.8 (CI 95% 1.16 - 2.7) Basert på data fra 3,134 pasienter i 8 studier.	**9** per 1000 — **16** per 1000 Forskjell: **7 flere** per 1000 (CI 95% 1 flere - 16 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil	
Større blødning, moderat-høy risiko	Relativ risiko 0.51 (CI 95% 0.4 - 0.61) Basert på data fra 5,457 pasienter i 7 studier.	**45** per 1000 — **23** per 1000 Forskjell: **22 færre** per 1000 (CI 95% 27 færre - 18 færre)	**Høy**	
Hudkomplikasjoner	Odds ratio 4.18 (CI 95% 2.4 - 7.27) Basert på data fra 2,518 pasienter i 1 studier.	**13** per 1000 — **52** per 1000 Forskjell: **39 flere** per 1000 (CI 95% 18 flere - 74 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil, indirekte data	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Ved samtidig høy blødningsrisiko

Svak Anbefaling

Til pasienter med moderat risiko for DVT og lungeemboli (LE), samt der konsekvensene av blødning er spesielt alvorlige, foreslås bruk av kompresjonsstrømper i lårhøyde frem til utskrivelse eller mobilisering, fremfor lavmolekylært heparin (LMWH).

Praktisk Info

Anbefalingen er basert på risikovurdering for tromboembolisme vurdert ved Caprini-skår (her: Caprini-skår 3-4) og risikofaktorer for blødning. Caprini er validert i en stor retrospektiv studie og utgjør det beste verktøy for å skille mellom ulike risikogrupper for tromboembolisme, selvom den inkluderer enkelte faktorer som i ettertid har vist seg å ikke gi økt risiko.

Caprini risikoskår

O p = veldig lav risiko (0,5%). 1-2 p = lav risiko (1,5%). 3-4 p = moderat risiko (3-4%). 5 p og høyere = høy risiko (> 3%)

5poeng	Slag eller ryggmargsskade (< 1mnd) Elektiv protesekirurgi Fraktur i bekken eller underekstremitet
3poeng	Alder > 75 år Tidligere venøs tromboemboli (VT) Positiv familiehistorie for VT eller kjent trombofili
2poeng	Alder 61-74 år Artroskopi Åpen eller laparoskopisk kirurgi (> 45 min) Malignitet og/eller inneliggende CVK Immobilisert > 72 timer, ev. immobilisering grunnet gips
1poeng	Alder 41-60 år BMI > 25

	Mindre kirurgi Hovne ben, varicer Graviditet, postpartum, multiple tidligere spontanaborter P-piller, østrogenterapi Sepsis, alvorlig lungesykdom (inkludert pneumoni), hjertesvikt siste måneden Redusert lungefunksjon, akutt hjerteinfarkt, inflammatorisk tarmsykdom, immobilisert medisinsk pasient

Risikofaktorer for større blødning: Dette er ikke et skåringsverktøy. Gjennomsnittlig risiko tilsvarer ca 1%, høy risiko 2%

Generelle faktorer	Aktiv blødning, tidligere større blødning, kjent ubehandlet blødningsforstyrrelse Alvorlig nyre- eller leversvikt Trombocytopeni Akutt slag. Ukontrollert hypertensjon Spinalpunksjon, epidural- eller spinalanestesi innen siste 4 t eller neste 12 t Bruk av blodfortynnende
Prosedyrespesifikke faktorer	**Bukkirurgi**: Mann, preoperativ Hb < 13g/dl, malignitet, omfattende kirurgi (2 eller flere prosedyrer, vanskelig disseksjon, > 1 anastomose)
	Pankreatikoduodenenktomi: Sepsis, pankreaslekkasje, "sentinel-blødning"
	Leverreseksjon: Antall segment, samtidig ekstrahepatisk organreseksjon, levermalignitet, preoperativ anemi eller trombocytopeni
	Hjertekirurgi: ASA-bruk, klopidogrel < 3 d preoperativ, BMI > 25, akutt kirurgi, mer enn 5 graft, høy alder, nyresvikt, lang operasjonstid
	Torakskirurgi: Pneumonektomi eller utvidet reseksjon
	Prosedyrer med potensielt alvorlige konsekvenser av blødning: Kraniotomi, spinalkirurgi eller - traume, rekonstruktiv kirurgi med "free flap"

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Ved blødningsrisiko uten profylakse på 2% tyder studieresultatene på at antall forhindrede DVT og LE (redusert fra 30 til 9/1000) tilsvarer antall blødningskomplikasjoner man utløser ved bruk av LMWH (økt fra 22 til 45/1000) sammenlignet med ingen behandling. Denne balansen er gunstigere med kompresjonsstrømper (19 færre ikke-fatale tromboemboliske hendelser pr 1000 pasienter) på bekostning av økt antall hudkomplikasjoner (13 til 52/1000).

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Moderat tiltro til effektestimatet for LMWH. Basert på en metaanalyse der 2 av 3 studier hadde mangelfull blinding. Ublindet vurdering av utfall og uklar redegjørelse for studiedesign, samt få studier resulterer i liten tiltro til effektestimatene for kompresjonsstrømper.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Vi tror de fleste pasienter ville foretrukket kompresjonsstrømper gitt den betydelige økte blødningsrisikoen ved LMWH, men dette vil avhenge av opplevd ubehag ved kompresjonsstrømper og risiko for hudkomplikasjoner.

Ressursbruk og andre hensyn

Ingen vesentlige problemer med anbefalt alternativ

Kompresjonsstrømper inngår i de fleste avdelingers repertoar, er rimelig og enkelt.

Begrunnelse

Da dokumentasjonen for anbefalingen er relativt svak, bør kirurgens vurdering i den enkelte situasjon telle sterkt.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboseprofylakse hos pasienter med moderat risiko for trombose og høy risiko for blødning
Intervensjon: Mekanisk profylakse
Komparator: LMWH

Sammendrag

Tromboemboli (VT): Antall tilfeller av VT i gruppen med mekanisk profylakse er ikke rapportert.
Blødning: Risiko for blødning med kun mekanisk profylakse er estimert ved å bruke data på antall blødningshendelser i kontrollgruppen i studier som har vurdert LMWH vs ingen profylakse.
Hudkomplikasjoner: Forekomst av hudkomplikasjoner er vurdert av personale som ikke har vært blindet. Det er brukt indirekte data fra CLOTS-studien som studerte bruk av kompresjonsstrømper hos slagpasienter.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** LMWH — Mekanisk profylakse	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
DVT, lungeemboli	Relativ risiko 1.8 (CI 95% 1.16 - 2.7) Basert på data fra 3,134 pasienter i 8 studier.	**9** per 1000 — **16** per 1000 Forskjell: **7 flere** per 1000 (CI 95% 1 flere - 16 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil	
Større blødning, moderat-høy risiko	Relativ risiko 0.51 (CI 95% 0.4 - 0.61) Basert på data fra 5,457 pasienter i 7 studier.	**45** per 1000 — **23** per 1000 Forskjell: **22 færre** per 1000 (CI 95% 27 færre - 18 færre)	**Høy**	
Hudkomplikasjoner	Odds ratio 4.18 (CI 95% 2.4 - 7.27) Basert på data fra	**13** — **52**	**Lav**	

	2,518 pasienter i 1 studier.	per 1000 per 1000 Forskjell: **39 flere** per 1000 (CI 95% 18 flere - 74 flere)	Risiko for systematiske feil, indirekte data	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

HØY RISIKO for DVT/lungeemboli *(klikk på anbefalingen for risikofaktorer - under praktisk informasjon)*

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler profylakse med lavmolekylært heparin (LMWH) frem til utskrivelse eller mobilisering.

Praktisk Info

Anbefalingen er basert på risikovurdering for tromboembolisme vurdert ved Caprini-skår (her: Caprini-skår lik eller høyere enn 5). Caprini er validert i en stor retrospektiv studie og utgjør det beste verktøy for å skille mellom ulike risikogrupper for tromboembolisme, selvom den inkluderer enkelte faktorer som i ettertid har vist seg å ikke gi økt risiko. Bariatrisk kirurgi og gynekologiske inngrep pga malignitet er ekspempler på operasjoner som anses ha høy risiko for tromboembolisme. Obs at flere av disse tilstandene og kan medføre økt blødningsrisiko.

Anbefalt dosering av LMWH: sc dalteparin 5000 IE x 1. Sc enoxaparin 40 mg x 1. Sc tinzaparin 4500 IE x 1. Dosejusteres ved nyresvikt (GFR < 30). Gis under sykehusoppholdet. Det anbefales kompresjonsstrømper til låret.

Caprini risikoskår

O p = veldig lav risiko (0,5%). 1-2 p = lav risiko (1,5%). 3-4 p = moderat risiko (3-4%). 5 p og høyere = høy risiko (> 3%)

5poeng	Slag eller ryggmargsskade (< 1mnd) Elektiv protesekirurgi Fraktur i bekken eller underekstremitet
3poeng	Alder > 75 år Tidligere venøs tromboemboli (VT) Positiv familiehistorie for VT eller kjent trombofili

2poeng	Alder 61-74 år Artroskopi Åpen eller laparoskopisk kirurgi (> 45 min) Malignitet og/eller inneliggende CVK Immobilisert > 72 timer, ev. immobilisering grunnet gips
1poeng	Alder 41-60 år BMI > 25 Mindre kirurgi Hovne ben, varicer Graviditet, postpartum, multiple tidligere spontanaborter P-piller, østrogenterapi Sepsis, alvorlig lungesykdom (inkludert pneumoni), hjertesvikt siste måneden Redusert lungefunksjon, akutt hjerteinfarkt, inflammatorisk tarmsykdom, immobilisert medisinsk pasient

Risikofaktorer for større blødning: Dette er ikke et skåringsverktøy. Gjennomsnittlig risiko tilsvarer ca 1%, høy risiko 2%

Generelle faktorer	Aktiv blødning, tidligere større blødning, kjent ubehandlet blødningsforstyrrelse Alvorlig nyre- eller leversvikt Trombocytopeni Akutt slag. Ukontrollert hypertensjon Spinalpunksjon, epidural- eller spinalanestesi innen siste 4 t eller neste 12 t Bruk av blodfortynnende
Prosedyrespesifikke faktorer	**Bukkirurgi**: Mann, preoperativ Hb < 13g/dl, malignitet, omfattende kirurgi (2 eller flere prosedyrer, vanskelig disseksjon, > 1 anastomose)

	Pankreatikoduodenenktomi: Sepsis, pankreaslekkasje, "sentinel-blødning"
	Leverreseksjon: Antall segment, samtidig ekstrahepatisk organreseksjon, levermalignitet, preoperativ anemi eller trombocytopeni
	Hjertekirurgi: ASA-bruk, klopidogrel < 3 d preoperativ, BMI > 25, akutt kirurgi, mer enn 5 graft, høy alder, nyresvikt, lang operasjonstid
	Torakskirurgi: Pneumonektomi eller utvidet reseksjon
	Prosedyrer med potensielt alvorlige konsekvenser av blødning: Kraniotomi, spinalkirurgi eller - traume, rekonstruktiv kirurgi med "free flap"

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Sammenlignet med ingen profylakse vil LMWH halvere antall fatale LE fra 12 til 6/1000 pasienter. Ikke-fatale DVT og LE reduseres fra 60 til 19/1000. Større blødninger øker fra 12 til 24/1000. Tillegg av kompresjonsstrømper reduserer antall DVT og LE ytterligere til 8/1000 på bekostning av opptil 4-doblet antall hudkomplikasjoner (fra 13 til 52/1000).

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Moderat. 95% konfidensintervallet for effektestimatet for fatale LE er upresist, dvs det inkluderer både muligheten for ingen effekt og betydelig effekt. En av studiene i metaanalysen var ikke blindet.

Verdier og preferanser

Ingen betydelig variasjon forventet

Vi antar de fleste pasienter vil ønske å bruke LMWH gitt den betydelige gevinsten. Vi antar at de fleste pasienterogså vil ønske kompresjonsstrømper i tillegg, men gevinsten er her langt mindre og risiko for hudkomplikasjoner tilsier individuelle vurderinger.

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Den sterke anbefalingen for LMWH er basert på tydelig gevinst og høy kvalitet på dokumentasjonen. Derimot er gevinsten av kompresjonstrømper begrenset mht å redusere tromboemboliske hendelser, det er risiko for hudkomplikasjoner og kvaliteten på dokumentasjonen er lav. Dette ligger til grunn for vår svake anbefaling for tillegg av kompresjonsstrømper og tilsier individuelle vurderinger basert på pasientens preferanser og risiko for hudkomplikasjoner.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboseprofylakse hos pasienter med høy risiko
Intervensjon: LMWH
Komparator: Ingen behandling

Sammendrag

Fatal lungeemboli: 24 av 2589 (0.9%) i kontrollgruppene døde av ulike årsaker og risikoen for en fatal lungeemboli er beregnet utfra dette estimatet på totalmortalitet. Risiko for fatal lungeemboli for de ulike *risikogruppene* er igjen kalkulert utfra antagelsen at forholdet mellom totalmortalitet og fatal lungeemboli ikke varierer mellom de ulike risikogruppene.
Symptomatisk venøs tromboemboli (VT): Utgangsrisikoen for VT er basert på data fra Bahl et al 2010 og justert for mottatt profylakse. Insidens av VT hos lavrisikogruppen er 0%.
En av de inkluderte studiene var ikke blindet, en studie forklarte ikke allokeringprosedyre. Ikke-fatal symptomatisk venøs tromboemboli ble ikke objektivt bekreftet i en stor studie.
Større blødning: I 7 studier på LMWH vs ingen profylakse ved abdominal kirurgi (Mismetti et al 2001) var risikoen for større blødning i kontrollgruppen 1.2%. I 36 studier på LMWH vs UFH ved abdominal kirurgi var risikoen for større blødning i gruppen som mottok ufraksjonert heparin på 3.2%, men kun 2.7% ved ikke-cancer kirurgi og hele 8.1% ved cancerkirugi. I en nyere sammenligning av LMWH vs fondaparinuks var risikoen for blødning som krevde re-operasjon eller annen intervensjon 1% i LMWH-gruppen. I en sekundær analyse av RCT-data fra Cohen et al. 1997 var risikoen for større blødning 1.8 ganger så stor hos pasienter med malign sykdom.
Det var variabel definisjon av større blødning på tvers av studiene.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen behandling	LMWH	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Fatal lungeemboli	Relativ risiko 0.54 (CI 95% 0.27 - 1.1) Basert på data fra 5,142 pasienter i 5 studier. Oppfølgingstid 7-270dager	**12** per 1000	**6** per 1000 Forskjell: **6 færre** per 1000 (CI 95% 9 færre - 1 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Fatal blødning	Basert på data fra 5,078 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 21-270 dager	**1** per 1000	**0** per 1000	**Moderat** Ingen rapporterte hendelser	
DVT+lungeemboli	Relativ risiko 0.31 (CI 95% 0.12 - 0.81) Basert på data fra 4,890 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 21-270 dager	**60** per 1000	**19** per 1000 Forskjell: **41 færre** per 1000 (CI 95% 53 færre - 11 færre)	**Moderat** Risiko for systematiske feil	
Større blødning, lav risiko	Relativ risiko 2.03 (CI 95% 1.37 - 3.01) Basert på data fra	**12** per 1000	**24** per 1000	**Høy**	

	5,457 pasienter i 7 studier. Oppfølgingstid 7-270 dager	Forskjell: **12 flere** per 1000 (CI 95% 4 flere - 24 flere)		

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboseprofylakse hos pasienter med høy risiko
Intervensjon: Kompresjonsstrømper
Komparator: Ingen behandling

Sammendrag

Bibliografi: Roderick P, Ferris G, Wilson K, et al. Towards evidence-based guidelines for the prevention of venous thromboembolism: systematic reviews of mechanical methods, oral anticoagulation, dextran and regional anaesthesia as thromboprophylaxis. Health Technol Assess. 2005;9(49):1-78.
Sachdeva A, Dalton M, Amaragiri SV, Lees T. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(7):CD001484. Bahl V, Hu HM, Henke PK, Wakefield TW, Campbell DA Jr, Caprini JA. A validation study of a retrospective venous thromboembolism risk scoring method. Ann Surg. 2010;251(2):344-350.
CLOTS Trials Collaboration; Dennis M, Sandercock PA, Reid J, et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. Lancet. 2009;373(9679):1958-1965.

Utgangsrisiko for tromboemboli (VT): Risikoen for VT uten profylakse er basert på data fra en stor, retrospektiv observasjonsstudie av Bahl et al, justert for mottatt profylakse. Hos lavrisikopasienter er det ikke rapportert noen tilfeller av symptomatisk venøs tromboemboli.
Data på fatal lungeemboli er ikke tilgjengelig.
Risiko for systematiske feil: Det var ublindet vurdering av utfall og uklar allokeringsprosedyre i flere studier.
Indirekte data: Relativ risiko for symptomatisk venøs tromboemboli utledet fra et surrogat endemål i form av asymptomatisk og symptomatisk proksimal eller distal DVT.
Data på hudkomplikasjoner er basert på en større studie av slagpasienter.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen behandling Kompresjonsstrømper	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
DVT + lungeemboli (til utskrivelse)	Odds ratio 0.35 (CI 95% 0.26 - 0.47) Basert på data fra 1,239 pasienter i 8 studier. Oppfølgingstid til utskrivelse	**60** per 1000 **22** per 1000 Forskjell: **38 færre** per 1000 (CI 95% 44 færre - 31 færre)	**Lav** Risiko for systematiske feil og delvis indirekte data	

Hudkomplikasjoner	Odds ratio 4.18 (CI 95% 2.4 - 7.27) Basert på data fra 2,518 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1-30 dager	**13** per 1000 **52** per 1000 Forskjell: **39 flere** per 1000 (CI 95% 18 flere - 74 færre)	**Lav** Risiko for systematiske feil og indirekte data	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[97] Roderick P et al. Towards evidence-based guidelines for the prevention of venous thromboembolism: systematic reviews of mechanical methods, oral anticoagulation.... Health Technol Assess. 2005, 9 (49) :1-78.. Pubmed

[98] Sachdeva A et al. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. Cochrane Database Syst Rev. 2010; (7): CD001484. . Pubmed Tidsskrift

[100] Dennis M et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to Reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (clots trial 1): a multicentre, randomized controlled trial. Lancet. 2009: 373 (9679) :1958-1965.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboseprofylakse hos pasienter med høy risiko
Intervensjon: Mekanisk profylakse
Komparator: LMWH

Sammendrag

Tromboemboli (VT): Antall tilfeller av VT i gruppen med mekanisk profylakse er ikke rapportert.
Blødning: Risiko for blødning med kun mekanisk profylakse er estimert ved å bruke data på antall blødningshendelser i kontrollgruppen i studier som har vurdert LMWH vs ingen profylakse.
Hudkomplikasjoner: Forekomst av hudkomplikasjoner er vurdert av personale som ikke har vært blindet. Det er brukt indirekte data fra CLOTS-studien som studerte bruk av kompresjonsstrømper hos slagpasienter.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** LMWH	Mekanisk profylakse	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
DVT, lungeemboli	Relativ risiko 1.8 (CI 95% 1.16 - 2.7) Basert på data fra	**19** per 1000	**34** per 1000	**Lav** Risiko for systematiske feil	

	3,134 pasienter i 8 studier.	Forskjell: **15 flere** per 1000 (CI 95% 3 flere - 34 flere)		
Større blødning, lav risiko	Relativ risiko 0.51 (CI 95% 0.4 - 0.64) Basert på data fra 5,457 pasienter i 7 studier.	**24** per 1000 **12** per 1000 Forskjell: **12 færre** per 1000 (CI 95% 14 færre - 9 færre)	**Høy**	
Hudkomplikasjoner	Odds ratio 4.18 (CI 95% 2.4 - 7.27) Basert på data fra 2,518 pasienter i 1 studier.	**13** per 1000 **52** per 1000 Forskjell: **39 flere** per 1000 (CI 95% 18 flere - 74 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil, indirekte data	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboseprofylakse hos pasienter med høy risiko
Intervensjon: Heparin + kompresjonsstrømper
Komparator: LMWH eller UFH

Sammendrag

Venøs tromboembolisk sykdom (VT): Risiko for VT med heparin + kompresjonsstrømper er basert på data fra Bahl et al 2010 og justert for mottatt profylakse. Insidens av VT hos lavrisikogruppen var på 0%.
Kvalitet på dokumentasjonen: Allokeringsprosedyre er ufullstendig rapportert og det er uklart om alle involverte var blindet. Det er brukt surrogate endemål i de fleste studiene.
Det er observert noe heterogene estimater (varierende resultater) på tvers av studiene uten at dette kan forklares.
Det er brukt delvis indirekte data fra studier på abdominal kirurgi (6 studier) og ortopedisk kirurgi (4).
De ulike profylaktiske midlene inkluderte ufraksjonert heparin (5), dextran (3), LMWH (1) og ASA (1).
Hudkomplikasjoner: Vurdering av hudkomplikasjoner var vurdert av personale som ikke var blindet. Det er brukt indireke data fra CLOTS-studien som vurderte bruk av kompresjonsstrømper hos slagpasienter.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** LMWH eller UFH	Heparin + kompresjonsstrømper	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
DVT og lungeemboli	Odds ratio 0.4 (CI 95% 0.25 - 0.65)	**19**	**8**	**Lav**	

	Basert på data fra 1,089 pasienter i 10 studier. Oppfølgingstid til utskrivning	per 1000 per 1000 Forskjell: **11 færre** per 1000 (CI 95% 14 færre - 6 færre)	Heterogene estimater og delvis indirekte data	
Hudkomplikasjoner	Odds ratio 4.18 (CI 95% 2.4 - 7.27) Basert på data fra 2,518 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1-30 dager	**13** per 1000 **52** per 1000 Forskjell: **39 flere** per 1000 (CI 95% 18 flere - 74 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og indirekte data.	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Utvidet profylakse hos høyrisikopasienter, eks. med aktiv malign sykdom
Intervensjon: Utvidet medikamentell profylakse
Komparator: Kortvarig medikamentell profylakse

Sammendrag

Lav kvalitet på dokumentasjonen: De inkluderte studiene hadde ufullstendig blinding og oppga ufullstendige data på allokeringsprosedyre. Det er dessuten målt et surrogat endemål i form av asymptomatisk DVT screenet ved venografi i stedet for det pasientviktige utfallet symptomatisk DVT.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Kortvarig medikamentell profylakse / Utvidet medikamentell profylakse	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet	Odds ratio 1.12 (CI 95% 0.65 - 1.93) Basert på data fra 1,021 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 3 mnd	**54** per 1000 **60** per 1000 Forskjell: **16 flere** per 1000 (CI 95% 18 færre - 45 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
DVT + lungeemboli	Odds ratio 0.22 (CI 95% 0.06 - 0.8) Basert på data fra 901 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 3 mnd	**17** per 1000 **4** per 1000 Forskjell: **13 færre** per 1000	**Lav** Risiko for systematiske feil og indirekte data	

		(CI 95% 16 færre - 3 færre)		
Større blødning	Odds ratio 1.11 (CI 95% 0.62 - 1.97) Basert på data fra 1,242 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 3 mnd	**12** per 1000 **13** per 1000 Forskjell: **1 flere** per 1000 (CI 95% 5 færre - 11 færre)	**Lav** Risiko for systematiske feil og upresise estimater	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboseprofylakse hos pasienter med høy risiko for trombose og høy risiko for blødning
Intervensjon: Mekanisk profylakse
Komparator: LMWH

Sammendrag

Tromboemboli (VT): Antall tilfeller av VT i gruppen med mekanisk profylakse er ikke rapportert.
Blødning: Risiko for blødning med kun mekanisk profylakse er estimert ved å bruke data på antall blødningshendelser i kontrollgruppen i studier som har vurdert LMWH vs ingen profylakse.
Hudkomplikasjoner: Forekomst av hudkomplikasjoner er vurdert av personale som ikke har vært blindet. Det er brukt indirekte data fra CLOTS-studien som studerte bruk av kompresjonsstrømper hos slagpasienter.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** LMWH Mekanisk profylakse	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
DVT, lungeemboli	Relativ risiko 1.8 (CI 95% 1.16 - 2.7) Basert på data fra 3,134 pasienter i 8 studier.	**19** per 1000 **34** per 1000 Forskjell: **15 flere** per 1000 (CI 95% 3 flere - 34 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil	
Større blødning, moderat-høy risiko	Relativ risiko 0.51 (CI 95% 0.4 - 0.64) Basert på data fra 5,457 pasienter i 7 studier.	**45** per 1000 **23** per 1000 Forskjell: **22 færre** per 1000 (CI 95% 27 færre - 16 færre)	**Høy**	

Hudkomplikasjoner	Odds ratio 4.18 (CI 95% 2.4 - 7.27) Basert på data fra 2,518 pasienter i 1 studier.	**13** per 1000 **52** per 1000 Forskjell: **39 flere** per 1000 (CI 95% 18 flere - 74 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil, indirekte data	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Svak Anbefaling

Vi foreslår i tillegg bruk av kompresjonsstrømper i lårhøyde.

Praktisk Info

Anbefalingen er basert på risikovurdering for tromboembolisme vurdert ved Caprini-skår (her: Caprini-skår lik eller høyere enn 5). Caprini er validert i en stor retrospektiv studie og utgjør det beste verktøy for å skille mellom ulike risikogrupper for tromboembolisme, selvom den inkluderer enkelte faktorer som i ettertid har vist seg å ikke gi økt risiko. Bariatrisk kirurgi og gynekologiske inngrep pga malignitet er ekspempler på operasjoner som anses ha høy risiko for tromboembolisme. Obs at flere av disse tilstandene og kan medføre økt blødningsrisiko.
Anbefalt dosering av LMWH: sc dalteparin 5000 IE x 1. Sc enoxaparin 40 mg x 1. Sc tinzaparin 4500 IE x 1. Dosejusteres ved nyresvikt (GFR < 30). Gis under sykehusoppholdet. Det anbefales kompresjonsstrømper til låret.

Caprini risikoskår

O p = veldig lav risiko (0,5%). 1-2 p = lav risiko (1,5%). 3-4 p = moderat risiko (3-4%). 5 p og høyere = høy risiko (> 3%)

5poeng	Slag eller ryggmargsskade (< 1mnd) Elektiv protesekirurgi Fraktur i bekken eller underekstremitet
3poeng	Alder > 75 år Tidligere venøs tromboemboli (VT) Positiv familiehistorie for VT eller kjent trombofili
2poeng	Alder 61-74 år Artroskopi Åpen eller laparoskopisk kirurgi (> 45 min)

	Malignitet og/eller inneliggende CVK Immobilisert > 72 timer, ev. immobilisering grunnet gips
1poeng	Alder 41-60 år BMI > 25 Mindre kirurgi Hovne ben, varicer Graviditet, postpartum, multiple tidligere spontanaborter P-piller, østrogenterapi Sepsis, alvorlig lungesykdom (inkludert pneumoni), hjertesvikt siste måneden Redusert lungefunksjon, akutt hjerteinfarkt, inflammatorisk tarmsykdom, immobilisert medisinsk pasient

Risikofaktorer for større blødning: Dette er ikke et skåringsverktøy. Gjennomsnittlig risiko tilsvarer ca 1%, høy risiko 2%

Generelle faktorer	Aktiv blødning, tidligere større blødning, kjent ubehandlet blødningsforstyrrelse Alvorlig nyre- eller leversvikt Trombocytopeni Akutt slag. Ukontrollert hypertensjon Spinalpunksjon, epidural- eller spinalanestesi innen siste 4 t eller neste 12 t Bruk av blodfortynnende
Prosedyrespesifikke faktorer	**Bukkirurgi**: Mann, preoperativ Hb < 13g/dl, malignitet, omfattende kirurgi (2 eller flere prosedyrer, vanskelig disseksjon, > 1 anastomose)
	Pankreatikoduodenenktomi: Sepsis, pankreaslekkasje, "sentinel-blødning"
	Leverreseksjon: Antall segment, samtidig ekstrahepatisk organreseksjon, levermalignitet, preoperativ anemi eller trombocytopeni
	Hjertekirurgi: ASA-bruk, klopidogrel < 3 d preoperativ, BMI > 25, akutt kirurgi, mer enn 5 graft, høy alder, nyresvikt, lang operasjonstid
	Torakskirurgi: Pneumonektomi eller utvidet reseksjon
	Prosedyrer med potensielt alvorlige konsekvenser av blødning: Kraniotomi, spinalkirurgi eller - traume, rekonstruktiv kirurgi med "free flap"

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Sammenlignet med ingen profylakse vil muligens LMWH halvere antall fatale LE fra 12 til 6/1000 pasienter. Ikke-fatale DVT og LE reduseres fra 60 til 19/1000. Større blødninger øker fra 12 til 24/1000. Tillegg av kompresjonsstrømper reduserer antall DVT og LE ytterligere til 8/1000 på bekostning av opptil 4-doblet antall hudkomplikasjoner (fra 13 til 52/1000).

Kvalitet på dokumentasjonen Moderat

Moderat. 95% konfidensintervallet for effektestimatet for fatale LE er upresist, dvs det inkluderer både muligheten for ingen effekt og betydelig effekt. En av studiene i metaanalysen var ikke blindet.

Verdier og preferanser Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Vi antar de fleste pasienter vil ønske å bruke LMWH gitt den betydelige gevinsten. Vi antar at de fleste pasienterogså vil ønske kompresjonsstrømper i tillegg, men gevinsten er her langt mindre og risiko for hudkomplikasjoner tilsier individuelle vurderinger.

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Den sterke anbefalingen for LMWH er basert på tydelig gevinst og høy kvalitet på dokumentasjonen. Derimot er gevinsten av kompresjonstrømper begrenset mht å redusere tromboemboliske hendelser, det er risiko for hudkomplikasjoner og kvaliteten på dokumentasjonen er lav. Dette ligger til grunn for vår svake anbefaling og tilsier individuelle vurderinger basert på pasientens preferanser og risiko for hudkomplikasjoner.

Problemstilling/ PICO

Populasjon:	Tromboseprofylakse hos pasienter med høy risiko
Intervensjon:	Kompresjonsstrømper
Komparator:	Ingen behandling

Sammendrag

Bibliografi: Roderick P, Ferris G, Wilson K, et al. Towards evidence-based guidelines for the prevention of venous thromboembolism: systematic reviews of mechanical methods, oral anticoagulation, dextran and regional anaesthesia as thromboprophylaxis. Health Technol Assess. 2005;9(49):1-78.
Sachdeva A, Dalton M, Amaragiri SV, Lees T. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(7):CD001484. Bahl V, Hu HM, Henke PK, Wakefield TW, Campbell DA Jr, Caprini JA. A validation study of a retrospective venous thromboembolism risk scoring method. Ann Surg. 2010;251(2):344-350.
CLOTS Trials Collaboration; Dennis M, Sandercock PA, Reid J, et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. Lancet. 2009;373(9679):1958-1965.

Utgangsrisiko for tromboemboli (VT): Risikoen for VT uten profylakse er basert på data fra en stor, retrospektiv observasjonsstudie av Bahl et al, jusert for mottatt profylakse. Hos lavrisikopasienter er det ikke rapportert noen tilfeller av symptomatisk venøs tromboemboli.
Data på fatal lungeemboli er ikke tilgjengelig.
Risiko for systematiske feil: Det var ublindet vurdering av utfall og uklar allokeringsprosedyre i flere studier.
Indirekte data: Relativ risiko for symptomatisk venøs tromboemboli utledet fra et surrogat endemål i form av asymptomatisk og symptomatisk proksimal eller distal DVT.
Data på hudkomplikasjoner er basert på en større studie av slagpasienter.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen behandling Kompresjonsstrømper	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
DVT + lungeemboli (til utskrivelse)	Odds ratio 0.35 (CI 95% 0.26 - 0.47) Basert på data fra 1,239 pasienter i 8 studier. Oppfølgingstid til utskrivelse	**60** per 1000 **22** per 1000 Forskjell: **38 færre** per 1000 (CI 95% 44 færre - 31 færre)	**Lav** Risiko for systematiske feil og delvis indirekte data	
Hudkomplikasjoner	Odds ratio 4.18 (CI 95% 2.4 - 7.27) Basert på data fra 2,518 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1-30 dager	**13** per 1000 **52** per 1000 Forskjell: **39 flere** per 1000 (CI 95% 18 flere - 74 færre)	**Lav** Risiko for systematiske feil og indirekte data	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[97] Roderick P et al. Towards evidence-based guidelines for the prevention of venous thromboembolism: systematic reviews of mechanical methods, oral anticoagulation.... Health Technol Assess. 2005, 9 (49) :1-78.. Pubmed

[98] Sachdeva A et al. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. Cochrane Database Syst Rev. 2010; (7): CD001484. . Pubmed Tidsskrift

[100] Dennis M et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to Reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (clots trial 1): a multicentre, randomized controlled trial. Lancet. 2009: 373 (9679) :1958-1965.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboseprofylakse hos pasienter med høy risiko
Intervensjon: Mekanisk profylakse
Komparator: LMWH

Sammendrag

Tromboemboli (VT): Antall tilfeller av VT i gruppen med mekanisk profylakse er ikke rapportert.
Blødning: Risiko for blødning med kun mekanisk profylakse er estimert ved å bruke data på antall blødningshendelser i kontrollgruppen i studier som har vurdert LMWH vs ingen profylakse.

Hudkomplikasjoner: Forekomst av hudkomplikasjoner er vurdert av personale som ikke har vært blindet. Det er brukt indirekte data fra CLOTS-studien som studerte bruk av kompresjonsstrømper hos slagpasienter.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** LMWH	 Mekanisk profylakse	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
DVT, lungeemboli	Relativ risiko 1.8 (CI 95% 1.16 - 2.7) Basert på data fra 3,134 pasienter i 8 studier.	**19** per 1000	**34** per 1000 Forskjell: **15 flere** per 1000 (CI 95% 3 flere - 34 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil	
Større blødning, lav risiko	Relativ risiko 0.51 (CI 95% 0.4 - 0.64) Basert på data fra 5,457 pasienter i 7 studier.	**24** per 1000	**12** per 1000 Forskjell: **12 færre** per 1000 (CI 95% 14 færre - 9 færre)	**Høy**	
Hudkomplikasjoner	Odds ratio 4.18 (CI 95% 2.4 - 7.27) Basert på data fra 2,518 pasienter i 1 studier.	**13** per 1000	**52** per 1000 Forskjell: **39 flere** per 1000 (CI 95% 18 flere - 74 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil, indirekte data	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboseprofylakse hos pasienter med høy risiko
Intervensjon: Heparin + kompresjonsstrømper
Komparator: LMWH eller UFH

Sammendrag

Venøs tromboembolisk sykdom (VT): Risiko for VT med heparin + kompresjonsstrømper er basert på data fra Bahl et al 2010 og justert for mottatt profylakse. Insidens av VT hos lavrisikogruppen var på 0%.
Kvalitet på dokumentasjonen: Allokeringsprosedyre er ufullstendig rapportert og det er uklart om alle involverte var blindet. Det er brukt surrogate endemål i de fleste studiene.

Det er observert noe heterogene estimater (varierende resultater) på tvers av studiene uten at dette kan forklares.
Det er brukt delvis indirekte data fra studier på abdominal kirurgi (6 studier) og ortopedisk kirurgi (4).
De ulike profylaktiske midlene inkluderte ufraksjonert heparin (5), dextran (3), LMWH (1) og ASA (1).
Hudkomplikasjoner: Vurdering av hudkomplikasjoner var vurdert av personale som ikke var blindet. Det er brukt indireke data fra CLOTS-studien som vurderte bruk av kompresjonsstrømper hos slagpasienter.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** LMWH eller UFH	 Heparin + kompresjonsstrømper	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
DVT og lungeemboli	Odds ratio 0.4 (CI 95% 0.25 - 0.65) Basert på data fra 1,089 pasienter i 10 studier. Oppfølgingstid til utskrivning	**19** per 1000	**8** per 1000 Forskjell: **11 færre** per 1000 (CI 95% 14 færre - 6 færre)	**Lav** Heterogene estimater og delvis indirekte data	
Hudkomplikasjoner	Odds ratio 4.18 (CI 95% 2.4 - 7.27) Basert på data fra 2,518 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1-30 dager	**13** per 1000	**52** per 1000 Forskjell: **39 flere** per 1000 (CI 95% 18 flere - 74 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og indirekte data.	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen					

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboseprofylakse hos pasienter med høy risiko for trombose og høy risiko for blødning
Intervensjon: Mekanisk profylakse
Komparator: LMWH

Sammendrag

Tromboemboli (VT): Antall tilfeller av VT i gruppen med mekanisk profylakse er ikke rapportert.
Blødning: Risiko for blødning med kun mekanisk profylakse er estimert ved å bruke data på antall blødningshendelser i kontrollgruppen i studier som har vurdert LMWH vs ingen profylakse.
Hudkomplikasjoner: Forekomst av hudkomplikasjoner er vurdert av personale som ikke har vært blindet. Det er brukt indirekte data fra CLOTS-studien som studerte bruk av kompresjonsstrømper hos slagpasienter.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** LMWH	 Mekanisk profylakse	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
DVT, lungeemboli	Relativ risiko 1.8 (CI 95% 1.16 - 2.7) Basert på data fra 3,134 pasienter i 8 studier.	**19** per 1000	**34** per 1000 Forskjell: **15 flere** per 1000 (CI 95% 3 flere - 34 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil	
Større blødning, moderat-høy risiko	Relativ risiko 0.51 (CI 95% 0.4 - 0.64) Basert på data fra 5,457 pasienter i 7 studier.	**45** per 1000	**23** per 1000 Forskjell: **22 færre** per 1000 (CI 95% 27 færre - 16 færre)	**Høy**	
Hudkomplikasjoner	Odds ratio 4.18 (CI 95% 2.4 - 7.27) Basert på data fra 2,518 pasienter i 1 studier.	**13** per 1000	**52** per 1000 Forskjell: **39 flere** per 1000 (CI 95% 18 flere - 74 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil, indirekte data	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen					

Ved samtidig høy blødningsrisiko

Svak Anbefaling

For pasienter med høy risiko for DVT og lungeemboli (LE) og høy blødningsrisiko, alternativt der konsekvensene av blødning er spesielt alvorlige, foreslås bruk av kompresjonsstrømper i lårhøyde inntil risiko for blødning er tilstrekkelig redusert til at ev. medikamentell profylakse kan gis.

Praktisk Info

Anbefalingen er basert på risikovurdering for tromboembolisme vurdert ved Caprini-skår (her: Caprini-skår lik eller høyere enn 5). Caprini er validert i en stor retrospektiv studie og utgjør det beste verktøy for å skille mellom ulike risikogrupper for tromboembolisme, selvom den inkluderer enkelte faktorer som i ettertid har vist seg å ikke gi økt risiko. Bariatrisk kirurgi og gynekologiske inngrep pga malignitet er ekspempler på operasjoner som anses ha høy risiko for tromboembolisme. Obs at flere av disse tilstandene og kan medføre økt blødningsrisiko.

Anbefalt dosering av LMWH: sc dalteparin 5000 IE x 1. Sc enoxaparin 40 mg x 1. Sc tinzaparin 4500 IE x 1. Dosejusteres ved nyresvikt (GFR < 30). Gis under sykehusoppholdet. Det anbefales kompresjonsstrømper til låret.

Caprini risikoskår

O p = veldig lav risiko (0,5%). 1-2 p = lav risiko (1,5%). 3-4 p = moderat risiko (3-4%). 5 p og høyere = høy risiko (> 3%)

5poeng	Slag eller ryggmargsskade (< 1mnd) Elektiv protesekirurgi Fraktur i bekken eller underekstremitet
3poeng	Alder > 75 år Tidligere venøs tromboemboli (VT) Positiv familiehistorie for VT eller kjent trombofili
2poeng	Alder 61-74 år Artroskopi Åpen eller laparoskopisk kirurgi (> 45 min) Malignitet og/eller inneliggende CVK Immobilisert > 72 timer, ev. immobilisering grunnet gips
1poeng	Alder 41-60 år BMI > 25 Mindre kirurgi Hovne ben, varicer Graviditet, postpartum, multiple tidligere spontanaborter P-piller, østrogenterapi Sepsis, alvorlig lungesykdom (inkludert pneumoni), hjertesvikt siste måneden Redusert lungefunksjon, akutt hjerteinfarkt, inflammatorisk tarmsykdom, immobilisert medisinsk pasient

Risikofaktorer for større blødning: Dette er ikke et skåringsverktøy. Gjennomsnittlig risiko tilsvarer ca 1%, høy risiko 2%

Generelle faktorer	Aktiv blødning, tidligere større blødning, kjent ubehandlet blødningsforstyrrelse Alvorlig nyre- eller leversvikt Trombocytopeni

	Akutt slag. Ukontrollert hypertensjon Spinalpunksjon, epidural- eller spinalanestesi innen siste 4 t eller neste 12 t Bruk av blodfortynnende
Prosedyrespesifikke faktorer	**Bukkirurgi**: Mann, preoperativ Hb < 13g/dl, malignitet, omfattende kirurgi (2 eller flere prosedyrer, vanskelig disseksjon, > 1 anastomose)
	Pankreatikoduodenenktomi: Sepsis, pankreaslekkasje, "sentinel-blødning"
	Leverreseksjon: Antall segment, samtidig ekstrahepatisk organreseksjon, levermalignitet, preoperativ anemi eller trombocytopeni
	Hjertekirurgi: ASA-bruk, klopidogrel < 3 d preoperativ, BMI > 25, akutt kirurgi, mer enn 5 graft, høy alder, nyresvikt, lang operasjonstid
	Torakskirurgi: Pneumonektomi eller utvidet reseksjon
	Prosedyrer med potensielt alvorlige konsekvenser av blødning: Kraniotomi, spinalkirurgi eller - traume, rekonstruktiv kirurgi med "free flap"

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Sammenlignet med ingen profylakse vil LMWH muligens halvere antall fatale LE fra 12 til 6/1000 pasienter. Ikke-fatale DVT og LE reduseres fra 60 til 19/1000. Større blødninger øker fra 40 til 80/1000. Bruk av kompresjonsstrømper gir sammenlignet med LMWH 15 flere tromboemboliske hendelser/1000 pasienter og økt antall hudkomplikasjoner.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Lav tiltro til effektestimater for kompresjonsstrømper: Effektestimatene er basert på mindre studier av variabel metodologisk kvalitet. Høy for økt blødningssannsynlighet ved LMWH, basert i dette tilfelle på en meta-analyse av 7 randomiserte studier.

Verdier og preferanser

-

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Blant pasienter med høy risiko for større blødninger (40 per 1000) gir LMWH omlag 40 større blødninger og 40 færre tromboemboliske hendelser. Vi foreslår derfor kompresjonsstrømper med forventet tilsvarende effekt på tromboemboliske hendelser uten økt blødningsrisiko, dog med økt risiko for hudkomplikasjoner. Det vil i tillegg til dette være tilfeller der selv mindre blødninger kan ha svært alvorlige konsekvenser slik som ved lambåkirurgi ("free flaps") og nevrokirurgiske tilstander (se eget avsnitt). Den gunstige effekten av kompresjonsstrømper er dårligere dokumentert enn LMWH og medikamentell profylakse bør gjeninnsettes så snart blødningsrisikoen tillater dette.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboseprofylakse hos pasienter med høy risiko

Intervensjon: Kompresjonsstrømper

Komparator: Ingen behandling

Sammendrag

Bibliografi: Roderick P, Ferris G, Wilson K, et al. Towards evidence-based guidelines for the prevention of venous thromboembolism: systematic reviews of mechanical methods, oral anticoagulation, dextran and regional anaesthesia as thromboprophylaxis. Health Technol Assess. 2005;9(49):1-78.
Sachdeva A, Dalton M, Amaragiri SV, Lees T. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(7):CD001484. Bahl V, Hu HM, Henke PK, Wakefield TW, Campbell DA Jr, Caprini JA. A validation study of a retrospective venous thromboembolism risk scoring method. Ann Surg. 2010;251(2):344-350.
CLOTS Trials Collaboration; Dennis M, Sandercock PA, Reid J, et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. Lancet. 2009;373(9679):1958-1965.

Utgangsrisiko for tromboemboli (VT): Risikoen for VT uten profylakse er basert på data fra en stor, retrospektiv observasjonsstudie av Bahl et al, jusert for mottatt profylakse. Hos lavrisikopasienter er det ikke rapportert noen tilfeller av symptomatisk venøs tromboemboli.
Data på fatal lungeemboli er ikke tilgjengelig.
Risiko for systematiske feil: Det var ublindet vurdering av utfall og uklar allokeringsprosedyre i flere studier.
Indirekte data: Relativ risiko for symptomatisk venøs tromboemboli utledet fra et surrogat endemål i form av asymptomatisk og symptomatisk proksimal eller distal DVT.
Data på hudkomplikasjoner er basert på en større studie av slagpasienter.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen behandling Kompresjonsstrømper	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
DVT + lungeemboli (til utskrivelse)	Odds ratio 0.35 (CI 95% 0.26 - 0.47) Basert på data fra 1,239 pasienter i 8 studier. Oppfølgingstid til utskrivelse	**60** per 1000 **22** per 1000 Forskjell: **38 færre** per 1000 (CI 95% 44 færre - 31 færre)	**Lav** Risiko for systematiske feil og delvis indirekte data	
Hudkomplikasjoner	Odds ratio 4.18 (CI 95% 2.4 - 7.27) Basert på data fra 2,518 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1-30 dager	**13** per 1000 **52** per 1000 Forskjell: **39 flere** per 1000 (CI 95% 18 flere - 74 færre)	**Lav** Risiko for systematiske feil og indirekte data	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[97] Roderick P et al. Towards evidence-based guidelines for the prevention of venous thromboembolism: systematic reviews of mechanical methods, oral anticoagulation.... Health Technol Assess. 2005, 9 (49) :1-78.. Pubmed

[98] Sachdeva A et al. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. Cochrane Database Syst Rev. 2010; (7): CD001484. . Pubmed Tidsskrift

[100] Dennis M et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to Reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (clots trial 1): a multicentre, randomized controlled trial. Lancet. 2009: 373 (9679) :1958-1965.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboseprofylakse hos pasienter med høy risiko
Intervensjon: Mekanisk profylakse
Komparator: LMWH

Sammendrag

Tromboemboli (VT): Antall tilfeller av VT i gruppen med mekanisk profylakse er ikke rapportert.
Blødning: Risiko for blødning med kun mekanisk profylakse er estimert ved å bruke data på antall blødningshendelser i kontrollgruppen i studier som har vurdert LMWH vs ingen profylakse.
Hudkomplikasjoner: Forekomst av hudkomplikasjoner er vurdert av personale som ikke har vært blindet. Det er brukt indirekte data fra CLOTS-studien som studerte bruk av kompresjonsstrømper hos slagpasienter.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** LMWH — Mekanisk profylakse	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
DVT, lungeemboli	Relativ risiko 1.8 (CI 95% 1.16 - 2.7) Basert på data fra 3,134 pasienter i 8 studier.	**19** per 1000 — **34** per 1000 Forskjell: **15 flere** per 1000 (CI 95% 3 flere - 34 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil	
Større blødning, lav risiko	Relativ risiko 0.51 (CI 95% 0.4 - 0.64) Basert på data fra 5,457 pasienter i 7 studier.	**24** per 1000 — **12** per 1000 Forskjell: **12 færre** per 1000 (CI 95% 14 færre - 9 færre)	**Høy**	

Hudkomplikasjoner	Odds ratio 4.18 (CI 95% 2.4 - 7.27) Basert på data fra 2,518 pasienter i 1 studier.	**13** per 1000 **52** per 1000 Forskjell: **39 flere** per 1000 (CI 95% 18 flere - 74 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil, indirekte data	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboseprofylakse hos pasienter med høy risiko for trombose og høy risiko for blødning
Intervensjon: Mekanisk profylakse
Komparator: LMWH

Sammendrag

Tromboemboli (VT): Antall tilfeller av VT i gruppen med mekanisk profylakse er ikke rapportert.
Blødning: Risiko for blødning med kun mekanisk profylakse er estimert ved å bruke data på antall blødningshendelser i kontrollgruppen i studier som har vurdert LMWH vs ingen profylakse.
Hudkomplikasjoner: Forekomst av hudkomplikasjoner er vurdert av personale som ikke har vært blindet. Det er brukt indirekte data fra CLOTS-studien som studerte bruk av kompresjonsstrømper hos slagpasienter.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** LMWH Mekanisk profylakse	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
DVT, lungeemboli	Relativ risiko 1.8 (CI 95% 1.16 - 2.7) Basert på data fra 3,134 pasienter i 8 studier.	**19** per 1000 **34** per 1000 Forskjell: **15 flere** per 1000 (CI 95% 3 flere - 34 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil	
Større blødning, moderat-høy risiko	Relativ risiko 0.51 (CI 95% 0.4 - 0.64) Basert på data fra 5,457 pasienter i 7 studier.	**45** per 1000 **23** per 1000 Forskjell: **22 færre** per 1000 (CI 95% 27 færre - 16 færre)	**Høy**	
Hudkomplikasjoner	Odds ratio 4.18 (CI 95% 2.4 - 7.27) Basert på data fra	**13** per 1000 **52** per 1000	**Lav**	

	2,518 pasienter i 1 studier.	Forskjell: **39 flere** per 1000 (CI 95% 18 flere - 74 flere)	Risiko for systematiske feil, indirekte data	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Pasienter med kontraindikasjon mot LMWH/UFH

Svak Anbefaling

For pasienter der både lavmolekylært heparin og ufraksjonert heparin er kontraindisert, foreslås ASA 75 mg – 160 mg, sc fondaparinuks 2,5 mg x 1 eller kompresjonsstrømper frem til utskrivelse eller mobilisering, fremfor ingen profylakse.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Hos pasienter med høy risiko estimert 60/1000 ikke-fatale tilfeller av DVT og lungeemboli (LE) uten behandling mot 43/1000 ved bruk av lavdose ASA og 23/1000 ved bruk av fondaparinuks. Blødninger øker fra 12/1000 til 16/1000 med ASA og til 35/1000 med fondaparinuks. Ingen signifikant effekt kunne ses på hjerteinfarkt eller slag (oppfølging 35 dager). Kompresjonsstrømper reduserer DVT og LE til 22/1000 med økt antall hudkomplikasjoner.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Lav. Vår tiltro til effektestimatene begrenses av indirekte dokumentasjon for effekt av ASA, hentet fra en randomisert studie av hoftefrakturpasienter hvor en stor andel fikk annen adjuvant profylakse. Dokumentasjonen for kompresjonsstrømper er av tilsvarende lav kvalitet, i dette tilfellet pga små studier av dårlig metodologisk kvalitet. For fondaparinuks er det igjen brukt indirekte data fra studier som har sammenlignet fondaparinuks mot LMWH der det er funnet upresise estimater (vide konfidensintervall) for alle utfall hvilket innebærer at effekten av fondaparinuks for denne populasjonen er usikker.

Verdier og preferanser

typiske preferanser og verdier? Felles problemstillinger?

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Styrken på data for anbefalingen er svak for alle alternativer for profylakse. Hva man velger kan ev. avgjøres i samråd med pasienten.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboseprofylakse hos pasienter med moderat risiko
Intervensjon: Kompresjonsstrømper
Komparator: Ingen behandling

Sammendrag

Bibliografi: Roderick P, Ferris G, Wilson K, et al. Towards evidence-based guidelines for the prevention of venous thromboembolism: systematic reviews of mechanical methods, oral anticoagulation, dextran and regional anaesthesia as thromboprophylaxis. Health Technol Assess. 2005;9(49):1-78.
Sachdeva A, Dalton M, Amaragiri SV, Lees T. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(7):CD001484. Bahl V, Hu HM, Henke PK, Wakefield TW, Campbell DA Jr, Caprini JA. A validation study of a retrospective venous thromboembolism risk scoring method. Ann Surg. 2010;251(2):344-350.
CLOTS Trials Collaboration; Dennis M, Sandercock PA, Reid J, et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. Lancet. 2009;373(9679):1958-1965.

Utgangsrisiko for tromboemboli (VT): Risikoen for VT uten profylakse er basert på data fra en stor, retrospektiv observasjonsstudie av Bahl et al, jusert for mottatt profylakse. Hos lavrisikopasienter er det ikke rapportert noen tilfeller av symptomatisk venøs tromboemboli.
Data på fatal lungeemboli er ikke tilgjengelig.
Risiko for systematiske feil: Det var ublindet vurdering av utfall og uklar allokeringsprosedyre i flere studier.
Indirekte data: Relativ risiko for symptomatisk venøs tromboemboli utledet fra et surrogat endemål i form av asymptomatisk og symptomatisk proksimal eller distal DVT.
Data på hudkomplikasjoner er basert på en større studie av slagpasienter.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen behandling — Kompresjonsstrømper	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
DVT + lungeemboli (til utskrivelse)	Odds ratio 0.35 (CI 95% 0.26 - 0.47) Basert på data fra 1,239 pasienter i 8 studier. Oppfølgingstid til utskrivelse	**30** per 1000 — **11** per 1000 Forskjell: **19 færre** per 1000 (CI 95% 22 færre - 16 færre)	**Lav** Risiko for systematiske feil og delvis indirekte data	
Hudkomplikasjoner	Odds ratio 4.18 (CI 95% 2.4 - 7.27) Basert på data fra 2,518 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1-30 dager	**13** per 1000 — **52** per 1000 Forskjell: **39 flere** per 1000 (CI 95% 18 flere - 74 færre)	**Lav** Risiko for systematiske feil og indirekte data	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[97] Roderick P et al. Towards evidence-based guidelines for the prevention of venous thromboembolism: systematic reviews of mechanical methods, oral anticoagulation.... Health Technol Assess. 2005, 9 (49) :1-78.. Pubmed

[98] Sachdeva A et al. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. Cochrane Database Syst Rev. 2010; (7): CD001484. . Pubmed Tidsskrift

[100] Dennis M et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to Reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (clots trial 1): a multicentre, randomized controlled trial. Lancet. 2009: 373 (9679) :1958-1965.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboseprofylakse hos pasienter med høy risiko
Intervensjon: Kompresjonsstrømper
Komparator: Ingen behandling

Sammendrag

Bibliografi: Roderick P, Ferris G, Wilson K, et al. Towards evidence-based guidelines for the prevention of venous thromboembolism: systematic reviews of mechanical methods, oral anticoagulation, dextran and regional anaesthesia as thromboprophylaxis. Health Technol Assess. 2005;9(49):1-78.
Sachdeva A, Dalton M, Amaragiri SV, Lees T. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(7):CD001484. Bahl V, Hu HM, Henke PK, Wakefield TW, Campbell DA Jr, Caprini JA. A validation study of a retrospective venous thromboembolism risk scoring method. Ann Surg. 2010;251(2):344-350.
CLOTS Trials Collaboration; Dennis M, Sandercock PA, Reid J, et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. Lancet. 2009;373(9679):1958-1965.

Utgangsrisiko for tromboemboli (VT): Risikoen for VT uten profylakse er basert på data fra en stor, retrospektiv observasjonsstudie av Bahl et al, jusert for mottatt profylakse. Hos lavrisikopasienter er det ikke rapportert noen tilfeller av symptomatisk venøs tromboemboli.
Data på fatal lungeemboli er ikke tilgjengelig.
Risiko for systematiske feil: Det var ublindet vurdering av utfall og uklar allokeringsprosedyre i flere studier.
Indirekte data: Relativ risiko for symptomatisk venøs tromboemboli utledet fra et surrogat endemål i form av asymptomatisk og symptomatisk proksimal eller distal DVT.
Data på hudkomplikasjoner er basert på en større studie av slagpasienter.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen behandling	 Kompresjonsstrømper	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
DVT + lungeemboli (til utskrivelse)	Odds ratio 0.35 (CI 95% 0.26 - 0.47)	**60**	**22**	**Lav**	

	Basert på data fra 1,239 pasienter i 8 studier. Oppfølgingstid til utskrivelse	per 1000 per 1000 Forskjell: **38 færre** per 1000 (CI 95% 44 færre - 31 færre)	Risiko for systematiske feil og delvis indirekte data	
Hudkomplikasjoner	Odds ratio 4.18 (CI 95% 2.4 - 7.27) Basert på data fra 2,518 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1-30 dager	**13** per 1000 **52** per 1000 Forskjell: **39 flere** per 1000 (CI 95% 18 flere - 74 færre)	**Lav** Risiko for systematiske feil og indirekte data	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[97] Roderick P et al. Towards evidence-based guidelines for the prevention of venous thromboembolism: systematic reviews of mechanical methods, oral anticoagulation.... Health Technol Assess. 2005, 9 (49) :1-78.. Pubmed

[98] Sachdeva A et al. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. Cochrane Database Syst Rev. 2010; (7): CD001484. . Pubmed Tidsskrift

[100] Dennis M et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to Reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (clots trial 1): a multicentre, randomized controlled trial. Lancet. 2009: 373 (9679) :1958-1965.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboseprofylakse ved allergi mot hepariner hos pasienter med høy risiko for VT
Intervensjon: ASA
Komparator: Ingen behandling

Sammendrag

Bibliografi: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) Trial Collaborative Group. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. Lancet. 2000;355(9212):1295-1302.

Bruk av indirekte data på relativ effekt av ASA: PEP-studien er utført på ortopediske pasienter og resultatene på effekten av ASA er basert på pasienter med hoftefraktur. Omtrent 44% av de inkluderte pasientene mottok i tillegg profylakse med LMWH eller ufraksjonert heparin og omtrent 30% mottok mekanisk profylakse med kompresjonsjonsstrømper, jevnt fordelt mellom behandlingsgruppene.

Fatal lungeemboli: 24 av 2589 (0.9%) i kontrollgruppene døde av ulike årsaker og risikoen for en fatal lungeemboli er beregnet

utfra dette estimatet på totalmortalitet. Risiko for fatal lungeemboli for de ulike *risikogruppene* er igjen kalkulert utfra antagelsen at forholdet mellom totalmortalitet og fatal lungeemboli ikke varierer mellom de ulike risikogruppene.
Symptomatisk venøs tromboemboli (VT): Utgangsrisikoen for VT er basert på data fra Bahl et al 2010 og justert for mottatt profylakse. Insidens av VT hos lavrisikogruppen er 0%.
En av de inkluderte studiene var ikke blindet, en studie forklarte ikke allokeringprosedyre. Ikke-fatal symptomatisk venøs tromboemboli ble ikke objektivt bekreftet i en stor studie.
Større blødning: I 7 studier på LMWH vs ingen profylakse ved abdominal kirurgi (Mismetti et al 2001) var risikoen for større blødning i kontrollgruppen 1.2%. I 36 studier på LMWH vs UFH ved abdominal kirurgi var risikoen for større blødning i gruppen som mottok ufraksjonert heparin på 3.2%, men kun 2.7% ved ikke-cancer kirurgi og hele 8.1% ved cancerkirugi. I en nyere sammenligning av LMWH vs fondaparinuks var risikoen for blødning som krevde re-operasjon eller annen intervensjon 1% i LMWH-gruppen. I en sekundær analyse av RCT-data fra Cohen et al. 1997 var risikoen for større blødning 1.8 ganger så stor hos pasienter med malign sykdom.
Det var variabel definisjon av større blødning på tvers av studiene.
I PEP-studien var risikoen for at man måtte gjennomføre hematomevakuering på 0.4% i ASA-gruppen og 0.5% i kontrollgruppen; relativ risiko 0.73 (95% KI 0.43-1.23).

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen behandling ASA	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Større blødning hos pasienter med lav blødningsrisiko	Relativ risiko 1.32 (CI 95% 1.17 - 1.48) Basert på data fra 13.356 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 35 dager	**12** per 1000 **16** per 1000 Forskjell: **4 flere** per 1000 (CI 95% 2 flere - 6 flere)	**Moderat** Indirekte data	
Hjerteinfarkt	Relativ risiko 1.57 (CI 95% 0.93 - 2.65) Basert på data fra 13.356 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 35 dager	**3** per 1000 **5** per 1000 Forskjell: **2 flere** per 1000 (CI 95% 0 færre - 5 flere)	**Lav** Indirekte data og upresise estimater	
Slag	Relativ risiko 1.13 (CI 95% 0.69 - 1.85) Basert på data fra 13.356 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 35 dager	**4** per 1000 **5** per 1000 Forskjell: **1 flere** per 1000 (CI 95% 1 færre - 3 flere)	**Moderat** Indirekte data og upresise estimater	
Fatal lungeemboli	Relativ risiko 0.97 (CI 95% 0.85 - 1.1) Basert på data fra 13.356 pasienter i 1	**12** per 1000 **12** per 1000	**Moderat** Indirekte data	

	studier. Oppfølgingstid 35 dager	Forskjell: **0 færre** per 1000 (CI 95% 2 færre - 1 flere)		
DVT + lungeemboli	Relativ risiko 0.71 (CI 95% 0.54 - 0.94) Basert på data fra 13.356 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 35 dager	**60** per 1000 **43** per 1000 Forskjell: **17 færre** per 1000 (CI 95% 28 færre - 4 færre)	**Lav** Indirekte data og upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[100] Dennis M et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to Reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (clots trial 1): a multicentre, randomized controlled trial. Lancet. 2009: 373 (9679) :1958-1965.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboseprofylakse hos pasienter med høy risiko for VT og lav blødningsrisiko
Intervensjon: Fondaparinuks
Komparator: Ingen behandling

Sammendrag

Totalmortalitet: I studier som vurderte LMWH vs ingen profylakse var risikoen for død uansett årsak på 1,4% (20/1429) i LMWH (kontroll)-gruppen, hvilket var høyere enn risikoen for død i intervensjonsgruppene (0,4%). Det er beregnet en overordnet risiko for død *uten* profylakse basert på en samlet dødsrisiko for kontrollgruppene i studier (Mismetti et al) som vurderte LMWH vs ingen profylakse (0,9%). Risiko for død hos pasienter med lav, moderat eller høy utgangsrisiko ble kalkulert ved å anta at forholdet mellom totalmortalitet og symptomatisk venøs tromboemboli er konstant uavhengig av risikogruppe.

Venøs tromboembolisk sykdom (VT): Risikoen for VT uten profylakse er basert på data fra Bahl et al, justert for mottatt profylakse. Hos lavrisikogruppen ble det ikke observert noen tilfeller av VT.

Blødning: I syv studier som vurderte LMWH vs ingen profylakse i abdominalkirurgi (Mismetti et al) var risikoen for større blødning i kontrollgruppen på 1,2%. I en nyere sammenligning av LMWH vs fondaparinuks var risikoen for blødning som krevde reoperasjon eller en annen intervensjon på 1% i LMWH-gruppen. Etter justering for mottatt profylakse var risikoen på 0,5%. I en sekundær analyse av RCT-data (Cohen et al) var oddsen for en større blødning 1,8 ganger større hos pasienter med en malign sykdom.

Relativ effekt: Den relative risikoen for fondaparinuks vs ingen profylakse er kalkulert ved å bruke indirekte data fra en stor RCT som sammenlignet fondaparinuks vs LMWH samt en metaanalyse på fem studier som vurderte LMWH vs placebo. Alle studiene inkluderte pasienter som gjennomgikk abominalkirurgi.

Absolutt risiko: Den absolutte risikoen for alle utfall i gruppen som mottar fondaparinuks er basert på data fra Agnelli et al.

Kvalitet på dokumentasjonen: I en stor RCT som sammenlignet fondaparinuks med LMWH var ikke allokeringsprosedyren beskrevet. Alle pasienter ble screenet for asymptomatisk DVT hvilket potensielt påvirket resultatet av antall registrerte tilfeller av symptomatisk DVT.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen behandling — Fondaparinuks	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Fatal lungeemboli	Relativ risiko 0.41 (CI 95% 0.15 - 1.07) Basert på data fra 1,433 pasienter i 6 studier.	**12** per 1000 — **5** per 1000 Forskjell: **7 færre** per 1000 (CI 95% 10 færre - 1 flere)	**Lav** Upresise estimater og bruk av indirekte data.	
DVT+lungeemboli	Relativ risiko 0.39 (CI 95% 0.13 - 1.18) Basert på data fra 1,465 pasienter i 4 studier.	**60** per 1000 — **23** per 1000 Forskjell: **37 færre** per 1000 (CI 95% 52 færre - 11 flere)	**Veldig lav** Risiko for systematiske feil, upresise estimater og bruk av indirekte data.	
Større blødning, lav risiko	Relativ risiko 2.92 (CI 95% 1.62 - 5.25) Basert på data fra 1,433 pasienter i 8 studier.	**12** per 1000 — **35** per 1000 Forskjell: **23 flere** per 1000 (CI 95% 7 flere - 51 flere)	**Lav** Upresise estimater og bruk av indirekte data.	
Større blødning, høy risiko	Relativ risiko 2.92 (CI 95% 1.62 - 5.25) Basert på data fra 1,433 pasienter i 8 studier.	**22** per 1000 — **64** per 1000 Forskjell: **42 færre** per 1000 (CI 95% 14 flere - 94 flere)	**Lav** Upresise estimater og bruk av indirekte data	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Vena cava inferior filter

Svak Anbefaling

Vi foreslår at vena cava inferior (VCI) filter ikke brukes for primær forebygging av DVT og lungeemboli (LE).

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

På kort sikt er det mulig at IVC-filter reduserer antall LE med opptil 79%. I et lengre tidsperspektiv vil derimot IVC-filter forårsake like mange ekstra DVT som antall LE det forhindrer og alvorlige tilleggskomplikasjoner kan opptre hos opptil 5% av pasientene.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Lav. Dokumentasjonen basert dels på indirekte data fra en RCT og på observasjonsstudier med historiske kontroller dårlig justert for alder, alvorlighetsgrad og diagnose. I tillegg spriker resultatene på tvers av studier uten at denne heterogeniteten lar seg forklare.

Verdier og preferanser

-

Ressursbruk og andre hensyn

Vesentlige problemer, eller potensielle problemer, men ikke undersøkt

VCI-filter er dyrt og komplisert.

Begrunnelse

Anbefalingen mot bruk av vena cava filter er basert på eksisterende dokumentasjon som ikke støtter rutinemessig bruk av vena cava-filter for å forhindre lungeembolier og som indikerer betydelig risiko for alvorlige komplikasjoner.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Vena cava filter hos høyrisikopasienter, inkludert traumepasienter
Intervensjon: IVC filter
Komparator: Ingen filter

Sammendrag

Venøs tromboemboli (VT): Utgangsrisiko for VT uten filter er basert på data fra Bahl et al 2010, justert for mottatt profylakse. Hos lavrisikogruppen var det rapportert en insidens av VT på 0%. Det antas at ca 1/3 av alle venøse tromboembolier er lungeembolier, mens 2/3 er DVT'er.

Effektestimater for kontrollgruppen er basert på historiske kontroller, der pasientene er samsvart i forhold til alder, alvorlighetsgrad og diagnose.
Kvalitet på dokumentasjonen: Det er alvorlig heterogenitet (stor variasjon i resultater) på tvers av studiene.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen filter	 IVC filter	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**

Lungeemboli	Odds ratio 0.21 (CI 95% 0.09 - 0.49) Basert på data fra 1,900 pasienter i 7 studier.	**20** per 1000 **4** per 1000 Forskjell: **16 færre** per 1000 (CI 95% 18 færre - 10 færre)	**Lav** Indirekte data	
DVT	Relativ risiko 1.6 (CI 95% 0.76 - 3.37) Basert på data fra 232 pasienter i 2 studier.	**40** per 1000 **64** per 1000 Forskjell: **24 flere** per 1000 (CI 95% 10 færre - 95 flere)	**Veldig lav** Indirekte data, heterogene og upresise estimater	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Canceroperasjon uten økt blødningsrisiko

Sterk Anbefaling

For pasienter som opereres for cancer og uten økt risiko for større blødningskomplikasjoner, anbefales forlenget profylakse i 4 uker med lavmolekylært heparin (LMWH) fremfor kortvarig profylakse frem til utskrivelse.

Praktisk Info

Følgende dosering foreslås: sc dalteparin 5000 IE x 1. Sc enoxaparin 40 mg x 1. Sc tinzaparin 4500 IE x 1. Dosejusteres ved nyresvikt (GFR < 30). Ved ev. behov for adjuvant kjemoterapi eller annen tilleggsbehandling hos cancerpasientene, bør man kunne vurdere i hvert enkelt tilfelle om forlenget profylakse vil forstyrre eller utsette denne tilleggsbehandling.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

13 færre ikke-fatale VT pr 1000 opererte, og uten økning i blødningskomplikasjoner, når profylakse gis i 4 uker sammenlignet med 1 uke.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Moderat. Inkomplett blinding i studiene gir mulig systematiske feil i resultatene og redusert tiltro til effektestimatene.

Verdier og preferanser

Ingen betydelig variasjon forventet

Vi mener alle eller nær sagt alle pasienter trolig vil ønske å bruke LMWH i 4 uker gitt den betydelige reduksjon i tromboemboliske hendelser, selvom selv-injeksjoner kan være beheftet med ubehag og lokale reaksjoner.

Ressursbruk og andre hensyn

Ingen vesentlige problemer med anbefalt alternativ

Noe dyrere å bruke forlenget profylakse. For oppdaterte priser henvises det til www.legemiddelverket.no.

Begrunnelse

Den sterke anbefalingen for forlenget bruk av tromboseprofylakse vektlegger en betydelig gevinst i tromboemboliske hendelser, inkludert fatale LE, uten økning i blødninger.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Utvidet profylakse hos høyrisikopasienter, eks. med aktiv malign sykdom
Intervensjon: Utvidet medikamentell profylakse
Komparator: Kortvarig medikamentell profylakse

Sammendrag

Lav kvalitet på dokumentasjonen: De inkluderte studiene hadde ufullstendig blinding og oppga ufullstendige data på allokeringsprosedyre. Det er dessuten målt et surrogat endemål i form av asymptomatisk DVT screenet ved venografi i stedet for det pasientviktige utfallet symptomatisk DVT.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Kortvarig medikamentell profylakse	 Utvidet medikamentell profylakse	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet	Odds ratio 1.12 (CI 95% 0.65 - 1.93) Basert på data fra 1,021 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 3 mnd	**54** per 1000	**60** per 1000 Forskjell: **16 flere** per 1000 (CI 95% 18 færre - 45 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
DVT + lungeemboli	Odds ratio 0.22 (CI 95% 0.06 - 0.8) Basert på data fra 901 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 3 mnd	**17** per 1000	**4** per 1000 Forskjell: **13 færre** per 1000 (CI 95% 16 færre - 3 færre)	**Lav** Risiko for systematiske feil og indirekte data	
Større blødning	Odds ratio 1.11 (CI 95% 0.62 - 1.97) Basert på data fra 1,242 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 3 mnd	**12** per 1000	**13** per 1000 Forskjell: **1 flere** per 1000 (CI 95% 5 færre - 11 færre)	**Lav** Risiko for systematiske feil og upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

4.2 - Hjertekirurgi

Ukomplisert postoperativt forløp etter hjertekirurgi

Svak Anbefaling

Vi foreslår bruk av kompresjonsstrømper i lårhøyde frem til utskrivelse eller mobilisering, fremfor lavmolekylært heparin (LMWH).

Praktisk Info

Pasienter som gjennomgår hjertekirurgi anses ha moderat risiko for tromboemboliske hendelser. Faktorer som øker risikoen inkluderer: Høy alder, postoperative komplikasjoner, forlenget pre- og postoperativt opphold, kombinert ACB- og klaffekirurgi og "off-pump" ACB-operasjon. Det er funnet høy risiko for blødning på opptil 4,7%. Faktorer som kan øke blødningsrisikoen inkluderer: Platehemming, høy alder, BMI > 25, fem eller flere graft, akutt kirurgi, nyresvikt. Ytterligere faktorer som kan gi økt blødningsrisiko er listet i tabellen under.

Risikofaktorer for større blødning: Dette er ikke et skåringsverktøy. Gjennomsnittlig risiko tilsvarer ca 1%, høy risiko 2%

Generelle faktorer	Aktiv blødning, tidligere større blødning, kjent ubehandlet blødningsforstyrrelse Alvorlig nyre- eller leversvikt Trombocytopeni Akutt slag. Ukontrollert hypertensjon Spinalpunksjon, epidural- eller spinalanestesi innen siste 4 t eller neste 12 t Bruk av blodfortynnende
Prosedyrespesifikke faktorer	**Bukkirurgi**: Mann, preoperativ Hb < 13g/dl, malignitet, omfattende kirurgi (2 eller flere prosedyrer, vanskelig disseksjon, > 1 anastomose)
	Pankreatikoduodenenktomi: Sepsis, pankreaslekkasje, "sentinel-blødning"
	Leverreseksjon: Antall segment, samtidig ekstrahepatisk organreseksjon, levermalignitet, preoperativ anemi eller trombocytopeni
	Hjertekirurgi: ASA-bruk, klopidogrel < 3 d preoperativ, BMI > 25, akutt kirurgi, mer enn 5 graft, høy alder, nyresvikt, lang operasjonstid
	Torakskirurgi: Pneumonektomi eller utvidet reseksjon
	Prosedyrer med potensielt alvorlige konsekvenser av blødning: Kraniotomi, spinalkirurgi eller - traume, rekonstruktiv kirurgi med "free flap"

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Risiko for DVT og lungeemboli (LE) ansees å være lav-moderat. Tall fra California Patient Discharge Data Set '96 angir estimert risiko for symptomatisk DVT og lungeemboli til 11/1000 ved ACB-operasjon og 5/1000 ved klaffe-operasjon (90 dager observasjonstid), men det er ikke rapportert om dette er med eller uten profylaktisk behandling. Bruk av kompresjonsstrømper eller LMWH kan redusere dette med opptil 68% på bekostning av opptil 4-ganger økt risiko for hudkomplikasjoner med strømper (fra 13 til 52/1000) og doblet risiko for blødning med LMWH (fra 47 til 94/1000).

Kvalitet på dokumentasjonen Lav

Lav. Data som anbefalingen baserer seg på er overført fra pasienter som har gjennomgått annen bløtdelskirurgi enn hjertekirugi og hvor man har klassifisert hjertekirurgipasientene som å ha moderat risiko for tromboembolisme. Stor risiko for skjevhet/systematiske feil i studiene og usikker overførbarhet.

Verdier og preferanser Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Vi tror de fleste pasienter ville valgt kompresjonsstrømper, gitt den betydelige risikoen for større blødninger med LMWH som ansees å være en større ulempe for pasienten enn potensielle hudkomplikasjoner.

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Vår svake anbefaling for kompresjonsstrømper vektlegger den betydelige blødningsrisikoen ved LMWH som ansees å være en større ulempe for pasienten enn potensielle hudkomplikasjoner. Flertallet av pasientene vil dessuten allerede bruke en eller flere platehemmere som gir en viss profylaktisk effekt mot tromboemboliske hendelser.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboseprofylakse hos pasienter med moderat risiko
Intervensjon: LMWH
Komparator: Ingen behandling

Sammendrag

Fatal lungeemboli: 24 av 2589 (0.9%) i kontrollgruppene døde av ulike årsaker og risikoen for en fatal lungeemboli er beregnet utfra dette estimatet på totalmortalitet. Risiko for fatal lungeemboli for de ulike *risikogruppene* er igjen kalkulert utfra antagelsen at forholdet mellom totalmortalitet og fatal lungeemboli ikke varierer mellom de ulike risikogruppene.
Symptomatisk venøs tromboemboli (VT): Utgangsrisikoen for VT er basert på data fra Bahl et al 2010 og justert for mottatt profylakse. Insidens av VT hos lavrisikogruppen er 0%.
En av de inkluderte studiene var ikke blindet, en studie forklarte ikke allokeringprosedyre. Ikke-fatal symptomatisk venøs tromboemboli ble ikke objektivt bekreftet i en stor studie.
Større blødning: I 7 studier på LMWH vs ingen profylakse ved abdominal kirurgi (Mismetti et al 2001) var risikoen for større blødning i kontrollgruppen 1.2%. I 36 studier på LMWH vs UFH ved abdominal kirurgi var risikoen for større blødning i gruppen som mottok ufraksjonert heparin på 3.2%, men kun 2.7% ved ikke-cancer kirurgi og hele 8.1% ved cancerkirugi. I en nyere sammenligning av LMWH vs fondaparinuks var risikoen for blødning som krevde re-operasjon eller annen intervensjon 1% i LMWH-gruppen. I en sekundær analyse av RCT-data fra Cohen et al. 1997 var risikoen for større blødning 1.8 ganger så stor hos pasienter med malign sykdom.
Det var variabel definisjon av større blødning på tvers av studiene.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen behandling	 LMWH	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**

Fatal lungeemboli	Relativ risiko 0.54 (CI 95% 0.27 - 1.1) Basert på data fra 5,142 pasienter i 5 studier. Oppfølgingstid 7-270dager	**6** per 1000 **3** per 1000 Forskjell: **3 færre** per 1000 (CI 95% 4 færre - 1 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Fatal blødning	Basert på data fra 5,078 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 21-270 dager	**1** per 1000 (CI 95% 0 færre - 0 færre)	**Moderat** Ingen rapporterte hendelser	
DVT+lungeemboli	Relativ risiko 0.31 (CI 95% 0.12 - 0.81) Basert på data fra 4,890 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 21-270 dager	**30** per 1000 **9** per 1000 Forskjell: **21 færre** per 1000 (CI 95% 26 færre - 4 færre)	**Moderat** Risiko for systematiske feil	
Større blødning, lav risiko	Relativ risiko 2.03 (CI 95% 1.37 - 3.01) Basert på data fra 5,457 pasienter i 7 studier. Oppfølgingstid 7-270 dager	**12** per 1000 **24** per 1000 Forskjell: **12 flere** per 1000 (CI 95% 4 flere - 24 flere)	**Høy**	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboseprofylakse hos pasienter med høy risiko
Intervensjon: Kompresjonsstrømper
Komparator: Ingen behandling

Sammendrag

Bibliografi: Roderick P, Ferris G, Wilson K, et al. Towards evidence-based guidelines for the prevention of venous thromboembolism: systematic reviews of mechanical methods, oral anticoagulation, dextran and regional anaesthesia as thromboprophylaxis. Health Technol Assess. 2005;9(49):1-78.
Sachdeva A, Dalton M, Amaragiri SV, Lees T. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(7):CD001484. Bahl V, Hu HM, Henke PK, Wakefield TW, Campbell DA Jr, Caprini JA. A validation study

of a retrospective venous thromboembolism risk scoring method. Ann Surg. 2010;251(2):344-350.
CLOTS Trials Collaboration; Dennis M, Sandercock PA, Reid J, et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. Lancet. 2009;373(9679):1958-1965.

Utgangsrisiko for tromboemboli (VT): Risikoen for VT uten profylakse er basert på data fra en stor, retrospektiv observasjonsstudie av Bahl et al, jusert for mottatt profylakse. Hos lavrisikopasienter er det ikke rapportert noen tilfeller av symptomatisk venøs tromboemboli.
Data på fatal lungeemboli er ikke tilgjengelig.
Risiko for systematiske feil: Det var ublindet vurdering av utfall og uklar allokeringsprosedyre i flere studier.
Indirekte data: Relativ risiko for symptomatisk venøs tromboemboli utledet fra et surrogat endemål i form av asymptomatisk og symptomatisk proksimal eller distal DVT.
Data på hudkomplikasjoner er basert på en større studie av slagpasienter.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen behandling Kompresjonsstrømper	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
DVT + lungeemboli (til utskrivelse)	Odds ratio 0.35 (CI 95% 0.26 - 0.47) Basert på data fra 1,239 pasienter i 8 studier. Oppfølgingstid til utskrivelse	**60** per 1000 **22** per 1000 Forskjell: **38 færre** per 1000 (CI 95% 44 færre - 31 færre)	**Lav** Risiko for systematiske feil og delvis indirekte data	
Hudkomplikasjoner	Odds ratio 4.18 (CI 95% 2.4 - 7.27) Basert på data fra 2,518 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1-30 dager	**13** per 1000 **52** per 1000 Forskjell: **39 flere** per 1000 (CI 95% 18 flere - 74 færre)	**Lav** Risiko for systematiske feil og indirekte data	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[97] Roderick P et al. Towards evidence-based guidelines for the prevention of venous thromboembolism: systematic reviews of mechanical methods, oral anticoagulation.... Health Technol Assess. 2005, 9 (49) :1-78.. Pubmed

[98] Sachdeva A et al. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. Cochrane Database Syst Rev. 2010; (7): CD001484. . Pubmed Tidsskrift

[100] Dennis M et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to Reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (clots trial 1): a multicentre, randomized controlled trial. Lancet. 2009: 373 (9679) :1958-1965.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboseprofylakse hos pasienter med moderat risiko
Intervensjon: Mekanisk profylakse
Komparator: LMWH

Sammendrag

Tromboemboli (VT): Antall tilfeller av VT i gruppen med mekanisk profylakse er ikke rapportert.
Blødning: Risiko for blødning med kun mekanisk profylakse er estimert ved å bruke data på antall blødningshendelser i kontrollgruppen i studier som har vurdert LMWH vs ingen profylakse.
Hudkomplikasjoner: Forekomst av hudkomplikasjoner er vurdert av personale som ikke har vært blindet. Det er brukt indirekte data fra CLOTS-studien som studerte bruk av kompresjonsstrømper hos slagpasienter.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** LMWH — Mekanisk profylakse	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
DVT, lungeemboli	Relativ risiko 1.8 (CI 95% 1.16 - 2.7) Basert på data fra 3,134 pasienter i 8 studier.	**9** per 1000 — **16** per 1000 Forskjell: **7 flere** per 1000 (CI 95% 1 flere - 16 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil	
Større blødning, lav risiko	Relativ risiko 0.51 (CI 95% 0.4 - 0.64) Basert på data fra 5,457 pasienter i 7 studier.	**24** per 1000 — **12** per 1000 Forskjell: **12 færre** per 1000 (CI 95% 14 færre - 9 færre)	**Høy**	
Hudkomplikasjoner	Odds ratio 4.18 (CI 95% 2.4 - 7.27) Basert på data fra 2,518 pasienter i 1 studier.	**13** per 1000 — **52** per 1000 Forskjell: **39 flere** per 1000 (CI 95% 18 flere - 74 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil, indirekte data	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Komplisert postoperativt forløp etter hjertekirurgi

Svak Anbefaling

Der sykehusoppholdet blir forlenget av komplikasjoner ikke relatert til blødning foreslår vi lavmolekylært heparin (LMWH) i tillegg til kompresjonsstrømper frem til utskrivelse eller mobilisering.

Praktisk Info

Pasienter som gjennomgår hjertekirurgi anses ha moderat risiko for tromboemboliske hendelser (0,5-1%). Faktorer som øker risikoen inkluderer: Høy alder, postoperative komplikasjoner, forlenget pre- og postoperativt opphold, kombinert ACB- og klaffekirurgi og "off-pump" ACB-operasjon. Det er funnet høy risiko for blødning på opptil 4,7%. Faktorer som kan øke blødningsrisikoen inkluderer: Platehemming, høy alder, BMI > 25, fem eller flere graft, akutt kirurgi, nyresvikt. Ytterligere faktorer som kan gi økt blødningsrisiko er listet i tabellen under.

Foreslått dosering: sc dalteparin 5000 IE x 1, enoxaparin 40 mg x 1, tinzaparin 4500 IE x 1. Dosereduksjon ved alvorlig nyresvikt (GFR < 30). Profylakse gis under sykehusoppholdet. Kompresjonsstrømper anbefales være over kneet.

Risikofaktorer for større blødning: Dette er ikke et skåringsverktøy. Gjennomsnittlig risiko tilsvarer ca 1%, høy risiko 2%

Generelle faktorer	Aktiv blødning, tidligere større blødning, kjent ubehandlet blødningsforstyrrelse Alvorlig nyre- eller leversvikt Trombocytopeni Akutt slag. Ukontrollert hypertensjon Spinalpunksjon, epidural- eller spinalanestesi innen siste 4 t eller neste 12 t Bruk av blodfortynnende
Prosedyrespesifikke faktorer	**Bukkirurgi**: Mann, preoperativ Hb < 13g/dl, malignitet, omfattende kirurgi (2 eller flere prosedyrer, vanskelig disseksjon, > 1 anastomose)
	Pankreatikoduodenenktomi: Sepsis, pankreaslekkasje, "sentinel-blødning"
	Leverreseksjon: Antall segment, samtidig ekstrahepatisk organreseksjon, levermalignitet, preoperativ anemi eller trombocytopeni
	Hjertekirurgi: ASA-bruk, klopidogrel < 3 d preoperativ, BMI > 25, akutt kirurgi, mer enn 5 graft, høy alder, nyresvikt, lang operasjonstid
	Torakskirurgi: Pneumonektomi eller utvidet reseksjon
	Prosedyrer med potensielt alvorlige konsekvenser av blødning: Kraniotomi, spinalkirurgi eller - traume, rekonstruktiv kirurgi med "free flap"

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Tall fra USA (California Patient Discharge Data Set '96) tilsier normalt sett lav risiko; 1,1% og 0,5% etter hhv ACB-operasjon og klaffe-operasjon (90 dager observasjonstid), men det er ikke rapportert om dette er med eller uten profylaktisk behandling. Ved forlenget sykehusopphold eller andre årsaker kan denne risikoen øke opp mot 6%. Tillegg av LMWH til kompresjonsstrømper kan ytterligere

redusere tromboemboliske hendelser med 61%, dvs fra 29/100 til 11/1000. Antall blødninger kan dobles, fra 12-22/1000 til 24-45/1000, avhengig av utgangsrisiko for blødning. Strømper gir opptil 4-doblet økt risiko for hudkomplikasjoner (fra 13 til 52/1000).

Kvalitet på dokumentasjonen Lav

Lav. Studiene av effekten av kompresjonsstrømper i denne gruppen pasienter er små, få, av eldre dato og dårlig blindet og vi har derfor liten tiltro til effektestimatene. Studier på LMWH er av moderat kvalitet. Anbefalingen er til stor grad basert på indirekte data fra studier på en blandet kirurgisk populasjon pga mangefult utvalg av studier på hjertepasienter.

Verdier og preferanser Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Vi tror de fleste pasienter vil ønske å bruke LMWH i tillegg til kompresjonsstrømper pga reduksjonen i tromboemboliske hendelser.

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Vår svake anbefaling for bruk av LMWH i tillegg til kompresjonsstrømper er basert på gevinsten i reduksjon av tromboemboliske hendelser samt at blødningsrisikoen vil falle gjennom sykehusoppholdet. Ved et komplisert og langtrukkent forløp vil derfor balansen mellom unngåtte tromboemboliske hendelser og økt antall større blødninger ende i favør av LMWH. Dermed klassifiseres disse pasientene til å ha høy risiko for DVT/lungeemboli, men lav-middels risiko for blødning. Tillegg av medikamentell profylakse anses dermed rimelig etter grundig individuell vurdering av pasienten.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboseprofylakse hos pasienter med høy risiko
Intervensjon: Heparin + kompresjonsstrømper
Komparator: LMWH eller UFH

Sammendrag

Venøs tromboembolisk sykdom (VT): Risiko for VT med heparin + kompresjonsstrømper er basert på data fra Bahl et al 2010 og justert for mottatt profylakse. Insidens av VT hos lavrisikogruppen var på 0%.
Kvalitet på dokumentasjonen: Allokeringsprosedyre er ufullstendig rapportert og det er uklart om alle involverte var blindet. Det er brukt surrogate endemål i de fleste studiene.
Det er observert noe heterogene estimater (varierende resultater) på tvers av studiene uten at dette kan forklares.
Det er brukt delvis indirekte data fra studier på abdominal kirurgi (6 studier) og ortopedisk kirurgi (4).
De ulike profylaktiske midlene inkluderte ufraksjonert heparin (5), dextran (3), LMWH (1) og ASA (1).
Hudkomplikasjoner: Vurdering av hudkomplikasjoner var vurdert av personale som ikke var blindet. Det er brukt indireke data fra CLOTS-studien som vurderte bruk av kompresjonsstrømper hos slagpasienter.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon**		**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
		LMWH eller UFH	Heparin + kompresjonsstrømper		

DVT og lungeemboli	Odds ratio 0.4 (CI 95% 0.25 - 0.65) Basert på data fra 1,089 pasienter i 10 studier. Oppfølgingstid til utskrivning	**19** per 1000 **8** per 1000 Forskjell: **11 færre** per 1000 (CI 95% 14 færre - 6 færre)	**Lav** Heterogene estimater og delvis indirekte data	
Hudkomplikasjoner	Odds ratio 4.18 (CI 95% 2.4 - 7.27) Basert på data fra 2,518 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1-30 dager	**13** per 1000 **52** per 1000 Forskjell: **39 flere** per 1000 (CI 95% 18 flere - 74 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og indirekte data.	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

4.3 - Ikke-kardiell thoraxkirurgi

INGEN tilleggsrisiko

Svak Anbefaling

Til pasienter uten spesiell tilleggsrisiko for tromboemboliske hendelser eller blødning foreslår vi lavmolekylært heparin (LMWH).

Praktisk Info

De fleste torakskirurgiske pasienter anses ha minst moderat risiko for tromboemboliske hendelser.

Inngrep som anses forbundet med høyere risiko inkluderer:

- "Extended pulmonary resection"
- Pneumonektomi
- Ektrapleural pneumonektomi
- Øsofagektomi

De to førstnevnte later også til å ha høyere rate av blødninger som krever reoperasjon. Ytterligere faktorer som kan gi økt blødningsrisiko er listet i tabellen under.

Foreslått dosering: sc dalteparin 5000 IE x 1, enoxaparin 40 mg x 1, tinzaparin 4500 IE x 1. Dosereduksjon ved alvorlig nyresvikt (GFR < 30). Profylakse gis under sykehusoppholdet. Kompresjonsstrømper anbefales til låret.

Risikofaktorer for større blødning: Dette er ikke et skåringsverktøy. Gjennomsnittlig risiko tilsvarer ca 1%, høy risiko 2%

Generelle faktorer	Aktiv blødning, tidligere større blødning, kjent ubehandlet blødningsforstyrrelse Alvorlig nyre- eller leversvikt Trombocytopeni Akutt slag. Ukontrollert hypertensjon Spinalpunksjon, epidural- eller spinalanestesi innen siste 4 t eller neste 12 t Bruk av blodfortynnende
Prosedyrespesifikke faktorer	**Bukkirurgi**: Mann, preoperativ Hb < 13g/dl, malignitet, omfattende kirurgi (2 eller flere prosedyrer, vanskelig disseksjon, > 1 anastomose)
	Pankreatikoduodenenktomi: Sepsis, pankreaslekkasje, "sentinel-blødning"
	Leverreseksjon: Antall segment, samtidig ekstrahepatisk organreseksjon, levermalignitet, preoperativ anemi eller trombocytopeni
	Hjertekirurgi: ASA-bruk, klopidogrel < 3 d preoperativ, BMI > 25, akutt kirurgi, mer enn 5 graft, høy alder, nyresvikt, lang operasjonstid
	Torakskirurgi: Pneumonektomi eller utvidet reseksjon
	Prosedyrer med potensielt alvorlige konsekvenser av blødning: Kraniotomi, spinalkirurgi eller - traume, rekonstruktiv kirurgi med "free flap"

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Risikoen for fatal lungeembolisme er estimert til 6/1000 pasienter uten profylakse, mot 3/1000 pasienter som får LMWH.
Fatal blødning er estimert til 1/1000 pasienter både med og uten profylakse.
Ikke-fatal DVT og lungeemboli reduseres fra 30 til 9/1000 med profylakse, mens antall ikke-fatale større blødninger dobles fra 12 til 24/1000.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Moderat. Effektestimatene er hentet fra fra studier på gastrokirurgiske pasienter, grunnet mangelfulle data på thoraxkirurgiske pasienter.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Vi tror de fleste pasienter ville ønsket LMWH gitt gevinstene i redusert antall tromboemboliske hendelser og død, veid opp mot risiko for større blødninger og ubehag med selv-injeksjoner.

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

De fleste toraxkirurgiske pasienter anses å ha minst moderat risikio for venøs tromboemboli. Evidens av moderat kvalitet støtter farmakologisk profylakse mot ikke profylakse, ettersom det er det antyder at man forebygger flere tromber enn man utløser blødningskomplikasjoner.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboseprofylakse hos pasienter med moderat risiko
Intervensjon: LMWH
Komparator: Ingen behandling

Sammendrag

Fatal lungeemboli: 24 av 2589 (0.9%) i kontrollgruppene døde av ulike årsaker og risikoen for en fatal lungeemboli er beregnet utfra dette estimatet på totalmortalitet. Risiko for fatal lungeemboli for de ulike *risikogruppene* er igjen kalkulert utfra antagelsen at forholdet mellom totalmortalitet og fatal lungeemboli ikke varierer mellom de ulike risikogruppene.
Symptomatisk venøs tromboemboli (VT): Utgangsrisikoen for VT er basert på data fra Bahl et al 2010 og justert for mottatt profylakse. Insidens av VT hos lavrisikogruppen er 0%.
En av de inkluderte studiene var ikke blindet, en studie forklarte ikke allokeringprosedyre. Ikke-fatal symptomatisk venøs tromboemboli ble ikke objektivt bekreftet i en stor studie.
Større blødning: I 7 studier på LMWH vs ingen profylakse ved abdominal kirurgi (Mismetti et al 2001) var risikoen for større blødning i kontrollgruppen 1.2%. I 36 studier på LMWH vs UFH ved abdominal kirurgi var risikoen for større blødning i gruppen som mottok ufraksjonert heparin på 3.2%, men kun 2.7% ved ikke-cancer kirurgi og hele 8.1% ved cancerkirugi. I en nyere sammenligning av LMWH vs fondaparinuks var risikoen for blødning som krevde re-operasjon eller annen intervensjon 1% i LMWH-gruppen. I en sekundær analyse av RCT-data fra Cohen et al. 1997 var risikoen for større blødning 1.8 ganger så stor hos pasienter med malign sykdom.
Det var variabel definisjon av større blødning på tvers av studiene.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen behandling — LMWH	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Fatal lungeemboli	Relativ risiko 0.54 (CI 95% 0.27 - 1.1) Basert på data fra 5,142 pasienter i 5 studier. Oppfølgingstid 7-270dager	**6** per 1000 — **3** per 1000 Forskjell: **3 færre** per 1000 (CI 95% 4 færre - 1 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Fatal blødning	Basert på data fra 5,078 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 21-270 dager	**1** per 1000 (CI 95% 0 færre - 0 færre)	**Moderat** Ingen rapporterte hendelser	
DVT+lungeemboli	Relativ risiko 0.31 (CI 95% 0.12 - 0.81) Basert på data fra 4,890 pasienter i 3 studier.	**30** per 1000 — **9** per 1000 Forskjell: **21 færre** per 1000 (CI 95% 26 færre - 4 færre)	**Moderat** Risiko for systematiske feil	

	Oppfølgingstid 21-270 dager			
Større blødning, lav risiko	Relativ risiko 2.03 (CI 95% 1.37 - 3.01) Basert på data fra 5,457 pasienter i 7 studier. Oppfølgingstid 7-270 dager	**12** per 1000 **24** per 1000 Forskjell: **12 flere** per 1000 (CI 95% 4 flere - 24 flere)	**Høy**	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

HØY RISIKO for DVT/lungeemboli *(klikk på anbefalingen for risikofaktorer - under praktisk informasjon)*

Sterk Anbefaling

Til pasienter med høy risiko for tromboemboliske hendelser og som ikke har høy risiko for postoperativ blødning anbefaler vi lavmolekylært heparin (LMWH) frem til utskrivelse eller mobilisering.

Praktisk Info

De fleste torakskirurgiske pasienter anses ha minst moderat risiko for tromboemboliske hendelser.

Inngrep som anses forbundet med høyere risiko inkluderer:

- "Extended pulmonary resection"
- Pneumonektomi
- Ektrapleural pneumonektomi
- Øsofagektomi

De to førstnevnte later også til å ha høyere rate av blødninger som krever reoperasjon. Ytterligere faktorer som kan gi økt blødningsrisiko er listet i tabellen under.

Foreslått dosering: sc dalteparin 5000 IE x 1, enoxaparin 40 mg x 1, tinzaparin 4500 IE x 1. Dosereduksjon ved alvorlig nyresvikt (GFR < 30). Profylakse gis under sykehusoppholdet. Kompresjonsstrømper anbefales til låret.

Risikofaktorer for større blødning: Dette er ikke et skåringsverktøy. Gjennomsnittlig risiko tilsvarer ca 1%, høy risiko 2%

Generelle faktorer	Aktiv blødning, tidligere større blødning, kjent ubehandlet blødningsforstyrrelse Alvorlig nyre- eller leversvikt Trombocytopeni

	Akutt slag. Ukontrollert hypertensjon Spinalpunksjon, epidural- eller spinalanestesi innen siste 4 t eller neste 12 t Bruk av blodfortynnende
Prosedyrespesifikke faktorer	**Bukkirurgi**: Mann, preoperativ Hb < 13g/dl, malignitet, omfattende kirurgi (2 eller flere prosedyrer, vanskelig disseksjon, > 1 anastomose)
	Pankreatikoduodenenktomi: Sepsis, pankreaslekkasje, "sentinel-blødning"
	Leverreseksjon: Antall segment, samtidig ekstrahepatisk organreseksjon, levermalignitet, preoperativ anemi eller trombocytopeni
	Hjertekirurgi: ASA-bruk, klopidogrel < 3 d preoperativ, BMI > 25, akutt kirurgi, mer enn 5 graft, høy alder, nyresvikt, lang operasjonstid
	Torakskirurgi: Pneumonektomi eller utvidet reseksjon
	Prosedyrer med potensielt alvorlige konsekvenser av blødning: Kraniotomi, spinalkirurgi eller - traume, rekonstruktiv kirurgi med "free flap"

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

LMWH forventes å redusere en utgangsrisiko for DVT/ LE fra 74 per 1000 til 23/1000. Med tillegg av kompresjonsstrømper forventes en ytterligere reduksjon til 9/1000.
LMWH øker antall blødninger fra 12 til 24/1000, mens strømper øker antall hudkomplikasjoner fra 13 til 52/1000.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Moderat kvalitet på dokumentasjonen for LMWH, gradert ned pga usikker effekt på fatale lungeembolier.
Lav kvalitet på dokumentasjonen for kompresjonsstrømper der effektestimatene baserer seg til stor grad på mindre studier av variabel metodolgisk kvalitet.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Vi antar at nesten alle vil velge medikamentell profylakse gitt de klare gevinstene. Bruk av kompresjonsstrømper vil i større grad avhenge av pasientens preferanser og veies opp mot risiko for hudkomplikasjoner.

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Det er god dokumentasjon for gevinst av lavmolekylært heparin hos pasienter med høy risiko for tromboemboliske hendelser. Det er mer mangelfull dokumentasjon for at kompresjonsstrømper gir tilleggsgevinst. Vår anbefaling tilsier at nesten alle pasienter bør få lavmolekylært heparin og at kompresjonsstrømper kan vurderes basert på pasientpreferanser og risiko for hudkomplikasjoner.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboseprofylakse hos pasienter med høy risiko
Intervensjon: LMWH
Komparator: Ingen behandling

Sammendrag

Fatal lungeemboli: 24 av 2589 (0.9%) i kontrollgruppene døde av ulike årsaker og risikoen for en fatal lungeemboli er beregnet utfra dette estimatet på totalmortalitet. Risiko for fatal lungeemboli for de ulike *risikogruppene* er igjen kalkulert utfra antagelsen at forholdet mellom totalmortalitet og fatal lungeemboli ikke varierer mellom de ulike risikogruppene.
Symptomatisk venøs tromboemboli (VT): Utgangsrisikoen for VT er basert på data fra Bahl et al 2010 og justert for mottatt profylakse. Insidens av VT hos lavrisikogruppen er 0%.
En av de inkluderte studiene var ikke blindet, en studie forklarte ikke allokeringprosedyre. Ikke-fatal symptomatisk venøs tromboemboli ble ikke objektivt bekreftet i en stor studie.
Større blødning: I 7 studier på LMWH vs ingen profylakse ved abdominal kirurgi (Mismetti et al 2001) var risikoen for større blødning i kontrollgruppen 1.2%. I 36 studier på LMWH vs UFH ved abdominal kirurgi var risikoen for større blødning i gruppen som mottok ufraksjonert heparin på 3.2%, men kun 2.7% ved ikke-cancer kirurgi og hele 8.1% ved cancerkirugi. I en nyere sammenligning av LMWH vs fondaparinuks var risikoen for blødning som krevde re-operasjon eller annen intervensjon 1% i LMWH-gruppen. I en sekundær analyse av RCT-data fra Cohen et al. 1997 var risikoen for større blødning 1.8 ganger så stor hos pasienter med malign sykdom.
Det var variabel definisjon av større blødning på tvers av studiene.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen behandling	LMWH	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Fatal lungeemboli	Relativ risiko 0.54 (CI 95% 0.27 - 1.1) Basert på data fra 5,142 pasienter i 5 studier. Oppfølgingstid 7-270dager	**12** per 1000	**6** per 1000 Forskjell: **6 færre** per 1000 (CI 95% 9 færre - 1 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Fatal blødning	Basert på data fra 5,078 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 21-270 dager	**1** per 1000	**0** per 1000	**Moderat** Ingen rapporterte hendelser	
DVT+lungeemboli	Relativ risiko 0.31 (CI 95% 0.12 - 0.81) Basert på data fra 4,890 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 21-270 dager	**60** per 1000	**19** per 1000 Forskjell: **41 færre** per 1000 (CI 95% 53 færre - 11 færre)	**Moderat** Risiko for systematiske feil	
Større blødning, lav risiko	Relativ risiko 2.03 (CI 95% 1.37 - 3.01) Basert på data fra	**12** per 1000	**24** per 1000	**Høy**	

	5,457 pasienter i 7 studier. Oppfølgingstid 7-270 dager	Forskjell: **12 flere** per 1000 (CI 95% 4 flere - 24 flere)		

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboseprofylakse hos pasienter med høy risiko
Intervensjon: Heparin + kompresjonsstrømper
Komparator: LMWH eller UFH

Sammendrag

Venøs tromboembolisk sykdom (VT): Risiko for VT med heparin + kompresjonsstrømper er basert på data fra Bahl et al 2010 og justert for mottatt profylakse. Insidens av VT hos lavrisikogruppen var på 0%.
Kvalitet på dokumentasjonen: Allokeringsprosedyre er ufullstendig rapportert og det er uklart om alle involverte var blindet. Det er brukt surrogate endemål i de fleste studiene.
Det er observert noe heterogene estimater (varierende resultater) på tvers av studiene uten at dette kan forklares.
Det er brukt delvis indirekte data fra studier på abdominal kirurgi (6 studier) og ortopedisk kirurgi (4).
De ulike profylaktiske midlene inkluderte ufraksjonert heparin (5), dextran (3), LMWH (1) og ASA (1).
Hudkomplikasjoner: Vurdering av hudkomplikasjoner var vurdert av personale som ikke var blindet. Det er brukt indireke data fra CLOTS-studien som vurderte bruk av kompresjonsstrømper hos slagpasienter.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** LMWH eller UFH / Heparin + kompresjonsstrømper	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
DVT og lungeemboli	Odds ratio 0.4 (CI 95% 0.25 - 0.65) Basert på data fra 1,089 pasienter i 10 studier. Oppfølgingstid til utskrivning	**19** per 1000 / **8** per 1000 Forskjell: **11 færre** per 1000 (CI 95% 14 færre - 6 færre)	**Lav** Heterogene estimater og delvis indirekte data	
Hudkomplikasjoner	Odds ratio 4.18 (CI 95% 2.4 - 7.27) Basert på data fra 2,518 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1-30 dager	**13** per 1000 / **52** per 1000 Forskjell: **39 flere** per 1000 (CI 95% 18 flere - 74 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og indirekte data.	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Svak Anbefaling

Vi foreslår at kompresjonsstrømper i lårhøyde brukes i tillegg.

Praktisk Info

De fleste torakskirurgiske pasienter anses ha minst moderat risiko for tromboemboliske hendelser.

Inngrep som anses forbundet med høyere risiko inkluderer:

- "Extended pulmonary resection"
- Pneumonektomi
- Ektrapleural pneumonektomi
- Øsofagektomi

De to førstnevnte later også til å ha høyere rate av blødninger som krever reoperasjon. Ytterligere faktorer som kan gi økt blødningsrisiko er listet i tabellen under.

Foreslått dosering: sc dalteparin 5000 IE x 1, enoxaparin 40 mg x 1, tinzaparin 4500 IE x 1. Dosereduksjon ved alvorlig nyresvikt (GFR < 30). Profylakse gis under sykehusoppholdet. Kompresjonsstrømper anbefales til låret.

Risikofaktorer for større blødning: Dette er ikke et skåringsverktøy. Gjennomsnittlig risiko tilsvarer ca 1%, høy risiko 2%

Generelle faktorer	Aktiv blødning, tidligere større blødning, kjent ubehandlet blødningsforstyrrelse Alvorlig nyre- eller leversvikt Trombocytopeni Akutt slag. Ukontrollert hypertensjon Spinalpunksjon, epidural- eller spinalanestesi innen siste 4 t eller neste 12 t Bruk av blodfortynnende
Prosedyrespesifikke faktorer	**Bukkirurgi**: Mann, preoperativ Hb < 13g/dl, malignitet, omfattende kirurgi (2 eller flere prosedyrer, vanskelig disseksjon, > 1 anastomose)
	Pankreatikoduodenenktomi: Sepsis, pankreaslekkasje, "sentinel-blødning"
	Leverreseksjon: Antall segment, samtidig ekstrahepatisk organreseksjon, levermalignitet, preoperativ anemi eller trombocytopeni
	Hjertekirurgi: ASA-bruk, klopidogrel < 3 d preoperativ, BMI > 25, akutt kirurgi, mer enn 5 graft, høy alder, nyresvikt, lang operasjonstid
	Torakskirurgi: Pneumonektomi eller utvidet reseksjon

	Prosedyrer med potensielt alvorlige konsekvenser av blødning: Kraniotomi, spinalkirurgi eller - traume, rekonstruktiv kirurgi med "free flap"

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

LMWH forventes å redusere en utgangsrisiko for DVT/ LE fra 74 per 1000 til 23/1000. Med tillegg av kompresjonsstrømper forventes en ytterligere reduksjon til 9/1000. LMWH øker antall blødninger fra 12 til 24/1000, mens elastiske strømper øker antall hudkomplikasjoner fra 13 til 52/1000.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Moderat kvalitet på dokumentasjonen for LMWH, gradert ned pga usikker effekt på fatale lungeembolier. Lav kvalitet på dokumentasjonen av kompresjonsstrømper der effektestimatene baserer seg til stor grad på mindre studier av variabel metodolgisk kvalitet.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Vi antar at nesten alle vil velge medikamentell profylakse gitt de klare gevinstene. Bruk av kompresjonsstrømper vil i større grad avhenge av pasientens preferanser og veies opp mot risiko for hudkomplikasjoner.

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Det er god dokumentasjon for gevinst av lavmolekylært heparin hos pasienter med høy risiko for tromboemboliske hendelser. Det er mer mangelfull dokumentasjon for at kompresjonsstrømper gir tilleggsgevinst. Vår anbefaling tilsier at nesten alle pasienter bør få lavmolekylært heparin og at kompresjonsstrømper kan vurderes basert på pasientpreferanser og risiko for hudkomplikasjoner.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboseprofylakse hos pasienter med høy risiko
Intervensjon: LMWH
Komparator: Ingen behandling

Sammendrag

Fatal lungeemboli: 24 av 2589 (0.9%) i kontrollgruppene døde av ulike årsaker og risikoen for en fatal lungeemboli er beregnet utfra dette estimatet på totalmortalitet. Risiko for fatal lungeemboli for de ulike *risikogruppene* er igjen kalkulert utfra antagelsen at forholdet mellom totalmortalitet og fatal lungeemboli ikke varierer mellom de ulike risikogruppene.
Symptomatisk venøs tromboemboli (VT): Utgangsrisikoen for VT er basert på data fra Bahl et al 2010 og justert for mottatt profylakse. Insidens av VT hos lavrisikogruppen er 0%.
En av de inkluderte studiene var ikke blindet, en studie forklarte ikke allokeringprosedyre. Ikke-fatal symptomatisk venøs tromboemboli ble ikke objektivt bekreftet i en stor studie.
Større blødning: I 7 studier på LMWH vs ingen profylakse ved abdominal kirurgi (Mismetti et al 2001) var risikoen for større blødning i kontrollgruppen 1.2%. I 36 studier på LMWH vs UFH ved abdominal kirurgi var risikoen for større blødning i gruppen som mottok ufraksjonert heparin på 3.2%, men kun 2.7% ved ikke-cancer kirurgi og hele 8.1% ved cancerkirugi. I en nyere

sammenligning av LMWH vs fondaparinuks var risikoen for blødning som krevde re-operasjon eller annen intervensjon 1% i LMWH-gruppen. I en sekundær analyse av RCT-data fra Cohen et al. 1997 var risikoen for større blødning 1.8 ganger så stor hos pasienter med malign sykdom.
Det var variabel definisjon av større blødning på tvers av studiene.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen behandling — LMWH	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Fatal lungeemboli	Relativ risiko 0.54 (CI 95% 0.27 - 1.1) Basert på data fra 5,142 pasienter i 5 studier. Oppfølgingstid 7-270dager	**12** per 1000 — **6** per 1000 Forskjell: **6 færre** per 1000 (CI 95% 9 færre - 1 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Fatal blødning	Basert på data fra 5,078 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 21-270 dager	**1** per 1000 — **0** per 1000	**Moderat** Ingen rapporterte hendelser	
DVT+lungeemboli	Relativ risiko 0.31 (CI 95% 0.12 - 0.81) Basert på data fra 4,890 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 21-270 dager	**60** per 1000 — **19** per 1000 Forskjell: **41 færre** per 1000 (CI 95% 53 færre - 11 færre)	**Moderat** Risiko for systematiske feil	
Større blødning, lav risiko	Relativ risiko 2.03 (CI 95% 1.37 - 3.01) Basert på data fra 5,457 pasienter i 7 studier. Oppfølgingstid 7-270 dager	**12** per 1000 — **24** per 1000 Forskjell: **12 flere** per 1000 (CI 95% 4 flere - 24 flere)	**Høy**	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboseprofylakse hos pasienter med høy risiko
Intervensjon: Heparin + kompresjonsstrømper
Komparator: LMWH eller UFH

Sammendrag

Venøs tromboembolisk sykdom (VT): Risiko for VT med heparin + kompresjonsstrømper er basert på data fra Bahl et al 2010 og justert for mottatt profylakse. Insidens av VT hos lavrisikogruppen var på 0%.
Kvalitet på dokumentasjonen: Allokeringsprosedyre er ufullstendig rapportert og det er uklart om alle involverte var blindet. Det er brukt surrogate endemål i de fleste studiene.
Det er observert noe heterogene estimater (varierende resultater) på tvers av studiene uten at dette kan forklares.
Det er brukt delvis indirekte data fra studier på abdominal kirurgi (6 studier) og ortopedisk kirurgi (4).
De ulike profylaktiske midlene inkluderte ufraksjonert heparin (5), dextran (3), LMWH (1) og ASA (1).
Hudkomplikasjoner: Vurdering av hudkomplikasjoner var vurdert av personale som ikke var blindet. Det er brukt indireke data fra CLOTS-studien som vurderte bruk av kompresjonsstrømper hos slagpasienter.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** LMWH eller UFH	 Heparin + kompresjonsstrømper	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
DVT og lungeemboli	Odds ratio 0.4 (CI 95% 0.25 - 0.65) Basert på data fra 1,089 pasienter i 10 studier. Oppfølgingstid til utskrivning	**19** per 1000	**8** per 1000 Forskjell: **11 færre** per 1000 (CI 95% 14 færre - 6 færre)	**Lav** Heterogene estimater og delvis indirekte data	
Hudkomplikasjoner	Odds ratio 4.18 (CI 95% 2.4 - 7.27) Basert på data fra 2,518 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1-30 dager	**13** per 1000	**52** per 1000 Forskjell: **39 flere** per 1000 (CI 95% 18 flere - 74 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og indirekte data.	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Høy blødningsrisiko

Svak Anbefaling

Til pasienter med høy blødningsrisiko foreslår vi kompresjonsstrømper i lårhøyde inntil blødningsrisikoen reduseres og medikamentell profylakse kan startes.

Praktisk Info

De fleste torakskirurgiske pasienter anses ha minst moderat risiko for tromboemboliske hendelser.

Inngrep som anses forbundet med høyere risiko inkluderer:

- "Extended pulmonary resection"
- Pneumonektomi
- Ektrapleural pneumonektomi
- Øsofagektomi

De to førstnevnte later også til å ha høyere rate av blødninger som krever reoperasjon. Ytterligere faktorer som kan gi økt blødningsrisiko er listet i tabellen under.

Foreslått dosering: sc dalteparin 5000 IE x 1, enoxaparin 40 mg x 1, tinzaparin 4500 IE x 1. Dosereduksjon ved alvorlig nyresvikt (GFR < 30). Profylakse gis under sykehusoppholdet. Kompresjonsstrømper anbefales til låret.

Risikofaktorer for større blødning: Dette er ikke et skåringsverktøy. Gjennomsnittlig risiko tilsvarer ca 1%, høy risiko 2%

Generelle faktorer	Aktiv blødning, tidligere større blødning, kjent ubehandlet blødningsforstyrrelse Alvorlig nyre- eller leversvikt Trombocytopeni Akutt slag. Ukontrollert hypertensjon Spinalpunksjon, epidural- eller spinalanestesi innen siste 4 t eller neste 12 t Bruk av blodfortynnende
Prosedyrespesifikke faktorer	**Bukkirurgi**: Mann, preoperativ Hb < 13g/dl, malignitet, omfattende kirurgi (2 eller flere prosedyrer, vanskelig disseksjon, > 1 anastomose)
	Pankreatikoduodenenktomi: Sepsis, pankreaslekkasje, "sentinel-blødning"
	Leverreseksjon: Antall segment, samtidig ekstrahepatisk organreseksjon, levermalignitet, preoperativ anemi eller trombocytopeni
	Hjertekirurgi: ASA-bruk, klopidogrel < 3 d preoperativ, BMI > 25, akutt kirurgi, mer enn 5 graft, høy alder, nyresvikt, lang operasjonstid
	Torakskirurgi: Pneumonektomi eller utvidet reseksjon
	Prosedyrer med potensielt alvorlige konsekvenser av blødning: Kraniotomi, spinalkirurgi eller - traume, rekonstruktiv kirurgi med "free flap"

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Kompresjonsstrømper reduserer antall DVT og lungeembolier med 65%, dvs ved moderat risiko reduseres antall hendelser fra 30 til 11/1000, mens ved høy risiko reduseres det fra 60 til 22/1000. Dette på bekostning av en potensiell 4-dobling av risiko for hudkomplikasjoner, fra 13 til 52/1000.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Lav. Effektestimatene baserer seg til stor grad på mindre studier av variabel metodolgisk kvalitet.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Vi tror de fleste pasienter ville valgt kompresjonsstrømper, gitt den betydelige risikoen for større blødninger med LMWH som ansees å være en større ulempe for pasienten enn potensielle hudkomplikasjoner.

Ressursbruk og andre hensyn

-

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboseprofylakse hos pasienter med høy risiko
Intervensjon: Kompresjonsstrømper
Komparator: Ingen behandling

Sammendrag

Bibliografi: Roderick P, Ferris G, Wilson K, et al. Towards evidence-based guidelines for the prevention of venous thromboembolism: systematic reviews of mechanical methods, oral anticoagulation, dextran and regional anaesthesia as thromboprophylaxis. Health Technol Assess. 2005;9(49):1-78.
Sachdeva A, Dalton M, Amaragiri SV, Lees T. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(7):CD001484. Bahl V, Hu HM, Henke PK, Wakefield TW, Campbell DA Jr, Caprini JA. A validation study of a retrospective venous thromboembolism risk scoring method. Ann Surg. 2010;251(2):344-350.
CLOTS Trials Collaboration; Dennis M, Sandercock PA, Reid J, et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. Lancet. 2009;373(9679):1958-1965.

Utgangsrisiko for tromboemboli (VT): Risikoen for VT uten profylakse er basert på data fra en stor, retrospektiv observasjonsstudie av Bahl et al, jusert for mottatt profylakse. Hos lavrisikopasienter er det ikke rapportert noen tilfeller av symptomatisk venøs tromboemboli.
Data på fatal lungeemboli er ikke tilgjengelig.
Risiko for systematiske feil: Det var ublindet vurdering av utfall og uklar allokeringsprosedyre i flere studier.
Indirekte data: Relativ risiko for symptomatisk venøs tromboemboli utledet fra et surrogat endemål i form av asymptomatisk og symptomatisk proksimal eller distal DVT.
Data på hudkomplikasjoner er basert på en større studie av slagpasienter.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen behandling Kompresjonsstrømper	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
DVT + lungeemboli (til utskrivelse)	Odds ratio 0.35 (CI 95% 0.26 - 0.47) Basert på data fra 1,239 pasienter i 8 studier. Oppfølgingstid til utskrivelse	**60** per 1000 **22** per 1000 Forskjell: **38 færre** per 1000 (CI 95% 44 færre - 31 færre)	**Lav** Risiko for systematiske feil og delvis indirekte data	
Hudkomplikasjoner	Odds ratio 4.18 (CI 95% 2.4 - 7.27) Basert på data fra 2,518 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1-30 dager	**13** per 1000 **52** per 1000 Forskjell: **39 flere** per 1000 (CI 95% 18 flere - 74 færre)	**Lav** Risiko for systematiske feil og indirekte data	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[97] Roderick P et al. Towards evidence-based guidelines for the prevention of venous thromboembolism: systematic reviews of mechanical methods, oral anticoagulation.... Health Technol Assess. 2005, 9 (49) :1-78.. Pubmed

[98] Sachdeva A et al. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. Cochrane Database Syst Rev. 2010; (7): CD001484. . Pubmed Tidsskrift

[100] Dennis M et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to Reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (clots trial 1): a multicentre, randomized controlled trial. Lancet. 2009: 373 (9679) :1958-1965.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboseprofylakse hos pasienter med høy risiko for trombose og høy risiko for blødning
Intervensjon: Mekanisk profylakse
Komparator: LMWH

Sammendrag

Tromboemboli (VT): Antall tilfeller av VT i gruppen med mekanisk profylakse er ikke rapportert.
Blødning: Risiko for blødning med kun mekanisk profylakse er estimert ved å bruke data på antall blødningshendelser i kontrollgruppen i studier som har vurdert LMWH vs ingen profylakse.

Hudkomplikasjoner: Forekomst av hudkomplikasjoner er vurdert av personale som ikke har vært blindet. Det er brukt indirekte data fra CLOTS-studien som studerte bruk av kompresjonsstrømper hos slagpasienter.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** LMWH	 Mekanisk profylakse	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
DVT, lungeemboli	Relativ risiko 1.8 (CI 95% 1.16 - 2.7) Basert på data fra 3,134 pasienter i 8 studier.	**19** per 1000	**34** per 1000 Forskjell: **15 flere** per 1000 (CI 95% 3 flere - 34 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil	
Større blødning, moderat-høy risiko	Relativ risiko 0.51 (CI 95% 0.4 - 0.64) Basert på data fra 5,457 pasienter i 7 studier.	**45** per 1000	**23** per 1000 Forskjell: **22 færre** per 1000 (CI 95% 27 færre - 16 færre)	**Høy**	
Hudkomplikasjoner	Odds ratio 4.18 (CI 95% 2.4 - 7.27) Basert på data fra 2,518 pasienter i 1 studier.	**13** per 1000	**52** per 1000 Forskjell: **39 flere** per 1000 (CI 95% 18 flere - 74 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil, indirekte data	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen					

4.4 - Kraniotomi og spinalkirurgi

Kraniotomi ved benign sykdom

Svak Anbefaling

Vi foreslår bruk av kompresjonsstrømper i lårhøyde fremfor lavmolekylært heparin (LMWH).

Praktisk Info

Risiko for både DVT, lungeemboli og blødning varierer sannsynligvis mellom ulike pasientpopulasjoner og prosedyrer. I fravær av en validert risikoskår nevnes følgende faktorer som er forbundet med økt risiko:

- Høy alder
- Malignitet
- Langvarig kirurgi
- Parese

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Risiko for DVT og lungeemboli (LE) uten profylakse er estimert til 50/1000, mens intrakraniell blødningsrisiko er estimert til 11/1000. Bruk av kompresjonsstrømper halverer antall tromboemboliske hendelser til 26/1000. Dette på bekostning av økt antall hudkomplikasjoner (fra 13 til 52/1000).
LMWH gir sannsynligvis noe bedre effekt med ytterligere 9 færre tromboemboliske hendelser/1000, men øker potensielt antall intrakranielle blødninger til 22/1000 pasienter. Det er en tendens til økt dødelighet blant pasienter som får LMWH; fra 35/1000 uten profylakse til 59/1000 med LMWH, men effektestimatet er upresist.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Lav kvalitet på dokumentasjonen for LMWH, redusert da data er hentet fra studier på generell kirurgi, i mangel av gode studier på nevrokirurgiske pasienter. Disse studiene har i tillegg noen metodiske svakheter. Effektestimatene for bruk av kompresjonsstrømper er til stor grad basert på en større randomisert studie på slagpasienter.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Konsekvensene av en evt intrakraniell blødning anses ha betydelig større innvirkning på pasienten enn en DVT eller lungeemboli og følgelig anses det at de fleste pasienter vil være enig i å avstå fra LMWH.

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Vår svake anbefaling for kompresjonsstrømper fremfor LMWH vektlegger den økte risiko for intrakraniell blødning som anses ha betydelig større negative konsekvenser for pasienten enn en DVT eller lungeemboli.

Problemstilling/ PICO

Populasjon:	Mekanisk profylakse (IPCD) hos kraniotomerte
Intervensjon:	Intermittent Compression Device
Komparator:	Ingen profylakse

Sammendrag

Bibliografi: Collen JF, Jackson JL, Shorr AF, Moores LK. Prevention of venous thromboembolism in neurosurgery: a metaanalysis. Chest. 2008;134(2):237-249.
Danish SF, Burnett MG, Ong JG, Sonnad SS, Maloney-Wilensky E, Stein SC. Prophylaxis for deep venous thrombosis in craniotomy patients: a decision analysis. Neurosurgery. 2005;56(6):1286-1292, discussion 1292-1294.
Chan AT, Atiemo A, Diran LK, et al. Venous thromboembolism occurs frequently in patients undergoing brain tumor surgery despite prophylaxis. J Thromb Thrombolysis. 1999;8(2):139-142.

Lav kvalitet på dokumentasjonen: Kvaliteten er nedgradert grunnet manglende blinding og at inklusjons- og eksklusjonskriterier ikke er beskrevet. Den endelige analysen inkluderte studier som brukte surrogate endepunkter i form av asymptomatisk distal DVT.
Utgangsrisiko: For pasienter med moderat risiko er den antatte risikoen uten profylakse basert på pasienter med symptomatisk venøs tromboemboli i en oversikt over 2949 pasienter (13 studier) av Danish et al, justert for mottatt profylakse.
For pasienter med høy risiko er den antatte risikoen uten profylakse basert på en observasjonsstudie på 2366 nevrokirurgiske pasienter av Chan et al, hvorav 84% ble operert og 67% hadde kreft. Risikoestimatet er jusert for mottatt profylakse, inkludert pasienter med kun medikamentell (15%), kun mekanisk (4%), eller dobbel profylakse (53%).
Det bemerkes at både ujustert og justert risiko for symptomatisk venøs tromboemboli viste seg være tilnærmet lik i en nylig retrospektiv studie på 1195 pasienter med spontan eller traumatisk intrakraniell blødning (Chan 2009).

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen profylakse	 Intermittent Compression Device	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Moderat risiko: DVT + lungeemboli	Relativ risiko 0.41 (CI 95% 0.21 - 0.78) Oppfølgingstid 2 RCT	**51** per 1000	**21** per 1000 Forskjell: **30 færre** per 1000 (CI 95% 40 færre - 11 færre)	**Lav** Risiko for systematikse feil og indirekte data	
Høy risiko: DVT + lungeemboli	Relativ risiko 0.41 (CI 95% 0.21 - 0.78) Oppfølgingstid 2 RCT	**100** per 1000	**41** per 1000 Forskjell: **59 færre** per 1000 (CI 95% 79 færre - 22 færre)	**Lav** Risiko for systematiske feil og indirekte data	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[259] Collen JF et al. Prevention of venous thromboembolism in neurosurgery: a meta-analysis. Chest. 2008: 134 (2) :237-249.. Pubmed Tidsskrift

[260] Danish SF et al. Prophylaxis of deep venous thrombosis in craniotomy Patients: a decision analysis. Neurosurgery. 2005, 56 (6) :1286-1292, discussion 1292-1294.. Pubmed

[261] Chan AT et al. Venous thromboembolism Occurs Frequently in Patients undergoing brain tumor surgery despite prophylaxis. J Thromb Thrombolysis. 1999, 8 (2) :139-142.. Pubmed

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Mekanisk profylakse hos kraniotomerte
Intervensjon: Intermittent Compression Device
Komparator: Kompresjonsstrømper

Sammendrag

Bibliografi: Collen JF, Jackson JL, Shorr AF, Moores LK. Prevention of venous thromboembolism in neurosurgery: a metaanalysis. Chest. 2008;134(2):237-249.
Danish SF, Burnett MG, Ong JG, Sonnad SS, Maloney-Wilensky E, Stein SC. Prophylaxis for deep venous thrombosis in craniotomy patients: a decision analysis. Neurosurgery. 2005;56(6):1286-1292, discussion 1292-1294.
Chan AT, Atiemo A, Diran LK, et al. Venous thromboembolism occurs frequently in patients undergoing brain tumor surgery despite prophylaxis. J Thromb Thrombolysis. 1999;8(2):139-142.
CLOTS Trials Collaboration; Dennis M, Sandercock PA, Reid J, et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. Lancet. 2009;373(9679):1958-1965.

Venøs tromboemboli (VT): Det er lav kvalitet på dokumentasjonen da de inkluderte studiene ikke var blindet, hadde ufullstendig oppfølging og målte surrogate endemål.
Risikoen for VT ved bruk av kompresjonsstrømper hos pasienter med moderat utgangsrisiko er basert på en oversikt over 2949 pasienter (13 studier) av Danish et al. For pasienter med høy utgangsrisiko er data basert på en observasjonsstudie på 2366 nevrokirurgiske pasienter av Chan et al, hvorav 84% ble operert og 67% hadde kreft.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Kompresjonsstrømper — Intermittent Compression Device	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Høy risiko: DVT + lungeemboli	Relativ risiko 0.81 (CI 95% 0.32 - 1.78) Oppfølgingstid 3 RCT	**51** per 1000 — **41** per 1000 Forskjell: **10 færre** per 1000 (CI 95% 35 færre - 40 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og upresise estimater	
Moderat risiko: DVT + lungeemboli	Relativ risiko 0.81 (CI 95% 0.32 - 1.78) Oppfølgingstid 3 RCT	**26** per 1000 — **21** per 1000 Forskjell: **5 færre** per 1000 (CI 95% 18 færre - 20 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og upresise estimater	
Hudkomplikasjoner	Relativ risiko 0.25 (CI 95% 0.14 - 0.43) Oppfølgingstid 1 RCT	**51** per 1000 — **13** per 1000 Forskjell: **38 færre** per 1000 (CI 95% 44 færre - 29 færre)	**Lav** Risiko for systematiske feil og indirekte data	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[100] Dennis M et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to Reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (clots trial 1): a multicentre, randomized controlled trial. Lancet. 2009: 373 (9679) :1958-1965.. Pubmed Tidsskrift

[259] Collen JF et al. Prevention of venous thromboembolism in neurosurgery: a meta-analysis. Chest. 2008: 134 (2) :237-249.. Pubmed Tidsskrift

[260] Danish SF et al. Prophylaxis of deep venous thrombosis in craniotomy Patients: a decision analysis. Neurosurgery. 2005, 56 (6) :1286-1292, discussion 1292-1294.. Pubmed

[261] Chan AT et al. Venous thromboembolism Occurs Frequently in Patients undergoing brain tumor surgery despite prophylaxis. J Thromb Thrombolysis. 1999, 8 (2) :139-142.. Pubmed

Problemstilling/ PICO

Populasjon:	Tromboseprofylakse hos kraniotomerte
Intervensjon:	LMWH
Komparator:	Ingen behandling

Sammendrag

Bibliografi: Iorio A, Agnelli G. Low-molecular-weight and unfractionated heparin for prevention of venous thromboembolism in neurosurgery: a meta-analysis. Arch Intern Med. 2000;160(15):2327-2332.
Mismetti P, Laporte S, Darmon JY, Buchmuller A, Decousus H. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. Br J Surg. 2001;88(7):913-930.
Danish SF, Burnett MG, Ong JG, Sonnad SS, Maloney-Wilensky E, Stein SC. Prophylaxis for deep venous thrombosis in craniotomy patients: a decision analysis. Neurosurgery. 2005;56(6):1286-1292, discussion 1292-1294.
Chan AT, Atiemo A, Diran LK, et al. Venous thromboembolism occurs frequently in patients undergoing brain tumor surgery despite prophylaxis. J Thromb Thrombolysis. 1999;8(2):139-142.

Symptomatisk venøs tromboemboli: Kvaliteten på dokumentasjonen er nedgradert til moderat da det er målt surrogate endepunkter.
Utgangsrisiko: For pasienter med moderat risiko er den antatte risikoen uten profylakse basert på pasienter med symptomatisk venøs tromboemboli i en oversikt over 2949 pasienter (13 studier) av Danish et al, justert for mottatt profylakse.
For pasienter med høy risiko er den antatte risikoen uten profylakse basert på en observasjonsstudie på 2366 nevrokirurgiske pasienter av Chan et al, hvorav 84% ble operert og 67% hadde kreft. Risikoestimatet er jusert for mottatt profylakse, inkludert pasienter med kun medikamentell (15%), kun mekanisk (4%), eller dobbel profylakse (53%).
Det bemerkes at både ujustert og justert risiko for symptomatisk venøs tromboemboli viste seg være tilnærmet lik i en nylig retrospektiv studie på 1195 pasienter med spontan eller traumatisk intrakraniell blødning (Chan 2009).
Intrakraniell blødning (ICH): Det relative risikoestimatet for intrakraniell blødning er beregnet ved bruk av indirekte data fra studier på generell- og abdominalkirurgi.
Den samlede risikoen for ICH er basert på 20 studier (32.000 pasienter) på kraniotomerte pasienter som mottok profylakse med IPCD (Danish et al).
Direkte, men upresise, data fra to studier på nevrokirurgiske pasienter viste en odds ratio for ikke-fatal større blødning på 1.68

(0.62-4.52). Nesten 90% av blødningskomplikasjonene var i form av en intrakraniell blødning.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen behandling LMWH	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Høy risiko: DVT + LE	Odds ratio 0.48 (CI 95% 0.28 - 0.83) Oppfølgingstid 2 RCT. 30-56 dager	**10** per 1000 **51** per 1000 Forskjell: **49 færre** per 1000 (CI 95% 70 færre - 16 færre)	**Moderat** Risiko for systematiske feil	
Død	Odds ratio 1.74 (CI 95% 0.94 - 3.22) Basert på data fra 922 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 30-56 dager	**35** per 1000 **59** per 1000 Forskjell: **24 flere** per 1000 (CI 95% 2 færre - 69 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Moderat risiko: DVT + LE	Odds ratio 0.48 (CI 95% 0.28 - 0.83) Oppfølgingstid 2 RCT. 30-56 dager	**51** per 1000 **25** per 1000 Forskjell: **26 færre** per 1000 (CI 95% 36 færre - 8 færre)	**Moderat** Risiko for systematiske feil	
Intrakraniell blødning	Odds ratio 2.03 (CI 95% 1.37 - 3.01) Oppfølgingstid 3 RCT. 30-56 dager	**14** per 1000 **28** per 1000 Forskjell: **14 flere** per 1000 (CI 95% 5 flere - 26 flere)	**Moderat** Indirekte data	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[260] Danish SF et al. Prophylaxis of deep venous thrombosis in craniotomy Patients: a decision analysis. Neurosurgery. 2005, 56 (6) :1286-1292, discussion 1292-1294.. Pubmed

[261] Chan AT et al. Venous thromboembolism Occurs Frequently in Patients undergoing brain tumor surgery despite prophylaxis. J Thromb Thrombolysis. 1999, 8 (2) :139-142.. Pubmed

[262] Iorio A et al. Low-molecular-weight and unfractionated heparin for prevention of venous thromboembolism in neurosurgery: a meta-analysis. Arch Intern Med. 2000; 160 (15) :2327-2332.. Pubmed Tidsskrift

[263] Mismetti P et al. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. Br J Surg. 2001, 88 (7) :913-930.. Pubmed Tidsskrift

Kraniotomi hos pasienter med HØY RISIKO for DVT/lungeemboli, eks. ved malign sykdom

Svak Anbefaling

Vi foreslår tillegg av lavmolekylært heparin (LMWH) frem til utskrivelse eller mobilisering, når adekvat hemostase er etablert og blødningsrisiko har avtatt.

Merknad: De fleste intrakranielle blødninger oppstår 12-24 timer postoperativt og oppstart bør skje etter første døgn utfra en individuell vurdering.

Praktisk Info

Risiko for både DVT, lungeemboli og blødning varierer sannsynligvis mellom ulike pasientpopulasjoner og prosedyrer. I fravær av en validert risikoskår nevnes følgende faktorer som er forbundet med økt risiko:

- Høy alder
- Malignitet
- Langvarig kirurgi
- Parese

Ytterligere faktorer som kan gi økt blødningsrisiko er listet i tabellen under.

Foreslått dosering: sc dalteparin 5000 IE x 1, enoxaparin 40 mg x 1, tinzaparin 4500 IE x 1. Dosereduksjon ved alvorlig nyresvikt (GFR < 30). Profylakse gis under sykehusoppholdet. Kompresjonsstrømper anbefales til låret.

Risikofaktorer for større blødning: Dette er ikke et skåringsverktøy. Gjennomsnittlig risiko tilsvarer ca 1%, høy risiko 2%

Generelle faktorer	Aktiv blødning, tidligere større blødning, kjent ubehandlet blødningsforstyrrelse Alvorlig nyre- eller leversvikt Trombocytopeni Akutt slag. Ukontrollert hypertensjon Spinalpunksjon, epidural- eller spinalanestesi innen siste 4 t eller neste 12 t Bruk av blodfortynnende

Prosedyrespesifikke faktorer	**Bukkirurgi**: Mann, preoperativ Hb < 13g/dl, malignitet, omfattende kirurgi (2 eller flere prosedyrer, vanskelig disseksjon, > 1 anastomose)
	Pankreatikoduodenenktomi: Sepsis, pankreaslekkasje, "sentinel-blødning"
	Leverreseksjon: Antall segment, samtidig ekstrahepatisk organreseksjon, levermalignitet, preoperativ anemi eller trombocytopeni
	Hjertekirurgi: ASA-bruk, klopidogrel < 3 d preoperativ, BMI > 25, akutt kirurgi, mer enn 5 graft, høy alder, nyresvikt, lang operasjonstid
	Torakskirurgi: Pneumonektomi eller utvidet reseksjon
	Prosedyrer med potensielt alvorlige konsekvenser av blødning: Kraniotomi, spinalkirurgi eller - traume, rekonstruktiv kirurgi med "free flap"

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Risiko for DVT og LE er estimert til > 100/1000, mens intrakraniell blødningsrisiko er estimert til 11/1000. Bruk av kompresjonsstrømper halverer antall tromboemboliske hendelser til 51/1000. Dette på bekostning av økt antall hudkomplikasjoner. Tillegg av LMWH forventes å redusere antall tromboemboliske hendelser til 18/1000, men øker potensielt antall intrakranielle blødninger til 22/1000 . Det er en tendens til økt dødelighet blant pasienter som får LMWH.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Lav. Effekt-estimatene er hentet fra en metaanalyse som inkluderte bruk av "intermittent compression device" (IPCD), ulike medikamentelle regimer som fondaparinux og warfarin og dessuten andre populasjoner som generell kirurgi.

Verdier og preferanser

-

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Vår svake anbefaling for utsatt oppstart av LMWH er basert på den høye risikoen for intrakranielle blødninger og beskyttelsen som kompresjonsstrømper vil gi mot tromboemboliske hendelser. Gitt tilleggseffekten av LMWH mht ytterligere reduksjon i tromboemboliske hendelser bør LMWH innsettes straks blødningsrisikoen er vurdert som lav, etter det første døgnet. Denne vurderingen bør utføres av kirurgen/operatøren.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Mekanisk profylakse (IPCD) hos kraniotomerte

Intervensjon: Intermittent Compression Device

Komparator: Ingen profylakse

Sammendrag

Bibliografi: Collen JF, Jackson JL, Shorr AF, Moores LK. Prevention of venous thromboembolism in neurosurgery: a metaanalysis. Chest. 2008;134(2):237-249.

Danish SF, Burnett MG, Ong JG, Sonnad SS, Maloney-Wilensky E, Stein SC. Prophylaxis for deep venous thrombosis in craniotomy patients: a decision analysis. Neurosurgery. 2005;56(6):1286-1292, discussion 1292-1294.
Chan AT, Atiemo A, Diran LK, et al. Venous thromboembolism occurs frequently in patients undergoing brain tumor surgery despite prophylaxis. J Thromb Thrombolysis. 1999;8(2):139-142.

Lav kvalitet på dokumentasjonen: Kvaliteten er nedgradert grunnet manglende blinding og at inklusjons- og eksklusjonskriterier ikke er beskrevet. Den endelige analysen inkluderte studier som brukte surrogate endepunkter i form av asymptomatisk distal DVT.
Utgangsrisiko: For pasienter med moderat risiko er den antatte risikoen uten profylakse basert på pasienter med symptomatisk venøs tromboemboli i en oversikt over 2949 pasienter (13 studier) av Danish et al, justert for mottatt profylakse.
For pasienter med høy risiko er den antatte risikoen uten profylakse basert på en observasjonsstudie på 2366 nevrokirurgiske pasienter av Chan et al, hvorav 84% ble operert og 67% hadde kreft. Risikoestimatet er jusert for mottatt profylakse, inkludert pasienter med kun medikamentell (15%), kun mekanisk (4%), eller dobbel profylakse (53%).
Det bemerkes at både ujustert og justert risiko for symptomatisk venøs tromboemboli viste seg være tilnærmet lik i en nylig retrospektiv studie på 1195 pasienter med spontan eller traumatisk intrakraniell blødning (Chan 2009).

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen profylakse	 Intermittent Compression Device	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Moderat risiko: DVT + lungeemboli	Relativ risiko 0.41 (CI 95% 0.21 - 0.78) Oppfølgingstid 2 RCT	**51** per 1000	**21** per 1000 Forskjell: **30 færre** per 1000 (CI 95% 40 færre - 11 færre)	**Lav** Risiko for systematikse feil og indirekte data	
Høy risiko: DVT + lungeemboli	Relativ risiko 0.41 (CI 95% 0.21 - 0.78) Oppfølgingstid 2 RCT	**100** per 1000	**41** per 1000 Forskjell: **59 færre** per 1000 (CI 95% 79 færre - 22 færre)	**Lav** Risiko for systematiske feil og indirekte data	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[259] Collen JF et al. Prevention of venous thromboembolism in neurosurgery: a meta-analysis. Chest. 2008: 134 (2) :237-249.. Pubmed Tidsskrift

[260] Danish SF et al. Prophylaxis of deep venous thrombosis in craniotomy Patients: a decision analysis. Neurosurgery. 2005, 56 (6) :1286-1292, discussion 1292-1294.. Pubmed

[261] Chan AT et al. Venous thromboembolism Occurs Frequently in Patients undergoing brain tumor surgery despite prophylaxis. J Thromb Thrombolysis. 1999, 8 (2) :139-142.. Pubmed

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Mekanisk profylakse hos kraniotomerte
Intervensjon: Intermittent Compression Device
Komparator: Kompresjonsstrømper

Sammendrag

Bibliografi: Collen JF, Jackson JL, Shorr AF, Moores LK. Prevention of venous thromboembolism in neurosurgery: a metaanalysis. Chest. 2008;134(2):237-249.
Danish SF, Burnett MG, Ong JG, Sonnad SS, Maloney-Wilensky E, Stein SC. Prophylaxis for deep venous thrombosis in craniotomy patients: a decision analysis. Neurosurgery. 2005;56(6):1286-1292, discussion 1292-1294.
Chan AT, Atiemo A, Diran LK, et al. Venous thromboembolism occurs frequently in patients undergoing brain tumor surgery despite prophylaxis. J Thromb Thrombolysis. 1999;8(2):139-142.
CLOTS Trials Collaboration; Dennis M, Sandercock PA, Reid J, et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. Lancet. 2009;373(9679):1958-1965.

Venøs tromboemboli (VT): Det er lav kvalitet på dokumentasjonen da de inkluderte studiene ikke var blindet, hadde ufullstendig oppfølging og målte surrogate endemål.
Risikoen for VT ved bruk av kompresjonsstrømper hos pasienter med moderat utgangsrisiko er basert på en oversikt over 2949 pasienter (13 studier) av Danish et al. For pasienter med høy utgangsrisiko er data basert på en observasjonsstudie på 2366 nevrokirurgiske pasienter av Chan et al, hvorav 84% ble operert og 67% hadde kreft.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Kompresjonsstrømper — Intermittent Compression Device	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Høy risiko: DVT + lungeemboli	Relativ risiko 0.81 (CI 95% 0.32 - 1.78) Oppfølgingstid 3 RCT	**51** per 1000 — **41** per 1000 Forskjell: **10 færre** per 1000 (CI 95% 35 færre - 40 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og upresise estimater	
Moderat risiko: DVT + lungeemboli	Relativ risiko 0.81 (CI 95% 0.32 - 1.78) Oppfølgingstid 3 RCT	**26** per 1000 — **21** per 1000 Forskjell: **5 færre** per 1000 (CI 95% 18 færre - 20 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og upresise estimater	
Hudkomplikasjoner	Relativ risiko 0.25 (CI 95% 0.14 - 0.43) Oppfølgingstid 1 RCT	**51** per 1000 — **13** per 1000 Forskjell: **38 færre** per 1000 (CI 95% 44 færre - 29 færre)	**Lav** Risiko for systematiske feil og indirekte data	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[100] Dennis M et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to Reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (clots trial 1): a multicentre, randomized controlled trial. Lancet. 2009: 373 (9679) :1958-1965.. Pubmed Tidsskrift

[259] Collen JF et al. Prevention of venous thromboembolism in neurosurgery: a meta-analysis. Chest. 2008: 134 (2) :237-249.. Pubmed Tidsskrift

[260] Danish SF et al. Prophylaxis of deep venous thrombosis in craniotomy Patients: a decision analysis. Neurosurgery. 2005, 56 (6) :1286-1292, discussion 1292-1294.. Pubmed

[261] Chan AT et al. Venous thromboembolism Occurs Frequently in Patients undergoing brain tumor surgery despite prophylaxis. J Thromb Thrombolysis. 1999, 8 (2) :139-142.. Pubmed

Problemstilling/ PICO

Populasjon:	Tromboseprofylakse hos kraniotomerte
Intervensjon:	LMWH
Komparator:	Ingen behandling

Sammendrag

Bibliografi: Iorio A, Agnelli G. Low-molecular-weight and unfractionated heparin for prevention of venous thromboembolism in neurosurgery: a meta-analysis. Arch Intern Med. 2000;160(15):2327-2332.
Mismetti P, Laporte S, Darmon JY, Buchmuller A, Decousus H. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. Br J Surg. 2001;88(7):913-930.
Danish SF, Burnett MG, Ong JG, Sonnad SS, Maloney-Wilensky E, Stein SC. Prophylaxis for deep venous thrombosis in craniotomy patients: a decision analysis. Neurosurgery. 2005;56(6):1286-1292, discussion 1292-1294.
Chan AT, Atiemo A, Diran LK, et al. Venous thromboembolism occurs frequently in patients undergoing brain tumor surgery despite prophylaxis. J Thromb Thrombolysis. 1999;8(2):139-142.

Symptomatisk venøs tromboemboli: Kvaliteten på dokumentasjonen er nedgradert til moderat da det er målt surrogate endepunkter.
Utgangsrisiko: For pasienter med moderat risiko er den antatte risikoen uten profylakse basert på pasienter med symptomatisk venøs tromboemboli i en oversikt over 2949 pasienter (13 studier) av Danish et al, justert for mottatt profylakse.
For pasienter med høy risiko er den antatte risikoen uten profylakse basert på en observasjonsstudie på 2366 nevrokirurgiske pasienter av Chan et al, hvorav 84% ble operert og 67% hadde kreft. Risikoestimatet er jusert for mottatt profylakse, inkludert pasienter med kun medikamentell (15%), kun mekanisk (4%), eller dobbel profylakse (53%).
Det bemerkes at både ujustert og justert risiko for symptomatisk venøs tromboemboli viste seg være tilnærmet lik i en nylig retrospektiv studie på 1195 pasienter med spontan eller traumatisk intrakraniell blødning (Chan 2009).
Intrakraniell blødning (ICH): Det relative risikoestimatet for intrakraniell blødning er beregnet ved bruk av indirekte data fra studier på generell- og abdominalkirurgi.
Den samlede risikoen for ICH er basert på 20 studier (32.000 pasienter) på kraniotomerte pasienter som mottok profylakse med IPCD (Danish et al).
Direkte, men upresise, data fra to studier på nevrokirurgiske pasienter viste en odds ratio for ikke-fatal større blødning på 1.68

(0.62-4.52). Nesten 90% av blødningskomplikasjonene var i form av en intrakraniell blødning.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen behandling LMWH	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Høy risiko: DVT + LE	Odds ratio 0.48 (CI 95% 0.28 - 0.83) Oppfølgingstid 2 RCT. 30-56 dager	**10** per 1000 **51** per 1000 Forskjell: **49 færre** per 1000 (CI 95% 70 færre - 16 færre)	**Moderat** Risiko for systematiske feil	
Død	Odds ratio 1.74 (CI 95% 0.94 - 3.22) Basert på data fra 922 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 30-56 dager	**35** per 1000 **59** per 1000 Forskjell: **24 flere** per 1000 (CI 95% 2 færre - 69 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Moderat risiko: DVT + LE	Odds ratio 0.48 (CI 95% 0.28 - 0.83) Oppfølgingstid 2 RCT. 30-56 dager	**51** per 1000 **25** per 1000 Forskjell: **26 færre** per 1000 (CI 95% 36 færre - 8 færre)	**Moderat** Risiko for systematiske feil	
Intrakraniell blødning	Odds ratio 2.03 (CI 95% 1.37 - 3.01) Oppfølgingstid 3 RCT. 30-56 dager	**14** per 1000 **28** per 1000 Forskjell: **14 flere** per 1000 (CI 95% 5 flere - 26 flere)	**Moderat** Indirekte data	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[260] Danish SF et al. Prophylaxis of deep venous thrombosis in craniotomy Patients: a decision analysis. Neurosurgery. 2005, 56 (6) :1286-1292, discussion 1292-1294.. Pubmed

[261] Chan AT et al. Venous thromboembolism Occurs Frequently in Patients undergoing brain tumor surgery despite prophylaxis. J Thromb Thrombolysis. 1999, 8 (2) :139-142.. Pubmed

[262] Iorio A et al. Low-molecular-weight and unfractionated heparin for prevention of venous thromboembolism in neurosurgery: a meta-analysis. Arch Intern Med. 2000; 160 (15) :2327-2332.. Pubmed Tidsskrift

[263] Mismetti P et al. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. Br J Surg. 2001, 88 (7) :913-930.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Mekanisk (IPCD) + medikamentell profylakse hos kraniotomerte
Intervensjon: IPCD + heparin
Komparator: IPCD

Sammendrag

Bibliografi: Kakkos SK, Caprini JA, Geroulakos G, Nicolaides AN, Stansby GP, Reddy DJ. Combined intermittent pneumatic leg compression and pharmacological prophylaxis for prevention of venous thromboembolism in high-risk patients (Review) Cochrane Library. 2008;(4).
Danish SF, Burnett MG, Ong JG, Sonnad SS, Maloney-Wilensky E, Stein SC. Prophylaxis for deep venous thrombosis in craniotomy patients: a decision analysis. Neurosurgery. 2005;56(6):1286-1292, discussion 1292-1294.
Chan AT, Atiemo A, Diran LK, et al. Venous thromboembolism occurs frequently in patients undergoing brain tumor surgery despite prophylaxis. J Thromb Thrombolysis. 1999;8(2):139-142.
Mismetti P, Laporte S, Darmon JY, Buchmuller A, Decousus H. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. Br J Surg. 2001;88(7):913-930.

Venøs tromboemboli: Det er svært lav kvalitet på dokumentasjonen av flere grunner; inkludert manglende blinding i en studie, en annen studie ekskluderte en stor andel pasienter før vurdering av det primære endepunktet, det er brukt indirekte data for beregning av relativ effekt basert på to studier som vurderte abdominal- og elektiv ortopedisk kirurgi med måling av surrogate endepunkt og medikamentell profylakse inkluderte fondaparinux og warfarin i hver studie. Mekanisk profylakse inkluderte IPCD med eller uten kompresjonsstrømper.
Den relative risikoen er kalkulert etter ekskludering av en studie av Ramos et al som vurderte IPCD pluss LDUH vs LDUH alene.
Blødning: Det relative risikoestimatet er basert på syv studier som har vurdert LMWH vs ingen profylakse i generell og abdominalkirurgi.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** IPCD	 IPCD + heparin	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
DVT + lungeemboli	Relativ risiko 0.43 (CI 95% 0.17 - 1.08) Oppfølgingstid 3 RCT, oppfølging utskrivning	**21** per 1000	**9** per 1000 Forskjell: **12 færre** per 1000	**Veldig lav** Risiko for systematiske feil, indirekte data og upresise estimater	

	eller 30 dager etter utskrivning	(CI 95% 17 færre - 2 flere)		
Større blødning	Relativ risiko 2.03 (CI 95% 1.37 - 3.01) Oppfølgingstid 7 RCT, oppfølging 7-270 dager	**13** per 1000 **27** per 1000 Forskjell: **14 flere** per 1000 (CI 95% 5 flere - 27 flere)	**Moderat** Indirekte data	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[260] Danish SF et al. Prophylaxis of deep venous thrombosis in craniotomy Patients: a decision analysis. Neurosurgery. 2005, 56 (6) :1286-1292, discussion 1292-1294.. Pubmed

[261] Chan AT et al. Venous thromboembolism Occurs Frequently in Patients undergoing brain tumor surgery despite prophylaxis. J Thromb Thrombolysis. 1999, 8 (2) :139-142.. Pubmed

[263] Mismetti P et al. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. Br J Surg. 2001, 88 (7) :913-930.. Pubmed Tidsskrift

[281] Kakkos SK, Caprini JA, Geroulakos G, Nicolaides AN, Stansby GP, Reddy DJ Combined intermittent pneumatic leg compression and pharmacological prophylaxis for prevention of venous thromboembolism in high-risk patients.. Pubmed Tidsskrift

Spinalkirurgi hos pasienter med INGEN tilleggsrisiko for DVT/lungeemboli

Svak Anbefaling

Vi foreslår bruk av kompresjonsstrømper i lårhøyde frem til utskrivelse.

Praktisk Info

Økt risiko for DVT og LE inkluderer kombinert bakre og fremre tilgang, multiple operative nivåer, pasientspesifikke faktorer som høy alder, tidligere DVT eller lungeemboli og malignitet.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Risiko for DVT og LE uten profylakse er estimert til å være lav på rundt 9/1000. Kompresjonsstrømper eller lavmolekykært heparin (LMWH) vil redusere dette til 3/1000.
Utgangsrisiko for større blødninger (masseeffekt på postoperativ MR og forverret nevrologisk status eller stort sårhematom som gir

store smerter) estimeres til 5/1000, doblet til 10/1000 ved bruk av LMWH. Strømper gir økt antall hudkomplikasjoner (fra 13 til 52/1000).

Kvalitet på dokumentasjonen Lav

Lav kvalitet på dokumentasjonen. Den relative effekten av profylaktisk behandling er hentet fra studier på en blandet kirurgisk populasjon grunnet få studier på spinalkirurgi og med lav metodologisk kvalitet. Studier på elastiske strømper er stort sett små og av variabel metodologisk kvalitet.

Verdier og preferanser

-

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Risiko for større blødningskomplikasjon etter spinalkirurgi estimeres til mindre enn 0.5%, men konsekvensene anses potensielt svært alvorlige. Med en estimert risiko for DVT og lungeemboli på kun 0,9%, foreslår vi primært bruk av kompresjonsstrømper fremfor LMWH.

Problemstilling/ PICO

Populasjon:	Tromboseprofylakse ved spinalkirurgi: Lav risiko
Intervensjon:	Kompresjonsstrømper
Komparator:	Ingen profylakse

Sammendrag

Bibliografi: Sachdeva A, Dalton M, Amaragiri SV, Lees T. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(7):CD001484.

White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. Thromb Haemost. 2003;90(3):446-455.

Cheng JS, Arnold PM, Anderson PA, Fischer D, Dettori JR. Anticoagulation risk in spine surgery. Spine (Phila Pa 1976). 2010;35(9 Suppl):S117-S124.

Sansone JM, del Rio AM, Anderson PA. The prevalence of and specific risk factors for venous thromboembolic disease following elective spine surgery. J Bone Joint Surg Am. 2010;92(2):304-313.

CLOTS Trials Collaboration; Dennis M, Sandercock PA, Reid J, et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. Lancet. 2009;373(9679):1958-1965.

Venøs tromboembolisk sykdom: Lav kvalitet på dokumentasjonen da det er målt et surrogat endepunkt (asymptomatisk DVT), det er usikker eller mangelfull skjult allokering, ufullstendig eller usikker blinding i fem av åtte studier og ufullstendige data på utfall i to av åtte studier. Det er brukt indirekte data for relativ effekt av kompresjonsstrømper fra studier på generell (4), thorax- (1), gynekologisk (1), ortopedisk (1) og nevrokirugi (1).

Risiko uten strømper er for lavrisikopopulasjonen utledet fra en studie på 34.000 pasienter etter spinalkirurgi for ikke-malign sykdom (California 92-96, White 2003). Observert risiko for symptomatisk DVT/ lungeemboli innen 91 dager var 0.5%. Antar man at 50% mottok mekanisk profylakse, er justert risiko for tromboemboli uten profylakse 0.8%. Utgangsrisiko for høyrisikopasienter utledet fra samme studie for 1545 pasienter etter spinalkirurgi for malign sykdom. Observert risiko for DVT/LE 2%, justert for mekanisk profylakse vil risiko uten profylakse være 4.5%. Utgangsrisiko for de med moderat risiko basert på data fra Bahl et al 2010.

Hudkomplikasjoner: Det var ublindet vurdering av utfall. Det er brukt indirekte data fra CLOTS-studien som vurderte bruk av kompresjonsstrømper hos pasienter med slag.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen profylakse Kompresjonsstrømper	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Hudkomplikasjoner	Relativ risiko 4.18 (CI 95% 2.4 - 7.27) Basert på data fra 1,256 pasienter i 1 studier.	**13** per 1000 **53** per 1000 Forskjell: **40 flere** per 1000 (CI 95% 18 flere - 79 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og bruk av indirekte data	
DVT og lungeemboli	Odds ratio 0.35 (CI 95% 0.26 - 0.47) Basert på data fra 622 pasienter i 8 studier.	**9** per 1000 **3** per 1000 Forskjell: **6 færre** per 1000 (CI 95% 5 færre - 7 færre)	**Lav** Risiko for systematiske feil og bruk av indirekte data	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[98] Sachdeva A et al. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. Cochrane Database Syst Rev. 2010; (7): CD001484. . Pubmed Tidsskrift

[100] Dennis M et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to Reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (clots trial 1): a multicentre, randomized controlled trial. Lancet. 2009: 373 (9679) :1958-1965.. Pubmed Tidsskrift

[265] White RH et al. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. Thromb Haemost. 2003;90(3):446-455. Pubmed Tidsskrift

[266] Cheng JS et al. Anticoagulation risk in spine surgery. Spine (Phila Pa 1976). 2010;35(9 Suppl): S117-S124.. Pubmed Tidsskrift

[267] Sansone JM et al. The prevalence of and specific risk factors for venous thromboembolic disease following elective spine surgery. J Bone Joint Surg Am. 2010;92(2): 304-313. . Pubmed Tidsskrift

Spinalkirurgi hos pasienter med HØY RISIKO for DVT og lungeemboli

Svak Anbefaling

Vi foreslår tillegg av lavmolekylært heparin (LMWH) til utskrivelse eller mobilisering, straks adekvat hemostase er etablert og risiko for blødning avtatt.

Praktisk Info

Økt risiko for DVT og LE inkluderer kombinert bakre og fremre tilgang, multiple operative nivåer, pasientspesifikke faktorer som høy alder, tidligere DVT eller lungeemboli og malignitet.

Større blødning er definert som blødning som gir masseeffekt på postoperativ MR og forverret nevrologisk status eller et stort sårhematom som gir store smerter.

Anbefalt dose: sc dalteparin 5000 IE x 1, sc enoxaparin 40 mg x 1, sc tinzaparin 4500 IE x 1. Dosereduksjon ved nyresvikt (GFR < 30).

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Risiko for tromboembolisme anses være rundt 49/1000. Dette reduseres til 18/1000 og 16/1000 med henholdsvis kompresjonsstrømper og LMWH. Blødninger øker fra 5/1000 til 10/1000 med LMWH, mens strømper gir opptil 4-doblet risiko for hudkomplikasjoner (fra 13 til 52/1000).

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Lav. Dokumentasjonen er basert på studier på en blandet kirurgisk populasjon grunnet få studier på spinalkirurgi med lav metodologisk kvalitet. Studier på strømper er stort sett små og av variabel metodologisk kvalitet.

Verdier og preferanser

-

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Anbefalingen vektlegger tilleggsgevinst av LMWH mht reduserte tromboemboliske hendelser, sett opp mot risikoen for økt forekomst av større blødninger. Oppstart av LMWH bør derfor skje når adekvat hemostase er etablert og risikoen for blødning har avtatt tilstrekkelig, basert på en individuell vurdering av kirurg/operatør.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboseprofylakse ved spinalkirurgi: Moderat risiko
Intervensjon: Kompresjonsstrømper
Komparator: Ingen profylakse

Sammendrag

Bibliografi: Sachdeva A, Dalton M, Amaragiri SV, Lees T. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(7):CD001484.

White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. Thromb Haemost. 2003;90(3):446-455.

Cheng JS, Arnold PM, Anderson PA, Fischer D, Dettori JR. Anticoagulation risk in spine surgery. Spine (Phila Pa 1976). 2010;35(9 Suppl):S117-S124.

Sansone JM, del Rio AM, Anderson PA. The prevalence of and specific risk factors for venous thromboembolic disease following elective spine surgery. J Bone Joint Surg Am. 2010;92(2):304-313.

CLOTS Trials Collaboration; Dennis M, Sandercock PA, Reid J, et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. Lancet. 2009;373(9679):1958-1965.

Venøs tromboembolisk sykdom: Lav kvalitet på dokumentasjonen da det er målt et surrogat endepunkt (asymptomatisk DVT), det er usikker eller mangelfull skjult allokering, ufullstendig eller usikker blinding i fem av åtte studier og ufullstendige data på utfall i to av åtte studier. Det er brukt indirekte data for relativ effekt av kompresjonsstrømper fra studier på generell (4), thorax- (1), gynekologisk (1), ortopedisk (1) og nevrokirugi (1).

Risiko uten strømper er for lavrisikopopulasjonen utledet fra en studie på 34.000 pasienter etter spinalkirurgi for ikke-malign sykdom (California 92-96, White 2003). Observert risiko for symptomatisk DVT/ lungeemboli innen 91 dager var 0.5%. Antar man at 50% mottok mekanisk profylakse, er justert risiko for tromboemboli uten profylakse 0.8%. Utgangsrisiko for høyrisikopasienter utledet fra samme studie for 1545 pasienter etter spinalkirurgi for malign sykdom. Observert risiko for DVT/LE 2%, justert for mekanisk profylakse vil risiko uten profylakse være 4.5%. Utgangsrisiko for de med moderat risiko basert på data fra Bahl et al 2010.

Hudkomplikasjoner: Det var ublindet vurdering av utfall. Det er brukt indirekte data fra CLOTS-studien som vurderte bruk av kompresjonsstrømper hos pasienter med slag.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen profylakse — Kompresjonsstrømper	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Hudkomplikasjoner	Relativ risiko 4.18 (CI 95% 2.4 - 7.27) Basert på data fra 1,256 pasienter i 1 studier.	**13** per 1000 — **53** per 1000 Forskjell: **40 flere** per 1000 (CI 95% 18 flere - 79 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og bruk av indirekte data	
DVT og lungeemboli	Odds ratio 0.35 (CI 95% 0.26 - 0.47) Basert på data fra 622 pasienter i 8 studier.	**20** per 1000 — **7** per 1000 Forskjell: **13 færre** per 1000 (CI 95% 10 færre - 15 færre)	**Lav** Risiko for systematiske feil og bruk av indirekte data	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[98] Sachdeva A et al. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. Cochrane Database Syst Rev. 2010; (7): CD001484. . Pubmed Tidsskrift

[100] Dennis M et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to Reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (clots trial 1): a multicentre, randomized controlled trial. Lancet. 2009: 373 (9679) :1958-1965.. Pubmed Tidsskrift

[265] White RH et al. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. Thromb Haemost. 2003;90(3):446-455. Pubmed Tidsskrift

[266] Cheng JS et al. Anticoagulation risk in spine surgery. Spine (Phila Pa 1976). 2010;35(9 Suppl): S117-S124.. Pubmed Tidsskrift

[267] Sansone JM et al. The prevalence of and specific risk factors for venous thromboembolic disease following elective spine surgery. J Bone Joint Surg Am. 2010;92(2): 304-313. . Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon:	Tromboseprofylakse ved spinalkirurgi: Høy risiko
Intervensjon:	Kompresjonsstrømper
Komparator:	Ingen profylakse

Sammendrag

Bibliografi: Sachdeva A, Dalton M, Amaragiri SV, Lees T. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(7):CD001484.

White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. Thromb Haemost. 2003;90(3):446-455.

Cheng JS, Arnold PM, Anderson PA, Fischer D, Dettori JR. Anticoagulation risk in spine surgery. Spine (Phila Pa 1976). 2010;35(9 Suppl):S117-S124.

Sansone JM, del Rio AM, Anderson PA. The prevalence of and specific risk factors for venous thromboembolic disease following elective spine surgery. J Bone Joint Surg Am. 2010;92(2):304-313.

CLOTS Trials Collaboration; Dennis M, Sandercock PA, Reid J, et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. Lancet. 2009;373(9679):1958-1965.

Venøs tromboembolisk sykdom: Lav kvalitet på dokumentasjonen da det er målt et surrogat endepunkt (asymptomatisk DVT), det er usikker eller mangelfull skjult allokering, ufullstendig eller usikker blinding i fem av åtte studier og ufullstendige data på utfall i to av åtte studier. Det er brukt indirekte data for relativ effekt av kompresjonsstrømper fra studier på generell (4), thorax- (1), gynekologisk (1), ortopedisk (1) og nevrokirugi (1).

Risiko uten strømper er for lavrisikopopulasjonen utledet fra en studie på 34.000 pasienter etter spinalkirurgi for ikke-malign sykdom (California 92-96, White 2003). Observert risiko for symptomatisk DVT/ lungeemboli innen 91 dager var 0.5%. Antar man at 50% mottok mekanisk profylakse, er justert risiko for tromboemboli uten profylakse 0.8%. Utgangsrisiko for høyrisikopasienter utledet fra samme studie for 1545 pasienter etter spinalkirurgi for malign sykdom. Observert risiko for DVT/LE 2%, justert for mekanisk profylakse vil risiko uten profylakse være 4.5%. Utgangsrisiko for de med moderat risiko basert på data fra Bahl et al 2010.

Hudkomplikasjoner: Det var ublindet vurdering av utfall. Det er brukt indirekte data fra CLOTS-studien som vurderte bruk av kompresjonsstrømper hos pasienter med slag.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen profylakse Kompresjonsstrømper	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Hudkomplikasjoner	Odds ratio 4.18 (CI 95% 2.4 - 7.27) Basert på data fra 1,256 pasienter i 1 studier.	**13** per 1000 **52** per 1000 Forskjell: **39 flere** per 1000 (CI 95% 18 flere - 79 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og bruk av indirekte data	
DVT og lungeemboli	Odds ratio 0.35 (CI 95% 0.26 - 0.47) Basert på data fra 622 pasienter i 8 studier.	**49** per 1000 **18** per 1000 Forskjell: **31 færre** per 1000 (CI 95% 25 færre - 36 færre)	**Lav** Risiko for systematiske feil og bruk av indirekte data	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[98] Sachdeva A et al. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. Cochrane Database Syst Rev. 2010; (7): CD001484. . Pubmed Tidsskrift

[100] Dennis M et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to Reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (clots trial 1): a multicentre, randomized controlled trial. Lancet. 2009: 373 (9679) :1958-1965.. Pubmed Tidsskrift

[265] White RH et al. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. Thromb Haemost. 2003;90(3):446-455. Pubmed Tidsskrift

[266] Cheng JS et al. Anticoagulation risk in spine surgery. Spine (Phila Pa 1976). 2010;35(9 Suppl): S117-S124.. Pubmed Tidsskrift

[267] Sansone JM et al. The prevalence of and specific risk factors for venous thromboembolic disease following elective spine surgery. J Bone Joint Surg Am. 2010;92(2): 304-313. . Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboseprofylakse ved spinalkirurgi: Moderat risiko
Intervensjon: LMWH
Komparator: Ingen profylakse

Sammendrag

Bibliografi: Mismetti P, Laporte S, Darmon JY, Buchmu?ller A, Decousus H. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. *Br J Surg*. 2001;88(7):913-930.

White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost*. 2003;90(3):446-455.

Cheng JS, Arnold PM, Anderson PA, Fischer D, Dettori JR. Anticoagulation risk in spine surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010;35(9 Suppl): S117-S124.

Sansone JM, del Rio AM, Anderson PA. The prevalence of and specific risk factors for venous thromboembolic disease following elective spine surgery. *J Bone Joint Surg Am*. 2010;92(2): 304-313.

Bruk av indirekte data: Det ble ikke funnet noen studier på LMWH vs placebo ved spinalkirurgi og det er derfor brukt data fra studier på pasienter som har gjennomgått generell og abdominal kirurgi.

Venøs tromboemboli: Risiko uten LMWH er for lavrisikopopulasjonen utledet fra en studie på 34.000 pasienter etter spinalkirurgi for ikke-malign sykdom (California 92-96, White 2003). Observert risiko for symptomatisk DVT/ lungeemboli innen 91 dager var 0.5%. Antar man at 50% mottok mekanisk profylakse, er justert risiko for tromboemboli uten profylakse 0.8%. Utgangsrisiko for høyrisikopasienter utledet fra samme studie for 1545 pasienter etter spinalkirurgi for malign sykdom. Observert risiko for DVT/ LE 2%, justert for mekanisk profylakse vil risiko uten profylakse være 4.5%. Utgangsrisiko for de med moderat risiko basert på data fra Bahl et al 2010.

Blødning: Risikoestimatet uten LMWH er basert på en retrospektiv studie av 1954 spinalprosedyrer på ulike nivåer fra 1999 til 2002 (Gerlach R, Raabe A, Beck J, Woszczyk A, Seifert V. Postoperative nadroparin administration for prophylaxis of thromboembolic events is not associated with an increased risk of hemorrhage after spinal surgery. *Eur Spine J*. 2004;13:9-13). Alle pasientene fikk nadroparin 2850 anti-Xa-enheter daglig. Større postoperativ blødning ble definert som en blødning forbundet med en masseeffekt på postoperativ MR og nevrologisk forverring samt et stort sårhematom med intractable smerter. Større blødning forekom hos 13 av 1954 pasienter (0,7%), hvorav 5 utviklet blødningen før de fikk nadroparin.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen profylakse — LMWH	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Symptomatisk DVT og lungeemboli 30-56 dager	Odds ratio 0.31 (CI 95% 0.12 - 0.81) Oppfølgingstid (3)	**20** per 1000 — **6** per 1000 Forskjell: **14 færre** per 1000 (CI 95% 4 færre - 18 færre)	**Moderat** Indirekte data	

Større blødning	Odds ratio 2.03 (CI 95% 1.37 - 3.01) Oppfølgingstid (7)	**5** per 1000 **10** per 1000 Forskjell: **5 flere** per 1000 (CI 95% 2 flere - 9 flere)	**Moderat** Indirekte data	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[263] Mismetti P et al. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. Br J Surg. 2001, 88 (7) :913-930.. Pubmed Tidsskrift

[265] White RH et al. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. Thromb Haemost. 2003;90(3):446-455. Pubmed Tidsskrift

[266] Cheng JS et al. Anticoagulation risk in spine surgery. Spine (Phila Pa 1976). 2010;35(9 Suppl): S117-S124.. Pubmed Tidsskrift

[267] Sansone JM et al. The prevalence of and specific risk factors for venous thromboembolic disease following elective spine surgery. J Bone Joint Surg Am. 2010;92(2): 304-313. . Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboseprofylakse ved spinalkirurgi: Høy risiko
Intervensjon: LMWH
Komparator: Ingen profylakse

Sammendrag

Bibliografi: Mismetti P, Laporte S, Darmon JY, Buchmu?ller A, Decousus H. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. *Br J Surg*. 2001;88(7):913-930.

White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost*. 2003;90(3):446-455.

Cheng JS, Arnold PM, Anderson PA, Fischer D, Dettori JR. Anticoagulation risk in spine surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010;35(9 Suppl): S117-S124.

Sansone JM, del Rio AM, Anderson PA. The prevalence of and specific risk factors for venous thromboembolic disease following elective spine surgery. *J Bone Joint Surg Am*. 2010;92(2): 304-313.

Bruk av indirekte data: Det ble ikke funnet noen studier på LMWH vs placebo ved spinalkirurgi og det er derfor brukt data fra studier på pasienter som har gjennomgått generell og abdominal kirurgi.

Venøs tromboemboli: Risiko uten LMWH er for lavrisikopopulasjonen utledet fra en studie på 34.000 pasienter etter spinalkirurgi for ikke-malign sykdom (California 92-96, White 2003). Observert risiko for symptomatisk DVT/ lungeemboli innen 91 dager var 0.5%. Antar man at 50% mottok mekanisk profylakse, er justert risiko for tromboemboli uten profylakse 0.8%. Utgangsrisiko for høyrisikopasienter utledet fra samme studie for 1545 pasienter etter spinalkirurgi for malign sykdom. Observert risiko for DVT/ LE 2%, justert for mekanisk profylakse vil risiko uten profylakse være 4.5%. Utgangsrisiko for de med moderat risiko basert på data fra Bahl et al 2010.

Blødning: Risikoestimatet uten LMWH er basert på en retrospektiv studie av 1954 spinalprosedyrer på ulike nivåer fra 1999 til 2002 (Gerlach R, Raabe A, Beck J, Woszczyk A, Seifert V. Postoperative nadroparin administration for prophylaxis of thromboembolic events is not associated with an increased risk of hemorrhage after spinal surgery. *Eur Spine J.* 2004;13:9-13). Alle pasientene fikk nadroparin 2850 anti-Xa-enheter daglig. Større postoperativ blødning ble definert som en blødning forbundet med en masseeffekt på postoperativ MR og nevrologisk forverring samt et stort sårhematom med intractable smerter. Større blødning forekom hos 13 av 1954 pasienter (0,7%), hvorav 5 utviklet blødningen før de fikk nadroparin.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen profylakse LMWH	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Symptomatisk DVT og lungeemboli 30-56 dager	Odds ratio 0.31 (CI 95% 0.12 - 0.81) Oppfølgingstid (3)	**49** per 1000 **16** per 1000 Forskjell: **33 færre** per 1000 (CI 95% 9 færre - 43 færre)	**Moderat** Indirekte data	
Større blødning	Odds ratio 2.03 (CI 95% 1.37 - 3.01) Oppfølgingstid (7)	**5** per 1000 **10** per 1000 Forskjell: **5 flere** per 1000 (CI 95% 2 flere - 9 flere)	**Moderat** Indirekte data	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[263] Mismetti P et al. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. Br J Surg. 2001, 88 (7) :913-930.. Pubmed Tidsskrift

[265] White RH et al. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. Thromb Haemost. 2003;90(3):446-455. Pubmed Tidsskrift

[266] Cheng JS et al. Anticoagulation risk in spine surgery. Spine (Phila Pa 1976). 2010;35(9 Suppl): S117-S124.. Pubmed Tidsskrift

[267] Sansone JM et al. The prevalence of and specific risk factors for venous thromboembolic disease following elective spine surgery. J Bone Joint Surg Am. 2010;92(2): 304-313. . Pubmed Tidsskrift

4.5 - Traumekirurgi (for underekstremitetsskader, se kapittel på ortopedisk profylakse)

Svak Anbefaling

Vi foreslår bruk av lavmolekylært heparin (LMWH) eller kompresjonsstrømper i lårhøyde.

Merknad: Relative kontraindikasjoner for medikamentell profylakse inkluderer: alvorlig hodeskade, konservativt behandlet milt- eller leverskade, nyresvikt, ryggfraktur med epiduralt hematom, alvorlig trombocytopeni og koagulopati.

Praktisk Info

Risiko for DVT og LE uten profylakse varierer på tvers studiene fra 1-7,6%. Høyrisikopopulasjoner inkluderer ryggtraume (2,2% på tross av profylakse), akutt ryggmargsskade (5-6%) og traumatisk hjerneskade (3-5% hos de som fikk profylaktisk behandling innen 48 timer, opptil 15% om profylakse ble forsinket lenger enn dette). Få studier har sett på blødningsrisiko ved profylakse hos denne populasjonen og estimater varierer fra 0,7-4,7%.

Anbefalt dosering: sc dalteparin 5000 IE x 1, sc enoxaparin 40 mg x 1, sc tinzaparin 4500 IE x 1. Dosereduksjon ved nyresvikt (GFR < 30). Anbefaler kompresjonsstrømper til låret. Det finnes lite data på optimal behandlingslengde, men det foreslås 3 måneders profylakse ved ryggmargsskade, men der kortere varighet kan vurderes om pasienten gjenvinner noe bevegelighet i underekstremitetene før den tid.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

LMWH reduserer antall DVT og lungeembolier (LE) fra 40 til 12/1000 sammenlignet med ingen profylakse. Antall ikke-fatale, større blødninger øker fra 7 til 14/1000.
Kompresjonsstrømper reduserer antall DVT+LE til 14/1000 på bekostning av inntil 4-doblet risiko for hudkomplikasjoner (fra 13 til 52/1000).

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Lav kvalitet på dokumentasjonen. Det er applisert indirekte relative effektestimater for LMWH hentet fra en blandet kirurgisk populasjon og effekten av kompresjonsstrømper er delvis basert på mindre studier av variabel metodologisk kvalitet og en større randomisert studie på slagpasienter. Studier på risiko for tromboemboliske hendelser uten profylakse har og vist stort spenn i risikoestimatene.

Verdier og preferanser

-

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Vår svake anbefaling for tromboseprofylakse vektlegger gevinsten i reduksjon av tromboemboliske hendelser som større enn risikoen for større blødninger ved bruk av LMWH eller risikoen for hudkomplikasjoner ved kompresjonsstrømper. Kvaliteten på dokumentasjonen er lav og tilsier balanserte vurderinger utfra forventet blødningsrisiko og pasientens preferanser.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboseprofylakse ved traumekirurgi hos pasienter med lav tromboserisiko
Intervensjon: LMWH
Komparator: Ingen profylakse

Sammendrag

Bibliografi: Geerts WH, Code KI, Jay RM, Chen E, Szalai JP. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. N Engl J Med. 1994;331(24):1601-1606.
Platzer P, Thalhammer G, Jaindl M, et al. Thromboembolic complications after spinal surgery in trauma patients. Acta Orthop. 2006;77(5):755-760.
Mismetti P, Laporte S, Darmon JY, Buchmu?ller A, Decousus H. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. Br J Surg. 2001;88(7):913-930.
Geerts WH, Jay RM, Code KI, et al. A comparison of low-dose heparin with low-molecular-weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma. N Engl J Med. 1996;335(10):701-707.
Knudson MM, Lewis FR, Clinton A, et al. Prevention of venous thromboembolism in trauma patients. J Trauma. 1994;37(3):480-487.
Fisher CG, Blachut PA, Salvian AJ, Meek RN, O'Brien PJ. Effectiveness of pneumatic leg compression devices for the prevention of thromboembolic disease in orthopaedic trauma patients: a prospective, randomized study of compression alone versus no prophylaxis. J Orthop Trauma. 1995;9(1):1-7.
Velmahos GC, Petrone P, Chan LS, et al. Electrostimulation for the prevention of deep venous thrombosis in patients with major trauma: a prospective randomized study. Surgery. 2005;137(5):493-498.
Knudson MM, Morabito D, Paiement GD, Shackleford S. Use of low molecular weight heparin in preventing thromboembolism in trauma patients. J Trauma. 1996;41(3):446-459.
Cohn SM, Moller BA, Feinstein AJ, et al. Prospective trial of low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin in moderately injured patients. Vasc Surg. 1999;33(X):219-223.
Ginzburg E, Cohn SM, Lopez J, Jackowski J, Brown M, Hameed SM; Miami Deep Vein Thrombosis Study Group. Randomized clinical trial of intermittent pneumatic compression and low molecular weight heparin in trauma. Br J Surg. 2003;90(11):1338-1344.
Kurtoglu M, Yanar H, Bilsel Y, et al. Venous thromboembolism prophylaxis after head and spinal trauma: intermittent pneumatic compression devices versus low molecular weight heparin. World J Surg. 2004;28(8):807-811.
Stannard JP, Lopez-Ben RR, Volgas DA, et al. Prophylaxis against deep-vein thrombosis following trauma: a prospective, randomized comparison of mechanical and pharmacologic prophylaxis. J Bone Joint Surg Am. 2006;88(2):261-266.

Fatal lungeemboli (LE): Det er moderat kvalitet på dokumentasjonen da den relative effekten av LMWH er basert på indirekte data fra studier på generell eller abdominalkirurgi.
I en studie av Geerts et al (1994) forekom fatal lungeemboli hos tre av 716 pasienter (0.4%). Hos høyrisikopasienter antar en at risikoen for fatal LE er 10% av alle tilfeller med venøs tromboemboli.
Symptomatisk venøs tromboemboli (VT): Det er lav kvalitet på dokumentasjonen da en studie ikke var blindet og en hadde uklar allokeringsprosedyre. Symptomatiske tilfeller av DVT/LE ble heller ikke objektivt bekreftet i en større studie.
Den relative effekten er basert på data fra Mismetti et al (2001) som inkluderte tre randomiserte studier på abdominalkirurgi.

Blødning: Den relative effekten er basert på data fra Mismetti et al (2001) som inkluderte syv randomiserte studier på abdominalkirurgi.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen profylakse LMWH	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Fatal lungeemboli	Relativ risiko 0.54 (CI 95% 0.27 - 1.1) Oppfølgingstid 5 RCT	**4** per 1000 **2** per 1000 Forskjell: **2 færre** per 1000 (CI 95% 3 færre - 0 færre)	**Moderat** Indirekte data	
Fatal blødning	Relativ risiko 1.14 (CI 95% 0.41 - 3.15) Oppfølgingstid 7 RCT	**1** per 1000 **1** per 1000 Forskjell: **0 flere** per 1000 (CI 95% 1 færre - 2 flere)	**Lav** Indirekte data og upresise estimater	
DVT + lungeemboli	Relativ risiko 0.31 (CI 95% 0.12 - 0.81) Oppfølgingstid 3 RCT	**40** per 1000 **12** per 1000 Forskjell: **28 færre** per 1000 (CI 95% 35 færre - 8 færre)	**Lav** Risiko for systematiske feil og indirekte data	
Større blødning	Relativ risiko 2.03 (CI 95% 1.37 - 3.01) Oppfølgingstid 7 RCT	**7** per 1000 **14** per 1000 Forskjell: **7 flere** per 1000 (CI 95% 3 flere - 14 flere)	**Moderat** Indirekte data	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[263] Mismetti P et al. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. Br J Surg. 2001, 88 (7) :913-930.. Pubmed Tidsskrift

[268] Geerts WH et al. A prospective Study of venous thromboembolism after major trauma. N Engl J Med. 1994; 331 (24) :1601-1606.. Pubmed Tidsskrift

[269] Platzer P et al. Thromboembolic Complications after spinal surgery in trauma Patients. Acta Orthop. 2006: 77 (5) :755-760.. Pubmed Tidsskrift

[270] Geerts WH et al. A comparison of low-dose heparin with low-molecular- weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma. N Engl J Med. 1996, 335 (10) :701-707.. Pubmed Tidsskrift

[271] Knudson MM et al. Prevention of venous thromboembolism in trauma Patients. J Trauma. 1994; 37 (3) :480-487.. Pubmed

[272] Fisher CG et al. Effectiveness of pneumatic leg compression devices for the prevention of thromboembolic disease in orthopedic trauma Patients: a prospective, randomized study of compression alone versus no prophylaxis. J Orthop Trauma. 1995; 9 (1) :1-7. . Pubmed

[273] Velmahos GC et al. Electrostimulation for the prevention of deep venous thrombosis in Patients with major trauma: a prospective randomized study. Surgery. 2005, 137 (5) :493-498.. Pubmed Tidsskrift

[274] Knudson MM et al. Use of low molecular weight heparin in Preventing thromboembolism in trauma Patients. J Trauma. 1996, 41 (3) :446- 459.. Pubmed

[275] Cohn SM et al. Prospective trial of low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin in moderately injured Patients. Vasc Surg. 1999, 33 (X) :219-223..

[276] Ginzburg E et al. Deep Vein Thrombosis Study Group. Randomized clinical trial of intermittent pneumatic compression and low molecular weight heparin in trauma. Br J Surg. 2003, 90 (11) :1338-1344.. Pubmed Tidsskrift

[277] Kurtoglu M et al. Venous thromboembolism prophylaxis after head and spinal trauma: intermittent pneumatic compression devices versus low molecular weight heparin. World J Surg. 2004, 28 (8) :807-811.. Pubmed Tidsskrift

[278] Stannard JP et al. Prophylaxis against deep-vein thrombosis Following trauma: a prospective, randomized comparison of mechanical and pharmacologic prophylaxis. J Bone Joint Surg Am. 2006: 88 (2) :261-266.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon:	Tromboseprofylakse ved traumekirurgi hos pasienter med høy tromboserisiko
Intervensjon:	LMWH
Komparator:	Ingen profylakse

Sammendrag

Bibliografi: Geerts WH, Code KI, Jay RM, Chen E, Szalai JP. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. N Engl J Med. 1994;331(24):1601-1606.
Platzer P, Thalhammer G, Jaindl M, et al. Thromboembolic complications after spinal surgery in trauma patients. Acta Orthop. 2006;77(5):755-760.
Mismetti P, Laporte S, Darmon JY, Buchmu?ller A, Decousus H. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. Br J Surg. 2001;88(7):913-930.
Geerts WH, Jay RM, Code KI, et al. A comparison of low-dose heparin with low-molecular-weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma. N Engl J Med. 1996;335(10):701-707.
Knudson MM, Lewis FR, Clinton A, et al. Prevention of venous thromboembolism in trauma patients. J Trauma. 1994;37(3):480-487.

Fisher CG, Blachut PA, Salvian AJ, Meek RN, O'Brien PJ. Effectiveness of pneumatic leg compression devices for the prevention of thromboembolic disease in orthopaedic trauma patients: a prospective, randomized study of compression alone versus no prophylaxis. J Orthop Trauma. 1995;9(1):1-7.
Velmahos GC, Petrone P, Chan LS, et al. Electrostimulation for the prevention of deep venous thrombosis in patients with major trauma: a prospective randomized study. Surgery. 2005;137(5):493-498.
Knudson MM, Morabito D, Paiement GD, Shackleford S. Use of low molecular weight heparin in preventing thromboembolism in trauma patients. J Trauma. 1996;41(3):446-459.
Cohn SM, Moller BA, Feinstein AJ, et al. Prospective trial of low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin in moderately injured patients. Vasc Surg. 1999;33(X):219-223.
Ginzburg E, Cohn SM, Lopez J, Jackowski J, Brown M, Hameed SM; Miami Deep Vein Thrombosis Study Group. Randomized clinical trial of intermittent pneumatic compression and low molecular weight heparin in trauma. Br J Surg. 2003;90(11):1338-1344.
Kurtoglu M, Yanar H, Bilsel Y, et al. Venous thromboembolism prophylaxis after head and spinal trauma: intermittent pneumatic compression devices versus low molecular weight heparin. World J Surg. 2004;28(8):807-811.
Stannard JP, Lopez-Ben RR, Volgas DA, et al. Prophylaxis against deep-vein thrombosis following trauma: a prospective, randomized comparison of mechanical and pharmacologic prophylaxis. J Bone Joint Surg Am. 2006;88(2):261-266.

Fatal lungeemboli (LE): Det er moderat kvalitet på dokumentasjonen da den relative effekten av LMWH er basert på indirekte data fra studier på generell eller abdominalkirurgi.
I en studie av Geerts et al (1994) forekom fatal lungeemboli hos tre av 716 pasienter (0.4%). Hos høyrisikopasienter antar en at risikoen for fatal LE er 10% av alle tilfeller med venøs tromboemboli.
Symptomatisk venøs tromboemboli (VT): Det er lav kvalitet på dokumentasjonen da en studie ikke var blindet og en hadde uklar allokeringsprosedyre. Symptomatiske tilfeller av DVT/LE ble heller ikke objektivt bekreftet i en større studie.
Den relative effekten er basert på data fra Mismetti et al (2001) som inkluderte tre randomiserte studier på abdominalkirurgi.
Blødning: Den relative effekten er basert på data fra Mismetti et al (2001) som inkluderte syv randomiserte studier på abdominalkirurgi.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen profylakse LMWH	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Fatal lungeemboli	Relativ risiko 0.54 (CI 95% 0.27 - 1.1) Oppfølgingstid 5 RCT	**9** per 1000 **5** per 1000 Forskjell: **4 færre** per 1000 (CI 95% 7 færre - 1 flere)	**Moderat** Indirekte data	
Fatal blødning	Relativ risiko 1.14 (CI 95% 0.41 - 3.15) Oppfølgingstid 7 RCT	**1** per 1000 **1** per 1000 Forskjell: **0 flere** per 1000 (CI 95% 1 færre - 2 flere)	**Lav** Indirekte data og upresise estimater	
DVT + lungeemboli	Relativ risiko 0.31 (CI 95% 0.12 - 0.81)	**90** per 1000 **28** per 1000	**Lav**	

	Oppfølgingstid 3 RCT	Forskjell: **62 færre** per 1000 (CI 95% 79 færre - 17 færre)	Risiko for systematiske feil og indirekte data	
Større blødning	Relativ risiko 2.03 (CI 95% 1.37 - 3.01) Oppfølgingstid 7 RCT	**7** per 1000 **14** per 1000 Forskjell: **7 flere** per 1000 (CI 95% 3 flere - 14 flere)	**Moderat** Indirekte data	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[263] Mismetti P et al. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. Br J Surg. 2001, 88 (7) :913-930.. Pubmed Tidsskrift

[268] Geerts WH et al. A prospective Study of venous thromboembolism after major trauma. N Engl J Med. 1994; 331 (24) :1601-1606.. Pubmed Tidsskrift

[269] Platzer P et al. Thromboembolic Complications after spinal surgery in trauma Patients. Acta Orthop. 2006: 77 (5) :755-760.. Pubmed Tidsskrift

[270] Geerts WH et al. A comparison of low-dose heparin with low-molecular- weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma. N Engl J Med. 1996, 335 (10) :701-707.. Pubmed Tidsskrift

[271] Knudson MM et al. Prevention of venous thromboembolism in trauma Patients. J Trauma. 1994; 37 (3) :480-487.. Pubmed

[272] Fisher CG et al. Effectiveness of pneumatic leg compression devices for the prevention of thromboembolic disease in orthopedic trauma Patients: a prospective, randomized study of compression alone versus no prophylaxis. J Orthop Trauma. 1995; 9 (1) :1-7. . Pubmed

[273] Velmahos GC et al. Electrostimulation for the prevention of deep venous thrombosis in Patients with major trauma: a prospective randomized study. Surgery. 2005, 137 (5) :493-498.. Pubmed Tidsskrift

[274] Knudson MM et al. Use of low molecular weight heparin in Preventing thromboembolism in trauma Patients. J Trauma. 1996, 41 (3) :446- 459.. Pubmed

[275] Cohn SM et al. Prospective trial of low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin in moderately injured Patients. Vasc Surg. 1999, 33 (X) :219-223..

[276] Ginzburg E et al. Deep Vein Thrombosis Study Group. Randomized clinical trial of intermittent pneumatic compression and low molecular weight heparin in trauma. Br J Surg. 2003, 90 (11) :1338-1344.. Pubmed Tidsskrift

[277] Kurtoglu M et al. Venous thromboembolism prophylaxis after head and spinal trauma: intermittent pneumatic compression devices versus low molecular weight heparin. World J Surg. 2004, 28 (8) :807-811.. Pubmed Tidsskrift

[278] Stannard JP et al. Prophylaxis against deep-vein thrombosis Following trauma: a prospective, randomized comparison of mechanical and pharmacologic prophylaxis. J Bone Joint Surg Am. 2006: 88 (2) :261-266.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboseprofylakse ved traumekirurgi
Intervensjon: Kompresjonsstrømper
Komparator: Ingen profylakse

Sammendrag

Bibliografi: Roderick P, Ferris G, Wilson K, et al. Towards evidence-based guidelines for the prevention of venous thromboembolism: systematic reviews of mechanical methods, oral anticoagulation, dextran and regional anaesthesia as thromboprophylaxis. Health Technol Assess. 2005;9(49):1-78.
Sachdeva A, Dalton M, Amaragiri SV, Lees T. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(7):CD001484. Bahl V, Hu HM, Henke PK, Wakefield TW, Campbell DA Jr, Caprini JA. A validation study of a retrospective venous thromboembolism risk scoring method. Ann Surg. 2010;251(2):344-350.
CLOTS Trials Collaboration; Dennis M, Sandercock PA, Reid J, et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. Lancet. 2009;373(9679):1958-1965.

Venøs tromboemboli: Data er basert på en meta-analyse av Sacheva et al som inkluderte åtte studier som vurderte bruk av kompresjonsstrømper på en blandet kirurgisk populasjon, dvs at det er brukt indirekte data på en annen populasjon.
Det er lav kvalitet på dokumentasjonen grunnet delvis manglende blinding, mangelfult allokeringsprosedyre, bruk av indirekte data og den relative risikoen for symptomatisk DVT/lungeemboli er utledet fra et surrogat endepunkt i form av asymptomatisk og symptomatisk proksimal eller distal DVT.
Hudkomplikasjoner: Det var ublindet vurdering av utfallet. Det er dessuten brukt indirekte data fra CLOTS-studien som studerte slagpasienter.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen profylakse — Kompresjonsstrømper	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Lav risiko: DVT + lungeemboli	Odds ratio 0.35 (CI 95% 0.26 - 0.47) Oppfølgingstid 8 RCT	**40** per 1000 — **14** per 1000 Forskjell: **26 færre** per 1000 (CI 95% 29 færre - 21 færre)	**Lav** Risiko for systematiske feil og indirekte data	
Høy risiko: DVT + lungeemboli	Odds ratio 0.35 (CI 95% 0.26 - 0.47) Oppfølgingstid 8 RCT	**90** per 1000 — **33** per 1000 Forskjell: **57 færre** per 1000 (CI 95% 65 færre - 46 færre)	**Lav** Risiko for systematiske feil og indirekte data	
Hudkomplikasjoner	Odds ratio 4.18 (CI 95% 2.4 - 7.27) Oppfølgingstid 1 RCT	**13** per 1000 — **52** per 1000	**Lav** Risiko for systematiske feil og indirekte data	

		Forskjell: **39 flere** per 1000 (CI 95% 18 flere - 74 flere)		

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[97] Roderick P et al. Towards evidence-based guidelines for the prevention of venous thromboembolism: systematic reviews of mechanical methods, oral anticoagulation.... Health Technol Assess. 2005, 9 (49) :1-78.. Pubmed

[98] Sachdeva A et al. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. Cochrane Database Syst Rev. 2010; (7): CD001484. . Pubmed Tidsskrift

[100] Dennis M et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to Reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (clots trial 1): a multicentre, randomized controlled trial. Lancet. 2009: 373 (9679) :1958-1965.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboseprofylakse ved traumekirurgi
Intervensjon: Mekanisk + medikamentell profylakse
Komparator: Medikamentell profylakse

Sammendrag

Bibliografi: Fuchs S, Heyse T, Rudofsky G, Gosheger G, Chylarecki C. Continuous passive motion in the prevention of deep-vein thrombosis: a randomised comparison in trauma patients. J Bone Joint Surg Br. 2005;87(8):1117-1122.

Symptomatisk venøs tromboemboli: Det var ufullstendig blinding og allokeringsprosedyre i de inkl. studiene. Det er brukt indirekte data fra en meta-analyse av Roderick et al (Roderick P, Ferris G, Wilson K, et al. Towards evidence based guidelines for the prevention of venous thromboembolism: systematic reviews of mechanical methods, oral anticoagulation, dextran and regional anaesthesia as thromboprophylaxis. Health Technol Assess. 2005;9(49):1-78), som inkl. ni studier på IPCD, og der proksimal DVT er rapportert som et surrogat endepunkt.
I en annen studie på pasienter med et ortopedisk traume reduserte dobbel profylakse risikoen for proksimal DVT med 87% (RR 0.13; 95% KI, 0.04-0.40). I denne studien var den ingen tilfeller av symptomatisk DVT eller lungeemboli i noen av gruppene.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Medikamentell profylakse	 Mekanisk + medikamentell profylakse	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**

Lav risiko: DVT + lungeemboli	Odds ratio 0.45 (CI 95% 0.2 - 1.03) Oppfølgingstid 9 RCT	**12** per 1000 **5** per 1000 Forskjell: **12 færre** per 1000 (CI 95% 10 færre - 0 flere)	**Veldig lav** Risiko for systematiske feil, indirekte data, upresise estimater	
Høy risiko: DVT + lungeemboli	Odds ratio 0.45 (CI 95% 0.2 - 1.03) Oppfølgingstid 9 RCT	**28** per 1000 **13** per 1000 Forskjell: **8 færre** per 1000 (CI 95% 22 færre - 1 flere)	**Veldig lav** Risiko for systematiske feil, indirekte data, upresise estimater	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[279] Fuchs S et al. Continuous passive motion in the prevention of deep-vein thrombosis: a randomized comparison in trauma Patients. J Bone Joint Surg Br. 2005, 87 (8) :1117-1122.. Pubmed Tidsskrift

Pasienter med HØY RISIKO for DVT/lungeemboli *(klikk på anbefalingen for risikofaktorer - under praktisk informasjon)*

Svak Anbefaling

Vi foreslår tillegg av kompresjonsstrømper til lavmolekylært heparin (LMWH) når det ikke er kontraindisert pga underekstremitetsskader.

Merknad: Relative kontraindikasjoner for medikamentell profylakse inkluderer: alvorlig hodeskade, konservativt behandlet milt- eller leverskade, nyresvikt, ryggfraktur med epiduralt hematom, alvorlig trombocytopeni og koagulopati.

Praktisk Info

Risiko for DVT og LE varierer mellom studiene fra >1-7,6%. Høyrisikopopulasjoner inkluderer ryggtraume (2,2% på tross av profylakse), akutt ryggmargsskade (5-6%) og traumatisk hjerneskade (3-5% hos de som fikk profylaktisk behandling innen 48 timer, opptil 15% om profylakse ble forsinket lenger enn dette). Få studier har sett på blødningsrisiko ved profylakse hos denne populasjonen og estimater varier fra 0,7-4,7%.

Relative kontraindikasjoner for medikamentell profylakse inkluderer:

Alvorlig hodeskade, konservativt behandlet milt- eller leverskade, nyresvikt, ryggfraktur med epiduralt hematom, alvorlig trombocytopeni og koagulopati. For ytterligere faktorer som kan gi økt blødningsrisiko se tabell under.

Anbefalt dose: sc dalteparin 5000 IE x 1. sc enoxaparin 40 mg x 1. sc tinzaparin 4500 IE x 1. Dosereduksjon ved nyresvikt (GFR < 30). Anbefaler kompresjonsstrømper til låret. Det finnes lite data på opitmal behandlingslengde, men det foreslås 3 måneders profylakse ved ryggmargsskade, men der kortere varighet kan vurderes om pasienten gjenvinner noe bevegelighet i underekstremitetene før den tid.

Risikofaktorer for større blødning: Dette er ikke et skåringsverktøy. Gjennomsnittlig risiko tilsvarer ca 1%, høy risiko 2%

Generelle faktorer	Aktiv blødning, tidligere større blødning, kjent ubehandlet blødningsforstyrrelse Alvorlig nyre- eller leversvikt Trombocytopeni Akutt slag. Ukontrollert hypertensjon Spinalpunksjon, epidural- eller spinalanestesi innen siste 4 t eller neste 12 t Bruk av blodfortynnende
Prosedyrespesifikke faktorer	**Bukkirurgi**: Mann, preoperativ Hb < 13g/dl, malignitet, omfattende kirurgi (2 eller flere prosedyrer, vanskelig disseksjon, > 1 anastomose)
	Pankreatikoduodenenktomi: Sepsis, pankreaslekkasje, "sentinel-blødning"
	Leverreseksjon: Antall segment, samtidig ekstrahepatisk organreseksjon, levermalignitet, preoperativ anemi eller trombocytopeni
	Hjertekirurgi: ASA-bruk, klopidogrel < 3 d preoperativ, BMI > 25, akutt kirurgi, mer enn 5 graft, høy alder, nyresvikt, lang operasjonstid
	Torakskirurgi: Pneumonektomi eller utvidet reseksjon
	Prosedyrer med potensielt alvorlige konsekvenser av blødning: Kraniotomi, spinalkirurgi eller - traume, rekonstruktiv kirurgi med "free flap"

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

LMWH reduserer antall DVT+LE fra 90 til 28/1000 sammenlignet med ingen profylakse. Antall ikke-fatale, større blødninger øker fra 7 til 14/1000. Kompresjonsstrømper reduserer antall DVT+LE til 33/1000 på bekostning av inntil 4-doblet risiko for hudkomplikasjoner (fra 13 til 52/1000). Kombinert behandling kan gi 15 færre tromboemboliske hendelser per 1000 pasienter.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Lav kvalitet på dokumentasjonen. Det er applisert indirekte relative effektestimater for LMWH hentet fra en blandet kirurgisk populasjon og effekten av elastiske strømper er delvis basert på mindre studier av variabel metodologisk kvalitet og en større randomisert studie på slagpasienter.

Verdier og preferanser

-

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Anbefalingen vektlegger tilleggsgevinst av LMWH mht reduserte tromboemboliske hendelser, sett opp mot risikoen for økt forekomst av større blødninger. Oppstart av LMWH bør derfor skje når adekvat hemostase er etablert og rrisikoen for blødning har avtatt tilstrekkelig, basert på en individuell vurdering av kirurg/operatør.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboseprofylakse ved traumekirurgi hos pasienter med høy tromboserisiko
Intervensjon: LMWH
Komparator: Ingen profylakse

Sammendrag

Bibliografi: Geerts WH, Code KI, Jay RM, Chen E, Szalai JP. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. N Engl J Med. 1994;331(24):1601-1606.
Platzer P, Thalhammer G, Jaindl M, et al. Thromboembolic complications after spinal surgery in trauma patients. Acta Orthop. 2006;77(5):755-760.
Mismetti P, Laporte S, Darmon JY, Buchmu?ller A, Decousus H. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. Br J Surg. 2001;88(7):913-930.
Geerts WH, Jay RM, Code KI, et al. A comparison of low-dose heparin with low-molecular-weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma. N Engl J Med. 1996;335(10):701-707.
Knudson MM, Lewis FR, Clinton A, et al. Prevention of venous thromboembolism in trauma patients. J Trauma. 1994;37(3):480-487.
Fisher CG, Blachut PA, Salvian AJ, Meek RN, O'Brien PJ. Effectiveness of pneumatic leg compression devices for the prevention of thromboembolic disease in orthopaedic trauma patients: a prospective, randomized study of compression alone versus no prophylaxis. J Orthop Trauma. 1995;9(1):1-7.
Velmahos GC, Petrone P, Chan LS, et al. Electrostimulation for the prevention of deep venous thrombosis in patients with major trauma: a prospective randomized study. Surgery. 2005;137(5):493-498.
Knudson MM, Morabito D, Paiement GD, Shackleford S. Use of low molecular weight heparin in preventing thromboembolism in trauma patients. J Trauma. 1996;41(3):446-459.
Cohn SM, Moller BA, Feinstein AJ, et al. Prospective trial of low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin in moderately injured patients. Vasc Surg. 1999;33(X):219-223.
Ginzburg E, Cohn SM, Lopez J, Jackowski J, Brown M, Hameed SM; Miami Deep Vein Thrombosis Study Group. Randomized clinical trial of intermittent pneumatic compression and low molecular weight heparin in trauma. Br J Surg. 2003;90(11):1338-1344.
Kurtoglu M, Yanar H, Bilsel Y, et al. Venous thromboembolism prophylaxis after head and spinal trauma: intermittent pneumatic compression devices versus low molecular weight heparin. World J Surg. 2004;28(8):807-811.
Stannard JP, Lopez-Ben RR, Volgas DA, et al. Prophylaxis against deep-vein thrombosis following trauma: a prospective, randomized comparison of mechanical and pharmacologic prophylaxis. J Bone Joint Surg Am. 2006;88(2):261-266.

Fatal lungeemboli (LE): Det er moderat kvalitet på dokumentasjonen da den relative effekten av LMWH er basert på indirekte data fra studier på generell eller abdominalkirurgi.
I en studie av Geerts et al (1994) forekom fatal lungeemboli hos tre av 716 pasienter (0.4%). Hos høyrisikopasienter antar en at risikoen for fatal LE er 10% av alle tilfeller med venøs tromboemboli.
Symptomatisk venøs tromboemboli (VT): Det er lav kvalitet på dokumentasjonen da en studie ikke var blindet og en hadde uklar allokeringsprosedyre. Symptomatiske tilfeller av DVT/LE ble heller ikke objektivt bekreftet i en større studie.
Den relative effekten er basert på data fra Mismetti et al (2001) som inkluderte tre randomiserte studier på abdominalkirurgi.
Blødning: Den relative effekten er basert på data fra Mismetti et al (2001) som inkluderte syv randomiserte studier på abdominalkirurgi.

Utfall Tidsramme	Resultater og målinger fra studier	Estimert effekt i aktuell populasjon Ingen profylakse — LMWH	Tiltro til estimert intervensjonseffekt (kvalitet på dokumentasjonen)	Konklusjon
Fatal lungeemboli	Relativ risiko 0.54 (CI 95% 0.27 - 1.1) Oppfølgingstid 5 RCT	**9** per 1000 — **5** per 1000 Forskjell: **4 færre** per 1000 (CI 95% 7 færre - 1 flere)	**Moderat** Indirekte data	
Fatal blødning	Relativ risiko 1.14 (CI 95% 0.41 - 3.15) Oppfølgingstid 7 RCT	**1** per 1000 — **1** per 1000 Forskjell: **0 flere** per 1000 (CI 95% 1 færre - 2 flere)	**Lav** Indirekte data og upresise estimater	
DVT + lungeemboli	Relativ risiko 0.31 (CI 95% 0.12 - 0.81) Oppfølgingstid 3 RCT	**90** per 1000 — **28** per 1000 Forskjell: **62 færre** per 1000 (CI 95% 79 færre - 17 færre)	**Lav** Risiko for systematiske feil og indirekte data	
Større blødning	Relativ risiko 2.03 (CI 95% 1.37 - 3.01) Oppfølgingstid 7 RCT	**7** per 1000 — **14** per 1000 Forskjell: **7 flere** per 1000 (CI 95% 3 flere - 14 flere)	**Moderat** Indirekte data	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[263] Mismetti P et al. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. Br J Surg. 2001, 88 (7) :913-930.. Pubmed Tidsskrift

[268] Geerts WH et al. A prospective Study of venous thromboembolism after major trauma. N Engl J Med. 1994; 331 (24) :1601-1606.. Pubmed Tidsskrift

[269] Platzer P et al. Thromboembolic Complications after spinal surgery in trauma Patients. Acta Orthop. 2006: 77 (5) :755-760.. Pubmed Tidsskrift

[270] Geerts WH et al. A comparison of low-dose heparin with low-molecular- weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma. N Engl J Med. 1996, 335 (10) :701-707.. Pubmed Tidsskrift

[271] Knudson MM et al. Prevention of venous thromboembolism in trauma Patients. J Trauma. 1994; 37 (3) :480-487.. Pubmed

[272] Fisher CG et al. Effectiveness of pneumatic leg compression devices for the prevention of thromboembolic disease in orthopedic trauma Patients: a prospective, randomized study of compression alone versus no prophylaxis. J Orthop Trauma. 1995; 9 (1) :1-7. . Pubmed

[273] Velmahos GC et al. Electrostimulation for the prevention of deep venous thrombosis in Patients with major trauma: a prospective randomized study. Surgery. 2005, 137 (5) :493-498.. Pubmed Tidsskrift

[274] Knudson MM et al. Use of low molecular weight heparin in Preventing thromboembolism in trauma Patients. J Trauma. 1996, 41 (3) :446- 459.. Pubmed

[275] Cohn SM et al. Prospective trial of low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin in moderately injured Patients. Vasc Surg. 1999, 33 (X) :219-223..

[276] Ginzburg E et al. Deep Vein Thrombosis Study Group. Randomized clinical trial of intermittent pneumatic compression and low molecular weight heparin in trauma. Br J Surg. 2003, 90 (11) :1338-1344.. Pubmed Tidsskrift

[277] Kurtoglu M et al. Venous thromboembolism prophylaxis after head and spinal trauma: intermittent pneumatic compression devices versus low molecular weight heparin. World J Surg. 2004, 28 (8) :807-811.. Pubmed Tidsskrift

[278] Stannard JP et al. Prophylaxis against deep-vein thrombosis Following trauma: a prospective, randomized comparison of mechanical and pharmacologic prophylaxis. J Bone Joint Surg Am. 2006: 88 (2) :261-266.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon:	Tromboseprofylakse ved traumekirurgi
Intervensjon:	Kompresjonsstrømper
Komparator:	Ingen profylakse

Sammendrag

Bibliografi: Roderick P, Ferris G, Wilson K, et al. Towards evidence-based guidelines for the prevention of venous thromboembolism: systematic reviews of mechanical methods, oral anticoagulation, dextran and regional anaesthesia as thromboprophylaxis. Health Technol Assess. 2005;9(49):1-78.
Sachdeva A, Dalton M, Amaragiri SV, Lees T. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(7):CD001484. Bahl V, Hu HM, Henke PK, Wakefield TW, Campbell DA Jr, Caprini JA. A validation study of a retrospective venous thromboembolism risk scoring method. Ann Surg. 2010;251(2):344-350.
CLOTS Trials Collaboration; Dennis M, Sandercock PA, Reid J, et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. Lancet. 2009;373(9679):1958-1965.

Venøs tromboemboli: Data er basert på en meta-analyse av Sacheva et al som inkluderte åtte studier som vurderte bruk av kompresjonsstrømper på en blandet kirurgisk populasjon, dvs at det er brukt indirekte data på en annen populasjon.
Det er lav kvalitet på dokumentasjonen grunnet delvis manglende blinding, mangelfult allokeringsprosedyre, bruk av indirekte data og den relative risikoen for symptomatisk DVT/lungeemboli er utledet fra et surrogat endepunkt i form av asymptomatisk og symptomatisk proksimal eller distal DVT.
Hudkomplikasjoner: Det var ublindet vurdering av utfallet. Det er dessuten brukt indirekte data fra CLOTS-studien som studerte slagpasienter.

Utfall Tidsramme	Resultater og målinger fra studier	Estimert effekt i aktuell populasjon Ingen profylakse Kompresjonsstrømper	Tiltro til estimert intervensjonseffekt (kvalitet på dokumentasjonen)	Konklusjon
Lav risiko: DVT + lungeemboli	Odds ratio 0.35 (CI 95% 0.26 - 0.47) Oppfølgingstid 8 RCT	**40** per 1000 **14** per 1000 Forskjell: **26 færre** per 1000 (CI 95% 29 færre - 21 færre)	**Lav** Risiko for systematiske feil og indirekte data	
Høy risiko: DVT + lungeemboli	Odds ratio 0.35 (CI 95% 0.26 - 0.47) Oppfølgingstid 8 RCT	**90** per 1000 **33** per 1000 Forskjell: **57 færre** per 1000 (CI 95% 65 færre - 46 færre)	**Lav** Risiko for systematiske feil og indirekte data	
Hudkomplikasjoner	Odds ratio 4.18 (CI 95% 2.4 - 7.27) Oppfølgingstid 1 RCT	**13** per 1000 **52** per 1000 Forskjell: **39 flere** per 1000 (CI 95% 18 flere - 74 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og indirekte data	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[97] Roderick P et al. Towards evidence-based guidelines for the prevention of venous thromboembolism: systematic reviews of mechanical methods, oral anticoagulation.... Health Technol Assess. 2005, 9 (49) :1-78.. Pubmed

[98] Sachdeva A et al. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. Cochrane Database Syst Rev. 2010; (7): CD001484. . Pubmed Tidsskrift

[100] Dennis M et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to Reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (clots trial 1): a multicentre, randomized controlled trial. Lancet. 2009: 373 (9679) :1958-1965.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboseprofylakse ved traumekirurgi
Intervensjon: Mekanisk + medikamentell profylakse
Komparator: Medikamentell profylakse

Sammendrag

Bibliografi: Fuchs S, Heyse T, Rudofsky G, Gosheger G, Chylarecki C. Continuous passive motion in the prevention of deep-vein thrombosis: a randomised comparison in trauma patients. J Bone Joint Surg Br. 2005;87(8):1117-1122.

Symptomatisk venøs tromboemboli: Det var ufullstendig blinding og allokeringsprosedyre i de inkl. studiene. Det er brukt indirekte data fra en meta-analyse av Roderick et al (Roderick P, Ferris G, Wilson K, et al. Towards evidence based guidelines for the prevention of venous thromboembolism: systematic reviews of mechanical methods, oral anticoagulation, dextran and regional anaesthesia as thromboprophylaxis. Health Technol Assess. 2005;9(49):1-78), som inkl. ni studier på IPCD, og der proksimal DVT er rapportert som et surrogat endepunkt.
I en annen studie på pasienter med et ortopedisk traume reduserte dobbel profylakse risikoen for proksimal DVT med 87% (RR 0.13; 95% KI, 0.04-0.40). I denne studien var den ingen tilfeller av symptomatisk DVT eller lungeemboli i noen av gruppene.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Medikamentell profylakse	 Mekanisk + medikamentell profylakse	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Lav risiko: DVT + lungeemboli	Odds ratio 0.45 (CI 95% 0.2 - 1.03) Oppfølgingstid 9 RCT	**12** per 1000	**5** per 1000 Forskjell: **12 færre** per 1000 (CI 95% 10 færre - 0 flere)	**Veldig lav** Risiko for systematiske feil, indirekte data, upresise estimater	
Høy risiko: DVT + lungeemboli	Odds ratio 0.45 (CI 95% 0.2 - 1.03) Oppfølgingstid 9 RCT	**28** per 1000	**13** per 1000 Forskjell: **8 færre** per 1000 (CI 95% 22 færre - 1 flere)	**Veldig lav** Risiko for systematiske feil, indirekte data, upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[279] Fuchs S et al. Continuous passive motion in the prevention of deep-vein thrombosis: a randomized comparison in trauma Patients. J Bone Joint Surg Br. 2005, 87 (8) :1117-1122.. Pubmed Tidsskrift

Ved kontraindikasjon for lavmolekylært heparin (LMWH)

Svak Anbefaling

Vi foreslår bruk av kompresjonsstrømper i lårhøyde til utskrivelse eller mobilisering. Vi foreslår å gi LMWH når risiko for blødning avtar og kontraindikasjon for medikamentell profylakse har gått over.

Praktisk Info

Risiko for DVT og LE varierer mellom studiene fra >1-7,6%. Høyrisikopopulasjoner inkluderer ryggtraume (2,2% på tross av profylakse), akutt ryggmargsskade (5-6%) og traumatisk hjerneskade (3-5% hos de som fikk profylaktisk behandling innen 48 timer, opptil 15% om profylakse ble forsinket lenger enn dette). Få studier har sett på blødningsrisiko ved profylakse hos denne populasjonen og estimater varier fra 0,7-4,7%.

Relative kontraindikasjoner for medikamentell profylakse inkluderer:

Alvorlig hodeskade, konservativt behandlet milt- eller leverskade, nyresvikt, ryggfraktur med epiduralt hematom, alvorlig trombocytopeni og koagulopati. For ytterligere faktorer som kan gi økt blødningsrisiko se tabell under.

Anbefalt dose: sc dalteparin 5000 IE x 1. sc enoxaparin 40 mg x 1. sc tinzaparin 4500 IE x 1. Dosereduksjon ved nyresvikt (GFR < 30). Anbefaler kompresjonsstrømper til låret. Det finnes lite data på opitmal behandlingslengde, men det foreslås 3 måneders profylakse ved ryggmargsskade, men der kortere varighet kan vurderes om pasienten gjenvinner noe bevegelighet i underekstremitetene før den tid.

Risikofaktorer for større blødning: Dette er ikke et skåringsverktøy. Gjennomsnittlig risiko tilsvarer ca 1%, høy risiko 2%

Generelle faktorer	Aktiv blødning, tidligere større blødning, kjent ubehandlet blødningsforstyrrelse Alvorlig nyre- eller leversvikt Trombocytopeni Akutt slag. Ukontrollert hypertensjon Spinalpunksjon, epidural- eller spinalanestesi innen siste 4 t eller neste 12 t Bruk av blodfortynnende
Prosedyrespesifikke faktorer	**Bukkirurgi**: Mann, preoperativ Hb < 13g/dl, malignitet, omfattende kirurgi (2 eller flere prosedyrer, vanskelig disseksjon, > 1 anastomose)
	Pankreatikoduodenenktomi: Sepsis, pankreaslekkasje, "sentinel-blødning"
	Leverreseksjon: Antall segment, samtidig ekstrahepatisk organreseksjon, levermalignitet, preoperativ anemi eller trombocytopeni
	Hjertekirurgi: ASA-bruk, klopidogrel < 3 d preoperativ, BMI > 25, akutt kirurgi, mer enn 5 graft, høy alder, nyresvikt, lang operasjonstid
	Torakskirurgi: Pneumonektomi eller utvidet reseksjon
	Prosedyrer med potensielt alvorlige konsekvenser av blødning: Kraniotomi, spinalkirurgi eller - traume, rekonstruktiv kirurgi med "free flap"

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

LMWH reduserer antall DVT og lungeembolier (LE) fra 90 til 28/1000 (høyrisikogrupper) sammenlignet med ingen profylakse. Om man antar en risiko uten profylakse på 47/1000, øker antall ikke-fatale, større blødninger til 95/1000. Kompresjonsstrømper reduserer antall DVT/LE til 33/1000 på bekostning av inntil 4-doblet risiko for hudkomplikasjoner (fra 13 til 52/1000). Kombinert behandling kan gi 15 færre tromboemobliske hendelser per 1000 pasienter.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Lav kvalitet. Det er applisert indirekte relative effektestimater for LMWH hentet fra en blandet kirurgisk populasjon og effekten av elastiske strømper er delvis basert på mindre studier av variabel metodologisk kvalitet og en større randomisert studie på slagpasienter.

Verdier og preferanser

-

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Ingen studier vi kjenner til har undersøkt spesifikt på dette. Anbefalingen er basert på indirekte tolkning av tilgjengelig litteratur.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboseprofylakse ved traumekirurgi hos pasienter med lav tromboserisiko
Intervensjon: LMWH
Komparator: Ingen profylakse

Sammendrag

Bibliografi: Geerts WH, Code KI, Jay RM, Chen E, Szalai JP. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. N Engl J Med. 1994;331(24):1601-1606.
Platzer P, Thalhammer G, Jaindl M, et al. Thromboembolic complications after spinal surgery in trauma patients. Acta Orthop. 2006;77(5):755-760.
Mismetti P, Laporte S, Darmon JY, Buchmu?ller A, Decousus H. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. Br J Surg. 2001;88(7):913-930.
Geerts WH, Jay RM, Code KI, et al. A comparison of low-dose heparin with low-molecular-weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma. N Engl J Med. 1996;335(10):701-707.
Knudson MM, Lewis FR, Clinton A, et al. Prevention of venous thromboembolism in trauma patients. J Trauma. 1994;37(3):480-487.
Fisher CG, Blachut PA, Salvian AJ, Meek RN, O'Brien PJ. Effectiveness of pneumatic leg compression devices for the prevention of thromboembolic disease in orthopaedic trauma patients: a prospective, randomized study of compression alone versus no prophylaxis. J Orthop Trauma. 1995;9(1):1-7.
Velmahos GC, Petrone P, Chan LS, et al. Electrostimulation for the prevention of deep venous thrombosis in patients with major trauma: a prospective randomized study. Surgery. 2005;137(5):493-498.
Knudson MM, Morabito D, Paiement GD, Shackleford S. Use of low molecular weight heparin in preventing thromboembolism in

trauma patients. J Trauma. 1996;41(3):446-459.
Cohn SM, Moller BA, Feinstein AJ, et al. Prospective trial of low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin in moderately injured patients. Vasc Surg. 1999;33(X):219-223.
Ginzburg E, Cohn SM, Lopez J, Jackowski J, Brown M, Hameed SM; Miami Deep Vein Thrombosis Study Group. Randomized clinical trial of intermittent pneumatic compression and low molecular weight heparin in trauma. Br J Surg. 2003;90(11):1338-1344.
Kurtoglu M, Yanar H, Bilsel Y, et al. Venous thromboembolism prophylaxis after head and spinal trauma: intermittent pneumatic compression devices versus low molecular weight heparin. World J Surg. 2004;28(8):807-811.
Stannard JP, Lopez-Ben RR, Volgas DA, et al. Prophylaxis against deep-vein thrombosis following trauma: a prospective, randomized comparison of mechanical and pharmacologic prophylaxis. J Bone Joint Surg Am. 2006;88(2):261-266.

Fatal lungeemboli (LE): Det er moderat kvalitet på dokumentasjonen da den relative effekten av LMWH er basert på indirekte data fra studier på generell eller abdominalkirurgi.
I en studie av Geerts et al (1994) forekom fatal lungeemboli hos tre av 716 pasienter (0.4%). Hos høyrisikopasienter antar en at risikoen for fatal LE er 10% av alle tilfeller med venøs tromboemboli.
Symptomatisk venøs tromboemboli (VT): Det er lav kvalitet på dokumentasjonen da en studie ikke var blindet og en hadde uklar allokeringsprosedyre. Symptomatiske tilfeller av DVT/LE ble heller ikke objektivt bekreftet i en større studie.
Den relative effekten er basert på data fra Mismetti et al (2001) som inkluderte tre randomiserte studier på abdominalkirurgi.
Blødning: Den relative effekten er basert på data fra Mismetti et al (2001) som inkluderte syv randomiserte studier på abdominalkirurgi.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen profylakse — LMWH	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Fatal lungeemboli	Relativ risiko 0.54 (CI 95% 0.27 - 1.1) Oppfølgingstid 5 RCT	**4** per 1000 — **2** per 1000 Forskjell: **2 færre** per 1000 (CI 95% 3 færre - 0 færre)	**Moderat** Indirekte data	
Fatal blødning	Relativ risiko 1.14 (CI 95% 0.41 - 3.15) Oppfølgingstid 7 RCT	**1** per 1000 — **1** per 1000 Forskjell: **0 flere** per 1000 (CI 95% 1 færre - 2 flere)	**Lav** Indirekte data og upresise estimater	
DVT + lungeemboli	Relativ risiko 0.31 (CI 95% 0.12 - 0.81) Oppfølgingstid 3 RCT	**40** per 1000 — **12** per 1000 Forskjell: **28 færre** per 1000 (CI 95% 35 færre - 8 færre)	**Lav** Risiko for systematiske feil og indirekte data	

Større blødning	Relativ risiko 2.03 (CI 95% 1.37 - 3.01) Oppfølgingstid 7 RCT	**7** per 1000 **14** per 1000 Forskjell: **7 flere** per 1000 (CI 95% 3 flere - 14 flere)	**Moderat** Indirekte data	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[263] Mismetti P et al. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. Br J Surg. 2001, 88 (7) :913-930.. Pubmed Tidsskrift

[268] Geerts WH et al. A prospective Study of venous thromboembolism after major trauma. N Engl J Med. 1994; 331 (24) :1601-1606.. Pubmed Tidsskrift

[269] Platzer P et al. Thromboembolic Complications after spinal surgery in trauma Patients. Acta Orthop. 2006: 77 (5) :755-760.. Pubmed Tidsskrift

[270] Geerts WH et al. A comparison of low-dose heparin with low-molecular- weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma. N Engl J Med. 1996, 335 (10) :701-707.. Pubmed Tidsskrift

[271] Knudson MM et al. Prevention of venous thromboembolism in trauma Patients. J Trauma. 1994; 37 (3) :480-487.. Pubmed

[272] Fisher CG et al. Effectiveness of pneumatic leg compression devices for the prevention of thromboembolic disease in orthopedic trauma Patients: a prospective, randomized study of compression alone versus no prophylaxis. J Orthop Trauma. 1995; 9 (1) :1-7. . Pubmed

[273] Velmahos GC et al. Electrostimulation for the prevention of deep venous thrombosis in Patients with major trauma: a prospective randomized study. Surgery. 2005, 137 (5) :493-498.. Pubmed Tidsskrift

[274] Knudson MM et al. Use of low molecular weight heparin in Preventing thromboembolism in trauma Patients. J Trauma. 1996, 41 (3) :446- 459.. Pubmed

[275] Cohn SM et al. Prospective trial of low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin in moderately injured Patients. Vasc Surg. 1999, 33 (X) :219-223..

[276] Ginzburg E et al. Deep Vein Thrombosis Study Group. Randomized clinical trial of intermittent pneumatic compression and low molecular weight heparin in trauma. Br J Surg. 2003, 90 (11) :1338-1344.. Pubmed Tidsskrift

[277] Kurtoglu M et al. Venous thromboembolism prophylaxis after head and spinal trauma: intermittent pneumatic compression devices versus low molecular weight heparin. World J Surg. 2004, 28 (8) :807-811.. Pubmed Tidsskrift

[278] Stannard JP et al. Prophylaxis against deep-vein thrombosis Following trauma: a prospective, randomized comparison of mechanical and pharmacologic prophylaxis. J Bone Joint Surg Am. 2006: 88 (2) :261-266.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboseprofylakse ved traumekirurgi hos pasienter med høy tromboserisiko

Intervensjon: LMWH
Komparator: Ingen profylakse

Sammendrag

Bibliografi: Geerts WH, Code KI, Jay RM, Chen E, Szalai JP. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. N Engl J Med. 1994;331(24):1601-1606.
Platzer P, Thalhammer G, Jaindl M, et al. Thromboembolic complications after spinal surgery in trauma patients. Acta Orthop. 2006;77(5):755-760.
Mismetti P, Laporte S, Darmon JY, Buchmu?ller A, Decousus H. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. Br J Surg. 2001;88(7):913-930.
Geerts WH, Jay RM, Code KI, et al. A comparison of low-dose heparin with low-molecular-weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma. N Engl J Med. 1996;335(10):701-707.
Knudson MM, Lewis FR, Clinton A, et al. Prevention of venous thromboembolism in trauma patients. J Trauma. 1994;37(3):480-487.
Fisher CG, Blachut PA, Salvian AJ, Meek RN, O'Brien PJ. Effectiveness of pneumatic leg compression devices for the prevention of thromboembolic disease in orthopaedic trauma patients: a prospective, randomized study of compression alone versus no prophylaxis. J Orthop Trauma. 1995;9(1):1-7.
Velmahos GC, Petrone P, Chan LS, et al. Electrostimulation for the prevention of deep venous thrombosis in patients with major trauma: a prospective randomized study. Surgery. 2005;137(5):493-498.
Knudson MM, Morabito D, Paiement GD, Shackleford S. Use of low molecular weight heparin in preventing thromboembolism in trauma patients. J Trauma. 1996;41(3):446-459.
Cohn SM, Moller BA, Feinstein AJ, et al. Prospective trial of low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin in moderately injured patients. Vasc Surg. 1999;33(X):219-223.
Ginzburg E, Cohn SM, Lopez J, Jackowski J, Brown M, Hameed SM; Miami Deep Vein Thrombosis Study Group. Randomized clinical trial of intermittent pneumatic compression and low molecular weight heparin in trauma. Br J Surg. 2003;90(11):1338-1344.
Kurtoglu M, Yanar H, Bilsel Y, et al. Venous thromboembolism prophylaxis after head and spinal trauma: intermittent pneumatic compression devices versus low molecular weight heparin. World J Surg. 2004;28(8):807-811.
Stannard JP, Lopez-Ben RR, Volgas DA, et al. Prophylaxis against deep-vein thrombosis following trauma: a prospective, randomized comparison of mechanical and pharmacologic prophylaxis. J Bone Joint Surg Am. 2006;88(2):261-266.

Fatal lungeemboli (LE): Det er moderat kvalitet på dokumentasjonen da den relative effekten av LMWH er basert på indirekte data fra studier på generell eller abdominalkirurgi.
I en studie av Geerts et al (1994) forekom fatal lungeemboli hos tre av 716 pasienter (0.4%). Hos høyrisikopasienter antar en at risikoen for fatal LE er 10% av alle tilfeller med venøs tromboemboli.
Symptomatisk venøs tromboemboli (VT): Det er lav kvalitet på dokumentasjonen da en studie ikke var blindet og en hadde uklar allokeringsprosedyre. Symptomatiske tilfeller av DVT/LE ble heller ikke objektivt bekreftet i en større studie.
Den relative effekten er basert på data fra Mismetti et al (2001) som inkluderte tre randomiserte studier på abdominalkirurgi.
Blødning: Den relative effekten er basert på data fra Mismetti et al (2001) som inkluderte syv randomiserte studier på abdominalkirurgi.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen profylakse	 LMWH	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Fatal lungeemboli	Relativ risiko 0.54 (CI 95% 0.27 - 1.1) Oppfølgingstid 5 RCT	**9** per 1000	**5** per 1000	**Moderat** Indirekte data	

		Forskjell: **4 færre** per 1000 (CI 95% 7 færre - 1 flere)		
Fatal blødning	Relativ risiko 1.14 (CI 95% 0.41 - 3.15) Oppfølgingstid 7 RCT	**1** per 1000 **1** per 1000 Forskjell: **0 flere** per 1000 (CI 95% 1 færre - 2 flere)	**Lav** Indirekte data og upresise estimater	
DVT + lungeemboli	Relativ risiko 0.31 (CI 95% 0.12 - 0.81) Oppfølgingstid 3 RCT	**90** per 1000 **28** per 1000 Forskjell: **62 færre** per 1000 (CI 95% 79 færre - 17 færre)	**Lav** Risiko for systematiske feil og indirekte data	
Større blødning	Relativ risiko 2.03 (CI 95% 1.37 - 3.01) Oppfølgingstid 7 RCT	**7** per 1000 **14** per 1000 Forskjell: **7 flere** per 1000 (CI 95% 3 flere - 14 flere)	**Moderat** Indirekte data	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[263] Mismetti P et al. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. Br J Surg. 2001, 88 (7) :913-930.. Pubmed Tidsskrift

[268] Geerts WH et al. A prospective Study of venous thromboembolism after major trauma. N Engl J Med. 1994; 331 (24) :1601-1606.. Pubmed Tidsskrift

[269] Platzer P et al. Thromboembolic Complications after spinal surgery in trauma Patients. Acta Orthop. 2006: 77 (5) :755-760.. Pubmed Tidsskrift

[270] Geerts WH et al. A comparison of low-dose heparin with low-molecular- weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma. N Engl J Med. 1996, 335 (10) :701-707.. Pubmed Tidsskrift

[271] Knudson MM et al. Prevention of venous thromboembolism in trauma Patients. J Trauma. 1994; 37 (3) :480-487.. Pubmed

[272] Fisher CG et al. Effectiveness of pneumatic leg compression devices for the prevention of thromboembolic disease in orthopedic trauma Patients: a prospective, randomized study of compression alone versus no prophylaxis. J Orthop Trauma. 1995; 9 (1) :1-7. . Pubmed

[273] Velmahos GC et al. Electrostimulation for the prevention of deep venous thrombosis in Patients with major trauma: a prospective randomized study. Surgery. 2005, 137 (5) :493-498.. Pubmed Tidsskrift

[274] Knudson MM et al. Use of low molecular weight heparin in Preventing thromboembolism in trauma Patients. J Trauma. 1996, 41 (3) :446- 459.. Pubmed

[275] Cohn SM et al. Prospective trial of low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin in moderately injured Patients. Vasc Surg. 1999, 33 (X) :219-223..

[276] Ginzburg E et al. Deep Vein Thrombosis Study Group. Randomized clinical trial of intermittent pneumatic compression and low molecular weight heparin in trauma. Br J Surg. 2003, 90 (11) :1338-1344.. Pubmed Tidsskrift

[277] Kurtoglu M et al. Venous thromboembolism prophylaxis after head and spinal trauma: intermittent pneumatic compression devices versus low molecular weight heparin. World J Surg. 2004, 28 (8) :807-811.. Pubmed Tidsskrift

[278] Stannard JP et al. Prophylaxis against deep-vein thrombosis Following trauma: a prospective, randomized comparison of mechanical and pharmacologic prophylaxis. J Bone Joint Surg Am. 2006: 88 (2) :261-266.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboseprofylakse ved traumekirurgi
Intervensjon: Kompresjonsstrømper
Komparator: Ingen profylakse

Sammendrag

Bibliografi: Roderick P, Ferris G, Wilson K, et al. Towards evidence-based guidelines for the prevention of venous thromboembolism: systematic reviews of mechanical methods, oral anticoagulation, dextran and regional anaesthesia as thromboprophylaxis. Health Technol Assess. 2005;9(49):1-78.
Sachdeva A, Dalton M, Amaragiri SV, Lees T. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(7):CD001484. Bahl V, Hu HM, Henke PK, Wakefield TW, Campbell DA Jr, Caprini JA. A validation study of a retrospective venous thromboembolism risk scoring method. Ann Surg. 2010;251(2):344-350.
CLOTS Trials Collaboration; Dennis M, Sandercock PA, Reid J, et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. Lancet. 2009;373(9679):1958-1965.

Venøs tromboemboli: Data er basert på en meta-analyse av Sacheva et al som inkluderte åtte studier som vurderte bruk av kompresjonsstrømper på en blandet kirurgisk populasjon, dvs at det er brukt indirekte data på en annen populasjon.
Det er lav kvalitet på dokumentasjonen grunnet delvis manglende blinding, mangelfult allokeringsprosedyre, bruk av indirekte data og den relative risikoen for symptomatisk DVT/lungeemboli er utledet fra et surrogat endepunkt i form av asymptomatisk og symptomatisk proksimal eller distal DVT.
Hudkomplikasjoner: Det var ublindet vurdering av utfallet. Det er dessuten brukt indirekte data fra CLOTS-studien som studerte slagpasienter.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen profylakse	 Kompresjonsstrømper	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**

Lav risiko: DVT + lungeemboli	Odds ratio 0.35 (CI 95% 0.26 - 0.47) Oppfølgingstid 8 RCT	**40** per 1000 — **14** per 1000 Forskjell: **26 færre** per 1000 (CI 95% 29 færre - 21 færre)	**Lav** Risiko for systematiske feil og indirekte data	
Høy risiko: DVT + lungeemboli	Odds ratio 0.35 (CI 95% 0.26 - 0.47) Oppfølgingstid 8 RCT	**90** per 1000 — **33** per 1000 Forskjell: **57 færre** per 1000 (CI 95% 65 færre - 46 færre)	**Lav** Risiko for systematiske feil og indirekte data	
Hudkomplikasjoner	Odds ratio 4.18 (CI 95% 2.4 - 7.27) Oppfølgingstid 1 RCT	**13** per 1000 — **52** per 1000 Forskjell: **39 flere** per 1000 (CI 95% 18 flere - 74 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og indirekte data	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[97] Roderick P et al. Towards evidence-based guidelines for the prevention of venous thromboembolism: systematic reviews of mechanical methods, oral anticoagulation.... Health Technol Assess. 2005, 9 (49) :1-78.. Pubmed

[98] Sachdeva A et al. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. Cochrane Database Syst Rev. 2010; (7): CD001484. . Pubmed Tidsskrift

[100] Dennis M et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to Reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (clots trial 1): a multicentre, randomized controlled trial. Lancet. 2009: 373 (9679) :1958-1965.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboseprofylakse ved traumekirurgi
Intervensjon: Mekanisk + medikamentell profylakse
Komparator: Medikamentell profylakse

Sammendrag

Bibliografi: Fuchs S, Heyse T, Rudofsky G, Gosheger G, Chylarecki C. Continuous passive motion in the prevention of deep-vein thrombosis: a randomised comparison in trauma patients. J Bone Joint Surg Br. 2005;87(8):1117-1122.

Symptomatisk venøs tromboemboli: Det var ufullstendig blinding og allokeringsprosedyre i de inkl. studiene. Det er brukt indirekte data fra en meta-analyse av Roderick et al (Roderick P, Ferris G, Wilson K, et al. Towards evidence based guidelines for the prevention of venous thromboembolism: systematic reviews of mechanical methods, oral anticoagulation, dextran and regional anaesthesia as thromboprophylaxis. Health Technol Assess. 2005;9(49):1-78), som inkl. ni studier på IPCD, og der proksimal DVT er rapportert som et surrogat endepunkt.
I en annen studie på pasienter med et ortopedisk traume reduserte dobbel profylakse risikoen for proksimal DVT med 87% (RR 0.13; 95% KI, 0.04-0.40). I denne studien var den ingen tilfeller av symptomatisk DVT eller lungeemboli i noen av gruppene.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Medikamentell profylakse	 Mekanisk + medikamentell profylakse	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Lav risiko: DVT + lungeemboli	Odds ratio 0.45 (CI 95% 0.2 - 1.03) Oppfølgingstid 9 RCT	**12** per 1000	**5** per 1000 Forskjell: **12 færre** per 1000 (CI 95% 10 færre - 0 flere)	**Veldig lav** Risiko for systematiske feil, indirekte data, upresise estimater	
Høy risiko: DVT + lungeemboli	Odds ratio 0.45 (CI 95% 0.2 - 1.03) Oppfølgingstid 9 RCT	**28** per 1000	**13** per 1000 Forskjell: **8 færre** per 1000 (CI 95% 22 færre - 1 flere)	**Veldig lav** Risiko for systematiske feil, indirekte data, upresise estimater	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen					

Referanser

[279] Fuchs S et al. Continuous passive motion in the prevention of deep-vein thrombosis: a randomized comparison in trauma Patients. J Bone Joint Surg Br. 2005, 87 (8) :1117-1122.. Pubmed Tidsskrift

4.6 - Screening

Svak Anbefaling

Vi foreslår at det ikke utføres regelmessig overvåkning med venøs kompresjonsultralyd (VCU).

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Det er ikke dokumentert at VCU for å påvise og behandle asymptomatisk DVT reduserer risiko for lungeemboli eller fatal lungeemboli hos pasienter med høy risiko for DVT. Falske positive funn forekommer og potensiell risiko ved behandling er tilstede.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Moderat. De fleste studier på VCU overvåkning er gjort på traumepasienter ettersom de ofte har kontraindikasjoner for profylakse. Det er likevel ikke vist at bruk av VCU reduserer risiko for lungeembolisme.

Verdier og preferanser

Ingen betydelig variasjon forventet

Vi antar at de fleste pasienter ikke ville ønske screening med VCU for å oppdage DVT som ikke har resultert i kliniske symptomer, ettersom det er mangelfull dokumentasjon på at slik screening gir mer nytte enn skade for pasientens helse.

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Vår anbefaling mot screening med VCU er basert på manglende dokumentasjon for at slik screening gir en gevinst mht tromboemboliske hendelser og de potensielle skadeeffektene mht falsk positive funn som kan resultere i ytterlige utredning og behandling med potensielt alvorlige bivirkninger. I våre retningslinjer har vi valgt å se bort fra DVT som ikke gir kliniske symptomer.

5 - Ortopedisk kirurgi og tromboseprofylakse

- Kapittelredaktør: Lars-Petter Granan, lege i spesialisering, dr.med., fysikalsk medisinsk avd. OUS. Kst. overlege smerteklinikken OUS.
- Panelmedlemmer: Jon Olav Drogset, overlege, dr.med., ortopedisk avd. St. Olavs Hospital. Olav Arnulv Asserson, seksjonsoverlege, ortopedisk avd. Stavanger Universitetssjukehus. Lars Engesæter, professor, dr.med., ortopedisk avd. Haukeland Universitetssykehus. Lars Engebretsen, professor dr.med., ortopedisk avd. OUS.
- Metoderedaktør: Annette Kristiansen, lege i spesialisering, ph.d-stipendiat, medisinsk avd. SIHF, divisjon Gjøvik og Institutt for helse og samfunn, DMF-UiO.

Interessekonflikter: Rapporteres kun for endrede, ekskluderte og nye anbefalinger. Strek indikerer ingen kon

Anbefaling	Endring	Lars-Petter Granan	Jon Olav Drogset	As
	For alle anbefalinger vedrørende profylakse med heparin er det lagt til grunn en annen meta-analyse (Collins et al.) enn den benyttet i AT9. Meta-analysen lagt til grunn for de norske anbefalingene er basert på en pasientpopulasjon som gjennomgikk generell kirurgi (således indirekte data for en ortopedisk populasjon), men inkludering av ortopediske studier endret ikke det relative effektestimatet vesentlig. Meta-analysen er benyttet da den gir et mer presist effektestimat.			
2.1.1. In patients undergoing THA or TKA, we recommend use of one of the following for a minimum of 10 to 14 days rather than no antithrombotic prophylaxis: low-molecular-weight heparin (LMWH), fondaparinux, apixaban, dabigatran, rivaroxaban, low-dose unfractionated heparin (LDUH), adjusted-dose VKA, aspirin (all Grade 1B), or an intermittent pneumatic compression device (IPCD) (Grade 1C).	Endret til en svak anbefaling for profylakse i 10 dager. Nye estimater på risiko for alle utfall uten profylakse er innhentet - se bakgrunnsinformasjon for anbefalingen for detaljer. IPCD, LDUH, VKA, ASA og fondaparinuks er tatt ut av anbefalingen da disse sjeldent brukes som profylakse i Norge.	-	-	
2.1.2. In patients undergoing HFS, we recommend use of one of the following rather than no antithrombotic prophylaxis for a minimum of 10 to 14 days: LMWH, fondaparinux, LDUH, adjusted-dose VKA, aspirin (all Grade 1B), or an IPCD (Grade 1C).	Se over.	-	-	
2.2. For patients undergoing major orthopedic surgery (THA, TKA, HFS) and receiving LMWH as thromboprophylaxis, we recommend starting either 12 h or more preoperatively or 12 h or more postoperatively rather than within 4 h or less pre-operatively or 4 h or less postoperatively (Grade 1B).	Anbefalingen er inkorporert under praktiske råd.	-	-	
2.3.1. In patients undergoing THA or TKA, irrespective of the concomitant use of an IPCD or length of treatment, we suggest the use of LMWH in preference to the other agents we have recommended as alternatives: fondaparinux,	Sidestilt LMWH med nye perorala antikoagulantia (apixaban, dabigatran og rivaroksaban).	-	-	

apixaban, dabigatran, rivaroksaban, LDUH (all Grade 2B), adjusted-dose VKA, or aspirin (all Grade 2C).				
2.3.2. In patients undergoing HFS, irrespective of the concomitant use of an IPCD or length of treatment, we suggest the use of LMWH in preference to the other agents we have recommended as alternatives: fondaparinux, LDUH (Grade 2B), adjusted-dose VKA, or aspirin (all Grade 2C).	Sidestilt LMWH med nye perorala antikoagulantia.	-	-	
2.4. For patients undergoing major orthopedic surgery, we suggest extending thromboprophylaxis in the outpatient period for up to 35 days from the day of surgery rather than for only 10 to 14 days (Grade 2B).	Endret til svak anbefaling mot forlenget profylakse utover de første 10 postoperative dagene.	-	-	
2.5. In patients undergoing major orthopedic surgery, we suggest using dual prophylaxis with an antithrombotic agent and an IPCD during the hospital stay (Grade 2C).	Ekskludert. Foreslås kun monoterapi med medikamentell profylakse.	-	-	
2.6. In patients undergoing major orthopedic surgery and increased risk of bleeding, we suggest using an IPCD or no prophylaxis rather than pharmacologic treatment (Grade 2C).	Lagt til merknad under praktiske råd at det kan kontinueres platehemming om pasienten allerede bruker dette, ellers foreslås ingen profylakse.	-	-	
2.7. In patients undergoing major orthopedic surgery and who decline or are uncooperative with injections or an IPCD, we recommend using apixaban or dabigatran (alternatively rivaroxaban or adjusted-dose VKA if apixaban or dabigatran are unavailable) rather than alternative forms of prophylaxis (all Grade 1B).	Se over: Dabigatran + rivaroksaban + apixaban er sidestilt som alternativer til LMWH.	-	-	
2.8. In patients undergoing major orthopedic surgery, we suggest against using IVC filter placement for primary prevention over no thromboprophylaxis in patients with an increased bleeding risk or contraindications to both pharmacologic and mechanical thromboprophylaxis (Grade 2C).	Ekskludert.	-	-	
2.9. For asymptomatic patients following major orthopedic surgery, we recommend against Doppler (or duplex) ultrasound screening before hospital discharge (Grade 1B).				
3.0. We suggest no prophylaxis rather than pharmacologic thromboprophylaxis in patients with	Endret fra svak til sterk anbefaling.	-	-	

isolated lower-leg injuries requiring leg immobilization (Grade 2C).				
4.0. For patients undergoing knee arthroscopy without a history of prior VTE, we suggest no thromboprophylaxis rather than prophylaxis (Grade 2B).	Endret fra svak til sterk anbefaling.	-	-	
Fast track: Vi foreslår å bruke lavmolekylært heparin fram til utskrivelse (1-4 dager). Vi foreslår at profylakse ikke forlenges utover dette.	Ny anbefaling for fast-track kirurgi, grunnet nye studier.	-	-	
Vi anbefaler profylakse med lavmolekylært heparin, lavdosert direkte faktor Xa-hemmer (apixaban, rivaroksaban) eller dabigatran de første 10 dagene postoperativt.	Gitt generelt begrenset profylakse ved ortopedisk kirurgi er det utformet en egen anbefaling for pasienter med moderat-høy tromboserisiko.	-	-	
Vi foreslår forlenget profylakse inntil 35 dager postoperativt.	Gitt generelt begrenset profylakse ved ortopedisk kirurgi er det utformet en egen anbefaling for pasienter med moderat-høy tromboserisiko.	-	-	

Informasjon

Retningslinjepanel: Lars-Petter Granan, lege i spesialisering, dr.med., fysikalsk medisinsk avd. OUS. Kst. overlege smerteklinikken OUS; Jon Olav Drogset, overlege, dr.med., ortopedisk avd. St. Olavs Hospital; Olav Arnulv Asserson, seksjonsoverlege, ortopedisk avd. Stavanger Universitetssjukehus; Lars Engesæter, professor, dr.med., ortopedisk avd. Haukeland Universitetssykehus; Lars Engebretsen, professor dr.med., ortopedisk avd. OUS.

Informasjon

Overgripende endringer fra den originale retningslinjen:

- Visse medikamenter og mekaniske innretninger (vena cava filter, intermittent pneumatic compression devices-IPCD) er fjernet enten fordi de er avregistrert eller fordi de knapt brukes i klinisk praksis i Norge. I det siste tilfellet er det berettiget å fjerne dem fra retningslinjen da det finnes andre hyppig brukte behandlingsalternativer som er minst like gode. Med hensyn til IPCD som AT9 foreslår å bruke så har vi valgt å fjerne dem fra retningslinjen da de knapt benyttes i norsk praksis og de har mangelfull dokumentasjon for isolert bruk. I tillegg til de nevnte argumentene tillegges det at det skal brukes i minst 18 av døgnets 24 timer og dermed er etterlevelsesgraden sannsynligvis liten. Det er ingen studier som i tilstrekkelig grad har vurdert hudproblemene som vil forventes å kunne oppstå. Det er heller ikke samfunnsøkonomisk forsvarlig å foreslå å innføre et nytt teknisk hjelpemiddel med så begrenset dokumentasjon og liten forventet etterlevelse. Kost-nytte vil her være et tilstrekkelig argument for ikke å anbefale det og dermed fjerne det fra retningslinjen.

- Det var interne inkonsistenser i utgangsrisikoestimatene for DVT og lungeemboli i AT9, samtidig som forfatterne av originalkapittelet erkjente at insidensen av DVT og lungeemboli har falt det siste tiåret takket være forbedrede kirurgiske teknikker og postoperativ pleie. Videre har tidligere studier på profylakse oftest inkludert screening av DVT og dermed rapportert både asymptomatiske og symptomatiske tilfeller. Asymptomatisk DVT anses ha liten klinisk relevans, dvs. at det ikke anses som et pasientviktig utfall. Vi har grunnet stor usikkerhet rundt validiteten i estimatene brukt i AT9 valgt å erstatte disse med data fra kontrollarmen (LMWH) i metaanalysene for nye perorale antikoagulantia (NOAC). Vi har samtidig innhentet insidensdata av DVT og lungeemboli for pasientgruppene totalprotese hofte, totalprotese kne og hoftebruddskirugi fra Nasjonalt pasientregister (NPR) i perioden 01.01.08-31.12.11. Disse risikoestimatene samsvarer godt med kontrollarmen i metaanalysene for NOAC.

- Bruk av acetylsalisylsyre som profylaktisk middel fra første postoperative dag er omdiskutert. Det har nylig kommet effektstudier som gir bedre dokumentasjon enn tidligere. Retningslinjepanelet planlegger å utforme en anbefaling spesifikt vedrørende dette temaet i løpet av de nærmeste månedene.

5.1 - Alle inngrep hos pasienter med MODERAT-HØY tromboserisiko (klikk på anbefalingen for risikofaktorer - under praktisk informasjon)

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler profylakse med lavmolekylært heparin, lavdosert direkte faktor Xa-hemmer (apixaban, rivaroksaban) eller dabigatran de første 10 postoperative dagene.

Høy risiko: Tidligere symptomgivende DVT/lungeemboli. Moderat risiko: Alder > 80 år eller multiple komorbiditeter. Risiko kan vurderes ved Charlson comorbidity index eller ASA-klasse.

Praktisk Info

Ved lever- eller nyreaffeksjon, lav kroppsvekt, alder over 75 år eller ved bruk av medikamenter med mulighet for kjent interaksjon med de nye antikoagulantia, anbefales det å dosejustere i henhold til medikamentets preparatomtale. Alternativt anbefales det å velge et annet medikament.

Risikofaktorer for tromboembolisme (VT):
I mangel av gode studier gir trolig følgende faktorer økt risiko:

- Tidligere VT (relativ risikoøkning 5,3)
- Alder på 80 år eller eldre (relativ risikoøkning 1,58)
- Høy grad av komorbiditet (minst 3 poeng på Charlson comorbidity index, se nederst. Relativ risikoøkning 1,73)

Ved økt blødningsrisiko, bl.a. nylig inntak av platehemmere (f.eks. acetylsalisylsyre) eller ved lavt trombocyttall, foreslår vi å ikke bruke tromboseprofylakse ut over platehemming.

Foreslått dosering (ved hoftefraktur bør det kun gis LMWH):

- S.c lavmolekylært heparin: enten dalteparin 5000 IE, enoxaparin 40 mg x 1 eller tinzaparin 4500 IE x 1. Start 12 timer pre- eller postoperativt
- Po apixaban 2,5 mg x 2. Start 12 timer postoperativt
- Po dabigatran første dose 110 mg, deretter 220 mg x 1. Start 1-4 timer postoperativt
- Po rivaroksaban 10 mg x 1, første dose 6-10 timer postoperativt

Charlson komorbiditetsindeks:

0 poeng = lav risiko. 1-2 poeng = moderat risiko. 3 poeng eller høyere = høy risiko

6 poeng	Metastasert solid tumor AIDS
3 poeng	Moderat-alvorlig leversykdom
2 poeng	Diabetes mellitus med endeorganskade Moderat-alvorlig nyresykdom Malign tumor Leukemi eller lymform Hemiplegi
1 poeng	Kronisk hjertesvikt Hjerte-/karsykdom: Tidligere hjerteinfarkt, perifer karsykdom, slag/TIA Kronisk lungesykdom Mild leversykdom Ulcus

	Diabetes mellitus uten komplikasjoner Bindevevssykdom Demens

ASA-klassifikasjonen

ASA1	Frisk pasient. Ingen organisk, fysiologisk, biokjemisk eller psykiatrisk forstyrrelse. Den aktuelle lidelsen er lokalisert og gir ikke generelle systemforstyrrelser. Mindre enn 5 sigaretters røyking per dag. Alder under 80 år.
ASA2	Moderat organisk lidelse eller forstyrrelse som ikke forårsaker funksjonelle begrensninger, men som kan medføre spesielle forholdsregler eller anestesitekniske tiltak. Lidelsen(e) kan enten være forårsaket av den aktuelle sykdommen pasienten skal opereres for, eller av en annen patologisk prosess. Alder over 80 år og nyfødte under 3 måneder. Mer enn 5 sigaretters røyking per dag
ASA3	Alvorlig organisk sykdom eller forstyrrelse som gir definerte funksjonelle begrensninger.
ASA4	Livstruende organisk sykdom som ikke behøver å være relatert til den aktuelle kirurgiske lidelsen eller som ikke alltid bedres ved det kirurgiske inngrepet.
ASA5	Moribund pasient som ikke forventes å overleve 24 timer, med eller uten kirurgi.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Pasienter med en eller flere pasientspesifikke risikofaktorer for trombose har opptil 6 ganger økt risiko for venøs tromboemboli.
Per 1.000 pasienter som ikke mottar tromboseprofylakse forventes det i verste fall:
138 DVT og 69 lungeembolier i løpet av de første 5 postoperative ukene.
Med profylakse (LMWH/UFH) reduseres dette betraktelig til henholdsvis 61 og 30 per 1.000 pasienter.

Ca 2/3 av tilfeller med DVT og LE forekommer i løpet av de første to ukene.
Det forventes ingen påvirkning av tromboseprofylakse på fatale lungeembolier.
For absolutt risiko for større blødninger henvises det til respektive prosedyre.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Samlet sett moderat kvalitet på dokumentasjonen. Utgangsrisiko for tromboemboliske hendelser baseres på komplette data fra Nasjonalt Pasientregister (NPR) for årene 2008-11, der det er beregnet utgangsrisiko for høyrisikopasienter ved hjelp av data fra en dansk registerstudie. Den relative effekten av medikamentell profylakse er hentet fra en metaanalyse med mulighet for en viss grad av systematiske feil (risk of bias).

Verdier og preferanser

Ingen betydelig variasjon forventet

Gitt en betydelig økt risiko for tromboemboliske hendelser antas det at alle pasienter vil ønske motta kortvarig profylakse så sant det ikke foreligger kontraindikasjoner som eksempelvis samtidig økt blødningsrisiko.

Ressursbruk og andre hensyn

Apixaban, rivaroksaban og dabigatran har kun godkjent indikasjon og forhåndsgodkjent refusjon for elektiv hofte- og kneprotesekirurgi.

Begrunnelse

Det gis en sterk anbefaling i favør av kortvarig profylakse til pasienter med moderat til høy risiko for tromboemboliske (VT) hendelser gitt at behandlingen gir en betydelig risikoreduksjon for VT med kun en, til sammenligning, marginalt økt blødningsrisiko.

Vi har tatt utgangspunkt i data på hoftefrakturpasienter fra NPR ved beregning av risikoen for VT uten profylakse og anerkjenner at dette har resultert i en viss usikkerhet rundt de absolutte effektestimatene. Vi har i beregningen lagt til grunn at alle pasienter mottar langtidsprofylakse og deretter tatt høyde for relativ risikoøkning ved ulike pasientspesifikke faktorer. Alt i alt vil dette gi et mest mulig konservativt beregningsgrunnlag som dermed heller overestimerer, enn underestimerer, risikoen ved å ikke bruke tromboseprofylakse.

Vi tror det er viktig for insidensen av VT at pasientene mobiliseres tidligst mulig etter operasjonen, men dokumentasjonen er mangelfull på dette området.

Fra protesekirurgien har vi data som viser at tromboseprofylakse ikke påvirker insidensen av fatale lungeembolier. Det er dog vist en effekt på totalmortalitet for hoftebruddpasientene ved bruk av tromboseprofylakse. Vi er usikre på om det er den grunnleggende ortopediske tilstanden eller pasientens alder og komorbiditet som er årsak til den positive effekten av tromboseprofylakse på totalmortalitet. For mer informasjon henvises det til spesifikk anbefaling til hver enkelt prosedyre.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboseprofylakse ved hofte- eller kneprotese
Intervensjon: Nye perorale antikoagulantia
Komparator: LMWH

Sammendrag

Bibliografi: Gomez-Outes et al. Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee replacement: systematic review, meta-analysis, and indirect treatment comparisons. BMJ 2012;344:e3675

Større eller klinisk relevant blødning: Større blødning er definert som fatal blødning, blødning i et vitalorgan, blødning som krever reoperasjon eller blødning utenfor operasjonsområdet som resulterte i et Hb-fall på 2 g/dl eller mer eller transfusjon med 2 eller flere enheter SAG. Risikoen for større blødning er betydelig lavere enn "klinisk relevant blødning", og ligger rundt **7 per 1000 opererte pasienter** (Neumann et al. Oral Direct Factor Xa Inhibitors Versus Low-Molecular-Weight Heparin to Prevent Venous Thromboembolism in Patients Undergoing Total Hip or Knee Replacement. A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Intern Med. 2012;156:710-719).

Risiko med LMWH basert på kontrollarmen i de inkluderte studiene.
Kvalitet på dokumentasjonen: Nedgradert til moderat grunnet bruk av indirekte sammenligninger mellom de ulike perorale antikoagulantia.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** LMWH	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt**	**Konklusjon**

		Nye perorale antikoagulantia	(kvalitet på dokumentasjonen)	
DVT + lungeemboli (inntil 5 uker)	Relativ risiko 0.65 (CI 95% 0.43 - 0.99) Basert på data fra 36.149 pasienter i 16 studier. Oppfølgingstid inntil 5 uker	**8** per 1000 **5** per 1000 Forskjell: **3 færre** per 1000 (CI 95% 5 færre - 0 færre)	**Moderat** Indirekte data	
Større eller klinisk relevant blødning (inntil 5 uker)	Relativ risiko 1.06 (CI 95% 0.92 - 1.22) Basert på data fra 36.149 pasienter i 16 studier. Oppfølgingstid inntil 5 uker	**42** per 1000 **45** per 1000 Forskjell: **3 flere** per 1000 (CI 95% 3 færre - 9 flere)	**Moderat** Indirekte data	
Mortalitet	Relativ risiko 0.97 (CI 95% 0.52 - 1.79) Basert på data fra 36.149 pasienter i 16 studier. Oppfølgingstid inntil 5 uker	**1** per 1000 **1** per 1000 Forskjell: **0 færre** per 1000 (CI 95% 1 færre - 1 flere)	**Moderat** Indirekte data	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[28] Neumann et al. Oral direct Factor Xa inhibitors versus low-molecular-weight heparin to prevent venous thromboembolism in patients undergoing total hip or knee replacement: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2012 May 15;156(10):710-9.. Pubmed Tidsskrift

[160] Gomez-Outes et al. Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis. BMJ 2012;344:e3675. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboseprofylakse hos pasienter med høy risiko
Intervensjon: Heparin
Komparator: Ingen profylakse

Sammendrag

Bibliografi: Collins et al. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. N Engl J Med. 1988;318(18):1162-1173.
Pedersen et al. Venous Thromboembolism in Patients Having Knee Replacement and Receiving Thromboprophylaxis. A Danish Population-Based Follow-up Study. J Bone Joint Surg Am. 2011;93:1281-7.

Utgangsrisiko: For DVT og lungeemboli er risikoen uten profylakse basert på delvis indirekte data fra Nasjonalt Pasientregister (NPR) på alle pasienter med hoftefraktur i perioden 2008-2011 med totalt 27.805 patients. Disse insidenstallene er deretter justert for effekten av LMWH. Vi baserer således anbefalingen på et konservativt estimat da vi antar at alle pasienter mottar profylakse frem til 30 dager etter utskrivelse. Utgangsrisiko for høyrisikopasienter er tilslutt kalkulert ved å ta disse justerte NPR-datane og applisere estimater fra Pedersen et al som fant en relativ risikoøkning for venøs tromboemboli på 5.3 (95% KI 3.99-7.05) hos pasienter med tidligere venøs trombose. For øvrige pasientkategorier fant man relativ risikoøking på 1.58 (1.01-2.47) for pasienter > 80 år og RR 1.73 (1.24-2.41) hos pasienter med 3 eller flere poeng på Charlson komorbiditets-indeks.

Utgangsrisikoen for større blødninger baserer seg på indirekte data på en populasjon som har gjennomgått total hofte- eller kneplastikk: Neumann et al. Oral direct Factor Xa inhibitors versus low-molecular-weight heparin to prevent venous thromboembolism in patients undergoing total hip or knee replacement: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2012 May 15;156(10):710-9. Det er således mulig at den reelle absolutte insidensen av større blødninger ligger noe høyere enn det vi angir her.

Kvalitet på dokumentasjonen: For alle utfall, med unntak av mortalitet, er kvaliteten nedgradert til moderat da flere av studiene inkl. i Collins' meta-analyse ikke var blindet, og det var mangelfull beskrivelse av allokeringsprosedyrer. Det er observert en viss grad av heterogenitet (variable resultater) på tvers av studiene for effekten på ikke-fatal lungeemobli. De inkluderte studiene var på generell kirurgi, men effektestimatene for ortopediske pasienter endret ikke estimatet signifikant.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen profylakse — Heparin	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
DVT (5 uker)	Relativ risiko 0.44 (CI 95% 0.31 - 0.63) Basert på data fra 12.698 pasienter i 22 studier.	**138** per 1000 — **61** per 1000 Forskjell: **77 færre** per 1000 (CI 95% 95 færre - 51 færre)	**Moderat** Risiko for systematiske feil og indirekte data	
Ikke-fatal lungeemboli (5 uker)	Relativ risiko 0.44 (CI 95% 0.31 - 0.63) Basert på data fra 12.698 pasienter i 22 studier.	**69** per 1000 — **30** per 1000 Forskjell: **39 færre** per 1000 (CI 95% 48 færre - 28 færre)	**Moderat** Risiko for systematiske feil og indirekte data	
Større blødning (5 uker)	Relativ risiko 1.57 (CI 95% 1.32 - 1.87) Basert på data fra	**4** per 1000 — **6** per 1000	**Moderat**	

	12.929 pasienter i 44 studier.	Forskjell: **2 flere** per 1000 (CI 95% 1 flere - 3 flere)	Risiko for systematiske feil og indirekte data	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[26] Collins et al. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. N Engl J Med. 1988;318(18):1162-1173.. Pubmed Tidsskrift

[28] Neumann et al. Oral direct Factor Xa inhibitors versus low-molecular-weight heparin to prevent venous thromboembolism in patients undergoing total hip or knee replacement: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2012 May 15;156(10):710-9.. Pubmed Tidsskrift

[30] Pedersen et al. Venous Thromboembolism in Patients Having Knee Replacement and Receiving Thromboprophylaxis A Danish Population-Based Follow-up Study. J Bone Joint Surg Am. 2011;93:1281-7. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboseprofylakse hos pasienter med moderat risiko
Intervensjon: Heparin
Komparator: Ingen profylakse

Sammendrag

Bibliografi: Collins et al. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. N Engl J Med. 1988;318(18):1162-1173.
Pedersen et al. Venous Thromboembolism in Patients Having Knee Replacement and Receiving Thromboprophylaxis. A Danish Population-Based Follow-up Study. J Bone Joint Surg Am. 2011;93:1281-7.

Utgangsrisiko: For DVT og lungeemboli er risikoen uten profylakse basert på delvis indirekte data fra Nasjonalt Pasientregister (NPR) på alle pasienter med hoftefraktur i perioden 2008-2011 med totalt 27.805 patients. Disse insidenstallene er deretter justert for effekten av LMWH. Vi baserer således anbefalingen på et konservativt estimat da vi antar at alle pasienter mottar profylakse frem til 30 dager etter utskrivelse. Utgangsrisiko for høyrisikopasienter er tilslutt kalkulert ved å ta disse justerte NPR-datane og applisere estimater fra Pedersen et al som fant en relativ risikoøkning for venøs tromboemboli på 5.3 (95% KI 3.99-7.05) hos pasienter med tidligere venøs trombose. For øvrige pasientkategorier fant man relativ risikoøking på 1.58 (1.01-2.47) for pasienter > 80 år og RR 1.73 (1.24-2.41) hos pasienter med 3 eller flere poeng på Charlson komorbiditets-indeks.

Utgangsrisikoen for større blødninger baserer seg på indirekte data på en populasjon som har gjennomgått total hofte- eller kneplastikk: Neumann et al. Oral direct Factor Xa inhibitors versus low-molecular-weight heparin to prevent venous thromboembolism in patients undergoing total hip or knee replacement: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2012 May 15;156(10):710-9. Det er således mulig at den reelle absolutte insidensen av større blødninger ligger noe høyere enn det vi angir her.

Kvalitet på dokumentasjonen: For alle utfall, med unntak av mortalitet, er kvaliteten nedgradert til moderat da flere av studiene inkl. i Collins' meta-analyse ikke var blindet, og det var mangelfull beskrivelse av allokeringsprosedyrer. Det er observert en viss grad av heterogenitet (variable resultater) på tvers av studiene for effekten på ikke-fatal lungeemobli. De inkluderte studiene var på generell kirurgi, men effektestimatene for ortopediske pasienter endret ikke estimatet signifikant.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen profylakse — Heparin	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
DVT (5 uker)	Relativ risiko 0.44 (CI 95% 0.31 - 0.63) Basert på data fra 12.698 pasienter i 22 studier.	**45** per 1000 — **20** per 1000 Forskjell: **25 færre** per 1000 (CI 95% 31 færre - 17 færre)	**Moderat** Risiko for systematiske feil og indirekte data	
Ikke-fatal lungeemboli (5 uker)	Relativ risiko 0.44 (CI 95% 0.31 - 0.63) Basert på data fra 12.698 pasienter i 22 studier.	**22** per 1000 — **10** per 1000 Forskjell: **12 færre** per 1000 (CI 95% 15 færre - 8 færre)	**Moderat** Risiko for systematiske feil og indirekte data	
Større blødning (5 uker)	Relativ risiko 1.57 (CI 95% 1.32 - 1.87) Basert på data fra 12.929 pasienter i 44 studier.	**4** per 1000 — **6** per 1000 Forskjell: **2 flere** per 1000 (CI 95% 1 flere - 3 flere)	**Moderat** Risiko for systematiske feil og indirekte data	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[26] Collins et al. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. N Engl J Med. 1988;318(18):1162-1173.. Pubmed Tidsskrift

[28] Neumann et al. Oral direct Factor Xa inhibitors versus low-molecular-weight heparin to prevent venous thromboembolism in patients undergoing total hip or knee replacement: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2012 May 15;156(10):710-9.. Pubmed Tidsskrift

[30] Pedersen et al. Venous Thromboembolism in Patients Having Knee Replacement and Receiving Thromboprophylaxis A Danish Population-Based Follow-up Study. J Bone Joint Surg Am. 2011;93:1281-7. Pubmed Tidsskrift

Svak Anbefaling

Vi foreslår forlenget profylakse inntil 35 dager postoperativt.

Praktisk Info

Ved lever- eller nyreaffeksjon, lav kroppsvekt, alder over 75 år eller ved bruk av medikamenter med mulighet for kjent interaksjon med de nye antikoagulantia, anbefales det å dosejustere i henhold til medikamentets preparatomtale. Alternativt anbefales det å velge et annet medikament.

Risikofaktorer for tromboembolisme (VT):
I mangel av gode studier gir trolig følgende faktorer økt risiko:

- Tidligere VT (relativ risikoøkning 5,3)
- Alder på 80 år eller eldre (relativ risikoøkning 1,58)
- Høy grad av komorbiditet (minst 3 poeng på Charlson comorbidity index, se nederst. Relativ risikoøkning 1,73)

Ved økt blødningsrisiko, bl.a. nylig inntak av platehemmere (f.eks. acetylsalisylsyre) eller ved lavt trombocyttall, foreslår vi å ikke bruke tromboseprofylakse ut over platehemming.

Foreslått dosering (ved hoftefraktur bør det kun gis LMWH):

- S.c lavmolekylært heparin: enten dalteparin 5000 IE, enoxaparin 40 mg x 1 eller tinzaparin 4500 IE x 1. Start 12 timer pre- eller postoperativt
- Po apixaban 2,5 mg x 2. Start 12 timer postoperativt
- Po dabigatran første dose 110 mg, deretter 220 mg x 1. Start 1-4 timer postoperativt
- Po rivaroksaban 10 mg x 1, første dose 6-10 timer postoperativt

Charlson komorbiditetsindeks:

0 poeng = lav risiko. 1-2 poeng = moderat risiko. 3 poeng eller høyere = høy risiko

6 poeng	Metastasert solid tumor AIDS
3 poeng	Moderat-alvorlig leversykdom
2 poeng	Diabetes mellitus med endeorganskade Moderat-alvorlig nyresykdom Malign tumor Leukemi eller lymform Hemiplegi
1 poeng	Kronisk hjertesvikt Hjerte-/karsykdom: Tidligere hjerteinfarkt, perifer karsykdom, slag/TIA

	Kronisk lungesykdom Mild leversykdom Ulcus Diabetes mellitus uten komplikasjoner Bindevevssykdom Demens

ASA-klassifikasjonen

ASA1	Frisk pasient. Ingen organisk, fysiologisk, biokjemisk eller psykiatrisk forstyrrelse. Den aktuelle lidelsen er lokalisert og gir ikke generelle systemforstyrrelser. Mindre enn 5 sigaretters røyking per dag. Alder under 80 år.
ASA2	Moderat organisk lidelse eller forstyrrelse som ikke forårsaker funksjonelle begrensninger, men som kan medføre spesielle forholdsregler eller anestesitekniske tiltak. Lidelsen(e) kan enten være forårsaket av den aktuelle sykdommen pasienten skal opereres for, eller av en annen patologisk prosess. Alder over 80 år og nyfødte under 3 måneder. Mer enn 5 sigaretters røyking per dag
ASA3	Alvorlig organisk sykdom eller forstyrrelse som gir definerte funksjonelle begrensninger.
ASA4	Livstruende organisk sykdom som ikke behøver å være relatert til den aktuelle kirurgiske lidelsen eller som ikke alltid bedres ved det kirurgiske inngrepet.
ASA5	Moribund pasient som ikke forventes å overleve 24 timer, med eller uten kirurgi.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Pasienter med en eller flere pasientspesifikke risikofaktorer for trombose har opptil 6 ganger økt risiko for venøs tromboemboli.

Per 1.000 pasienter som ikke mottar tromboseprofylakse forventes det i verste fall:
138 DVT og 69 lungeembolier i løpet av de første 5 postoperative ukene.
Med profylakse (LMWH/UFH) reduseres dette betraktelig til henholdsvis 61 og 30 per 1.000 pasienter.

Ca 2/3 av tilfeller med DVT og LE forekommer i løpet av de første to ukene.

Det forventes ingen påvirkning av tromboseprofylakse på fatale lungeembolier.
For absolutt risiko for større blødninger henvises det til respektive prosedyre.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Samlet sett moderat kvalitet på dokumentasjonen. Utgangsrisiko for tromboemboliske hendelser baseres på komplette data fra Nasjonalt Pasientregister (NPR) for årene 2008-11, der det er beregnet utgangsrisiko for høyrisikopasienter ved hjelp av data fra en

dansk registerstudie. Den relative effekten av medikamentell profylakse er hentet fra en metaanalyse med mulighet for en viss grad av systematiske feil (risk of bias).

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Gitt en betydelig økt risiko for tromboemboliske hendelser antas det at tilnærmet alle pasienter vil ønske motta kortvarig profylakse så sant det ikke foreligger kontraindikasjoner som eksempelvis samtidig økt blødningsrisiko. Det forventes derimot at noen pasienter vil avslå forlenget profylakse pga behandlingsbyrden ved forlenget medisinering.

Ressursbruk og andre hensyn

Apixaban, rivaroksaban og dabigatran har kun godkjent indikasjon og forhåndsgodkjent refusjon for elektiv hofte- og kneprotesekirurgi.

Begrunnelse

Det gis en svak anbefaling i favør av forlenget profylakse til pasienter med moderat til høy risiko for tromboemboliske (VT) hendelser da behandlingen gir en moderat risikoreduksjon for VT med kun en, til sammenligning, marginalt økt blødningsrisiko. Gitt at det er en svak anbefaling rådes klinikere til å vurdere pasientspesifikke faktorer (f.eks. grad av mobilisering og blødningsrisiko) samt pasientens preferanser når anbefalingen benyttes i klinisk praksis.

Vi har tatt utgangspunkt i data på hoftefrakturpasienter fra NPR ved beregning av risikoen for VT uten profylakse og anerkjenner at dette har resultert i en viss usikkerhet rundt de absolutte effektestimatene. Vi har i beregningen lagt til grunn at alle pasienter mottar langtidsprofylakse og deretter tatt høyde for relativ risikoøkning ved ulike pasientspesifikke faktorer. Alt i alt vil dette gi et mest mulig konservativt beregningsgrunnlag som dermed heller overestimerer, enn underestimerer, risikoen ved å ikke bruke tromboseprofylakse.

Vi tror det er viktig for insidensen av VT at pasientene mobiliseres tidligst mulig etter operasjonen, men dokumentasjonen er mangelfull på dette området.

Fra protesekirurgien har vi data som viser at tromboseprofylakse ikke påvirker insidensen av fatale lungeembolier. Det er dog vist en effekt på totalmortalitet for hoftebruddpasientene ved bruk av tromboseprofylakse. Vi er usikre på om det er den grunnleggende ortopediske tilstanden eller pasientens alder og komorbiditet som er årsak til den positive effekten av tromboseprofylakse på totalmortalitet. For mer informasjon henvises det til spesifikk anbefaling til hver enkelt prosedyre.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboseprofylakse hos pasienter med høy risiko
Intervensjon: Heparin
Komparator: Ingen profylakse

Sammendrag

Bibliografi: Collins et al. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. N Engl J Med. 1988;318(18):1162-1173.
Pedersen et al. Venous Thromboembolism in Patients Having Knee Replacement and Receiving Thromboprophylaxis. A Danish Population-Based Follow-up Study. J Bone Joint Surg Am. 2011;93:1281-7.

Utgangsrisiko: For DVT og lungeemboli er risikoen uten profylakse basert på delvis indirekte data fra Nasjonalt Pasientregister (NPR) på alle pasienter med hoftefraktur i perioden 2008-2011 med totalt 27.805 patients. Disse insidenstallene er deretter justert for effekten av LMWH. Vi baserer således anbefalingen på et konservativt estimat da vi antar at alle pasienter mottar profylakse frem til 30 dager etter utskrivelse. Utgangsrisiko for høyrisikopasienter er tilslutt kalkulert ved å ta disse justerte NPR-datane og applisere estimater fra Pedersen et al som fant en relativ risikoøkning for venøs tromboemboli på 5.3 (95% KI 3.99-7.05) hos pasienter med tidligere venøs trombose. For øvrige pasientkategorier fant man relativ risikoøking på 1.58 (1.01-2.47) for pasienter > 80 år og RR 1.73 (1.24-2.41) hos pasienter med 3 eller flere poeng på Charlson komorbiditets-indeks.

Utgangsrisikoen for større blødninger baserer seg på indirekte data på en populasjon som har gjennomgått total hofte- eller kneplastikk: Neumann et al. Oral direct Factor Xa inhibitors versus low-molecular-weight heparin to prevent venous thromboembolism in patients undergoing total hip or knee replacement: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2012 May 15;156(10):710-9. Det er således mulig at den reelle absolutte insidensen av større blødninger ligger noe høyere enn det vi angir her.

Kvalitet på dokumentasjonen: For alle utfall, med unntak av mortalitet, er kvaliteten nedgradert til moderat da flere av studiene inkl. i Collins' meta-analyse ikke var blindet, og det var mangelfull beskrivelse av allokeringsprosedyrer. Det er observert en viss grad av heterogenitet (variable resultater) på tvers av studiene for effekten på ikke-fatal lungeemobli. De inkluderte studiene var på generell kirurgi, men effektestimatene for ortopediske pasienter endret ikke estimatet signifikant.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen profylakse — Heparin	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
DVT (5 uker)	Relativ risiko 0.44 (CI 95% 0.31 - 0.63) Basert på data fra 12.698 pasienter i 22 studier.	**138** per 1000 — **61** per 1000 Forskjell: **77 færre** per 1000 (CI 95% 95 færre - 51 færre)	**Moderat** Risiko for systematiske feil og indirekte data	
Ikke-fatal lungeemboli (5 uker)	Relativ risiko 0.44 (CI 95% 0.31 - 0.63) Basert på data fra 12.698 pasienter i 22 studier.	**69** per 1000 — **30** per 1000 Forskjell: **39 færre** per 1000 (CI 95% 48 færre - 28 færre)	**Moderat** Risiko for systematiske feil og indirekte data	
Større blødning (5 uker)	Relativ risiko 1.57 (CI 95% 1.32 - 1.87) Basert på data fra 12.929 pasienter i 44 studier.	**4** per 1000 — **6** per 1000 Forskjell: **2 flere** per 1000 (CI 95% 1 flere - 3 flere)	**Moderat** Risiko for systematiske feil og indirekte data	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[26] Collins et al. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. N Engl J Med. 1988;318(18):1162-1173.. Pubmed Tidsskrift

[28] Neumann et al. Oral direct Factor Xa inhibitors versus low-molecular-weight heparin to prevent venous thromboembolism in patients undergoing total hip or knee replacement: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2012 May 15;156(10):710-9.. Pubmed Tidsskrift

[30] Pedersen et al. Venous Thromboembolism in Patients Having Knee Replacement and Receiving Thromboprophylaxis A Danish Population-Based Follow-up Study. J Bone Joint Surg Am. 2011;93:1281-7. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon:	Tromboseprofylakse hos pasienter med moderat risiko
Intervensjon:	Heparin
Komparator:	Ingen profylakse

Sammendrag

Bibliografi: Collins et al. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. N Engl J Med. 1988;318(18):1162-1173.
Pedersen et al. Venous Thromboembolism in Patients Having Knee Replacement and Receiving Thromboprophylaxis. A Danish Population-Based Follow-up Study. J Bone Joint Surg Am. 2011;93:1281-7.

Utgangsrisiko: For DVT og lungeemboli er risikoen uten profylakse basert på delvis indirekte data fra Nasjonalt Pasientregister (NPR) på alle pasienter med hoftefraktur i perioden 2008-2011 med totalt 27.805 patients. Disse insidenstallene er deretter justert for effekten av LMWH. Vi baserer således anbefalingen på et konservativt estimat da vi antar at alle pasienter mottar profylakse frem til 30 dager etter utskrivelse. Utgangsrisiko for høyrisikopasienter er tilslutt kalkulert ved å ta disse justerte NPR-datane og applisere estimater fra Pedersen et al som fant en relativ risikoøkning for venøs tromboemboli på 5.3 (95% KI 3.99-7.05) hos pasienter med tidligere venøs trombose. For øvrige pasientkategorier fant man relativ risikoøking på 1.58 (1.01-2.47) for pasienter > 80 år og RR 1.73 (1.24-2.41) hos pasienter med 3 eller flere poeng på Charlson komorbiditets-indeks.

Utgangsrisikoen for større blødninger baserer seg på indirekte data på en populasjon som har gjennomgått total hofte- eller kneplastikk: Neumann et al. Oral direct Factor Xa inhibitors versus low-molecular-weight heparin to prevent venous thromboembolism in patients undergoing total hip or knee replacement: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2012 May 15;156(10):710-9. Det er således mulig at den reelle absolutte insidensen av større blødninger ligger noe høyere enn det vi angir her.

Kvalitet på dokumentasjonen: For alle utfall, med unntak av mortalitet, er kvaliteten nedgradert til moderat da flere av studiene inkl. i Collins' meta-analyse ikke var blindet, og det var mangelfull beskrivelse av allokeringsprosedyrer. Det er observert en viss grad av heterogenitet (variable resultater) på tvers av studiene for effekten på ikke-fatal lungeemobli. De inkluderte studiene var på generell kirurgi, men effektestimatene for ortopediske pasienter endret ikke estimatet signifikant.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen profylakse — Heparin	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
DVT (5 uker)	Relativ risiko 0.44 (CI 95% 0.31 - 0.63) Basert på data fra 12.698 pasienter i 22 studier.	**45** per 1000 — **20** per 1000 Forskjell: **25 færre** per 1000 (CI 95% 31 færre - 17 færre)	**Moderat** Risiko for systematiske feil og indirekte data	
Ikke-fatal lungeemboli (5 uker)	Relativ risiko 0.44 (CI 95% 0.31 - 0.63) Basert på data fra 12.698 pasienter i 22 studier.	**22** per 1000 — **10** per 1000 Forskjell: **12 færre** per 1000 (CI 95% 15 færre - 8 færre)	**Moderat** Risiko for systematiske feil og indirekte data	
Større blødning (5 uker)	Relativ risiko 1.57 (CI 95% 1.32 - 1.87) Basert på data fra 12.929 pasienter i 44 studier.	**4** per 1000 — **6** per 1000 Forskjell: **2 flere** per 1000 (CI 95% 1 flere - 3 flere)	**Moderat** Risiko for systematiske feil og indirekte data	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[26] Collins et al. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. N Engl J Med. 1988;318(18):1162-1173.. Pubmed Tidsskrift

[28] Neumann et al. Oral direct Factor Xa inhibitors versus low-molecular-weight heparin to prevent venous thromboembolism in patients undergoing total hip or knee replacement: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2012 May 15;156(10):710-9.. Pubmed Tidsskrift

[30] Pedersen et al. Venous Thromboembolism in Patients Having Knee Replacement and Receiving Thromboprophylaxis A Danish Population-Based Follow-up Study. J Bone Joint Surg Am. 2011;93:1281-7. Pubmed Tidsskrift

5.2 - Større hofte- og knekirurgi: Pasienter med LAV tromboserisiko

Totalprotese i hofte eller kne

Svak Anbefaling

Vi foreslår profylakse med lavmolekylært heparin, lavdosert direkte faktor Xa-hemmer (apixaban, rivaroksaban) eller dabigatran de første 10 postoperative dagene.

Vi foreslår at profylakse ikke forlenges utover dette.

Praktisk Info

Ved lever- eller nyreaffeksjon, lav kroppsvekt, alder over 75 år eller ved bruk av medikamenter med mulighet for kjent interaksjon med de nye antikoagulantia, anbefales det å dosejustere i henhold til medikamentets preparatomtale. Alternativt anbefales det å velge et annet medikament.

Risikofaktorer for tromboembolisme (VT):
I mangel av gode studier gir trolig følgende faktorer økt risiko:

- Tidligere VT (relativ risikoøkning 5,3)
- Alder på 80 år eller eldre (relativ risikoøkning 1,58)
- Høy grad av komorbiditet (minst 3 poeng på Charlson comorbidity index, se nederst. Relativ risikoøkning 1,73)

Ved økt blødningsrisiko, bl.a. nylig inntak av platehemmere (f.eks. acetylsalisylsyre) eller ved lavt trombocyttall, foreslår vi å ikke bruke tromboseprofylakse ut over platehemming.

Foreslått dosering (ved hoftefraktur bør det kun gis LMWH):

- S.c lavmolekylært heparin: enten dalteparin 5000 IE, enoxaparin 40 mg x 1 eller tinzaparin 4500 IE x 1. Start 12 timer pre- eller postoperativt
- Po apixaban 2,5 mg x 2. Start 12 timer postoperativt
- Po dabigatran første dose 110 mg, deretter 220 mg x 1. Start 1-4 timer postoperativt
- Po rivaroksaban 10 mg x 1, første dose 6-10 timer postoperativt

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Tromboserisiko uten profylakse per 1.000 pasienter de første 5 postoperative ukene:

13 symptomgivende DVT'er + 6 lungeembolier (LE).
Med bruk av tromboseprofylakse reduseres dette til 6 symptogivende DVT'er og 3 lungeembolier.

Ca 2/3 av tilfeller med DVT og LE forekommer i løpet av de første to ukene.

Med 30 dagers bruk av tromboseprofylakse øker antall større blødninger med 2 per 1000 pasienter (fra 4 til 6/1000), men det er ikke vist økt antall reoperasjoner pga blødning.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Samlet sett moderat kvalitet på dokumentasjonen. Utgangsrisiko for tromboemboliske hendelser baseres på samlede data fra kontrollarmene i de seneste studiene på nye perorale antikoagulantia versus LMWH. Den relative effekten av medikamentell profylakse er hentet fra tre metaanalyser og en kohortestudie med mulighet for en viss grad av systematiske feil (risk of bias).

Kvaliteten på dokumentasjonen er i tillegg nedgradert for bruk av indirekte data da de inkluderte studiene vurderte gastrokirurgiske pasienter.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Vi tror at de fleste pasienter vil velge kortvarig profylakse selv om den absolutte reduksjonen av tromboembolisme er moderat, gitt at risikoen ved profylakse anses å være relativt beskjeden. Vi tror dog de fleste pasienter vil velge å avstå fra profylakse i opptil 30 dager da det kun er en marginal tilleggseffekt.

Ressursbruk og andre hensyn

Ingen vesentlige problemer med anbefalt alternativ

Kostnadseffektiviteten er usikker. Kost-nytte analyser gjennomføres nå med spørsmål om profylakse er kostnadseffektivt. Resultatene kan påvirke de endelige anbefalingene.

Begrunnelse

Historiske data har vist en betydelig høyere utgangsrisiko for postoperative tromboemboliske (VT) hendelser enn det NPR-data gir holdepunkt for. Nyere operasjonsteknikker og forsert rehabilitering med tidlig mobilisering har ført til kraftig fallende insidenstall for tromboemboli. Videre har profylaksestudier oftest vært utført med screening av DVT, og derved rapportert både ikke-symptomgivende og symptomgivende tromboser. Ikke-symptomgivende tromboser har sannsynligvis ingen klinisk betydning, dvs. at de anses ikke være behandlingskrevende.

Vi har beregnet risikoen for VT basert på kontrollarmen i en metaanalyse av opptil 21 studier på LMWH versus nye perorale antikoagulantia (NOAC). Det er i beregningen lagt til grunn at alle pasienter mottar langtidsprofylakse i opptil 5 uker, hvilket ikke er tilfellet da en viss andel pasienter mottok profylakse betydelig kortere. Vi har parallelt innhentet data fra Norsk Pasientregister for perioden 2008-11, hvis data samsvarer svært godt med insidensen observert i de siste årenes randomiserte studier. Vi har utgått fra et mest mulig konservativt beregningsgrunnlag som dermed heller overestimerer, enn underestimerer, risikoen ved å ikke bruke tromboseprofylakse.

Vi tror at det er viktig at pasientene mobiliseres tidligst mulig etter operasjonen, men dokumentasjonen er foreløpig begrenset på dette området.

Det har vært rettet innvendinger mot de nye perorale antikoagulantia da manglende antidot kan gi økt risiko for å måtte utsette en eventuell hastende reoperasjon, noe som øker infeksjonsrisikoen. Dette er ikke et hyppig problem da det forventes mindre enn en reoperasjon som følge av blødning per 1.000 pasienter som mottar profylakse. Manglende langtidsdata er en annen innvending mot disse medikamentene, men det er lite sannsynlig at det vil avdekkes noe alvorlig, da det kun er en kort tid medikamentene skal inntas.

Retningslinjedeltagerne har vurdert at en insidens på inntil ti symptomgivende DVT'er og ti lungeembolier per 1.000 pasienter ikke bør medføre en anbefaling om tromboseprofylakse til samtlige hofteprotesepasienter. Vi har derfor valgt å gi en svak anbefaling da vi mener at det må være opp til ortopeden i samråd med pasienten å vurdere om den enkelte pasient skal motta profylakse eller ikke. Vi foreslår å ikke gi utvidet profylakse da dette kun gir en minimal ytterligere risikoreduksjon. Ortopeder kan vurdere forlenget tromboseprofylakse hos utvalgte pasienter med økt risiko for DVT/LE og dermed forventet større nytte av behandlingen.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboseprofylakse ved hofte- og kneprotese

Intervensjon: Heparin

Komparator: Ingen profylakse

Sammendrag

Bibliografi: Collins et al. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. N Engl J Med. 1988;318(18):1162-1173.
Lederle et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis in Hospitalized Medical Patients and Those With Stroke: A Background Review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. Annals of Internal Medicine. 2011;155:602-615.

Utgangsrisiko: For mortalitet er data hentet fra: Poultsides et al. Meta-analysis of cause of death following total joint replacement using different thromboprophylaxis regimens. J Bone Joint Surg Br. 2012;94-B:113–21. I de inkl. studiene var det kun to dødsfall 0-42 dager postoperativt, begge av ukjent årsak. Studien viste ingen effekt av tromboseprofylakse på verken totalmortalitet eller fatal lungeemboli.
For DVT/lungeemboli og blødning er estimater hentet fra: Neumann et al. Oral direct Factor Xa inhibitors versus low-molecular-weight heparin to prevent venous thromboembolism in patients undergoing total hip or knee replacement: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2012 May 15;156(10):710-9. Vi har basert estimater for risikoen uten profylakse på LMWH-armen i de inkluderte studiene og justert disse for effekten av LMWH.

Kvalitet på dokumentasjonen: Av de inkl. studier i oversikten til Collins et al var flere studier ikke blindet og allokeringsprosedyre var ikke fullgodt beskrevet.
Det var en viss grad av heterogenitet (variasjon i resultater) på tvers av studiene for effekt på utfallet ikke-fatal lungeemboli, men denne er ikke signifikant. Populasjonen gjennomgikk generell kirurgi. Vi tror derimoet at den relative effekten er lik for ortopediske pasienter, hvilket støttes av funn i Collins utvidede metaanalyse.
Relativ effekt på symptomatisk DVT antas være den samme som på ikke-fatal lungeemboli.

Mortalitet: Da meta-analysen til Poultsides et al ikke inkluderte nok pasienter til å vise effekt av tromboseprofylakse på mortalitet er den relative effekten av profylakse på utfallet mortalitet basert på indirekte data fra en nylig publisert større meta-analyse på indremedisinske pasienter (Lederle et al).

Sårkomplikasjoner, inkl. infeksjoner: Jameson et al fant at av totalt 85.642 pasienter med hofteproteste som ble registrert i National Joint Registry for England and Wales, måtte 312 (0.36%) re-opereres pga sårkomplikasjoner.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen profylakse — Heparin	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Fatal lungeemboli (5 uker)	Relativ risiko 1.01 (CI 95% 0.68 - 1.48) Basert på data fra 9,252 pasienter i 10 studier.	**1** per 1000 — **0** per 1000 Forskjell: **0 flere** per 1000 (CI 95% 0 færre - 0 flere)	**Moderat** Upresise estimater og indirekte data	
DVT (5 uker)	Relativ risiko 0.44 (CI 95% 0.31 - 0.63) Basert på data fra 12.698 pasienter i 22 studier.	**13** per 1000 — **6** per 1000 Forskjell: **7 færre** per 1000	**Moderat** Risiko for systematiske feil og indirekte data	

		(CI 95% 9 færre - 5 færre)		
Ikke-fatal lungeemboli (5 uker)	Relativ risiko 0.44 (CI 95% 0.31 - 0.63) Basert på data fra 12.698 pasienter i 22 studier.	**6** per 1000 **3** per 1000 Forskjell: **3 færre** per 1000 (CI 95% 4 færre - 2 færre)	**Moderat** Risiko for systematiske feil og indirekte data	
Større blødning (5 uker)	Relativ risiko 1.57 (CI 95% 1.32 - 1.87) Basert på data fra 12.929 pasienter i 44 studier.	**4** per 1000 **6** per 1000 Forskjell: **2 flere** per 1000 (CI 95% 1 flere - 3 flere)	**Moderat** Risiko for systematiske feil og indirekte data	
Blødning som krever reoperasjon (5 uker)	Relativ risiko 1.57 (CI 95% 1.32 - 1.87) Basert på data fra 12.929 pasienter i 44 studier.	**0** per 1000 **0** per 1000 Forskjell: **0 flere** per 1000 (CI 95% 0 færre - 0 færre)	**Moderat** Risiko for systematiske feil og delvis indirekte data	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[27] Lederle et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis in Hospitalized Medical Patients and Those With Stroke: A Background Review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. Annals of Internal Medicine. 2011;155:602-615.. Pubmed Tidsskrift

[28] Neumann et al. Oral direct Factor Xa inhibitors versus low-molecular-weight heparin to prevent venous thromboembolism in patients undergoing total hip or knee replacement: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2012 May 15;156(10):710-9.. Pubmed Tidsskrift

[159] Poultsides LA et al. Meta-analysis of cause of death following total joint replacement using different thromboprophylaxis regimens. J Bone Joint Surg Br. 2012 Jan;94(1):113-21. . Pubmed Tidsskrift

[246] Collins et al. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. N Engl J Med. 1988;318(18):1162-1173.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboseprofylakse ved hofte- eller kneprotese

Intervensjon: Nye perorale antikoagulantia
Komparator: LMWH

Sammendrag

Bibliografi: Gomez-Outes et al. Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee replacement: systematic review, meta-analysis, and indirect treatment comparisons. BMJ 2012;344:e3675

Større eller klinisk relevant blødning: Større blødning er definert som fatal blødning, blødning i et vitalorgan, blødning som krever reoperasjon eller blødning utenfor operasjonsområdet som resulterte i et Hb-fall på 2 g/dl eller mer eller transfusjon med 2 eller flere enheter SAG. Risikoen for større blødning er betydelig lavere enn "klinisk relevant blødning", og ligger rundt **7 per 1000 opererte pasienter** (Neumann et al. Oral Direct Factor Xa Inhibitors Versus Low-Molecular-Weight Heparin to Prevent Venous Thromboembolism in Patients Undergoing Total Hip or Knee Replacement. A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Intern Med. 2012;156:710-719).

Risiko med LMWH basert på kontrollarmen i de inkluderte studiene.
Kvalitet på dokumentasjonen: Nedgradert til moderat grunnet bruk av indirekte sammenligninger mellom de ulike perorale antikoagulantia.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** LMWH	 Nye perorale antikoagulantia	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
DVT + lungeemboli (inntil 5 uker)	Relativ risiko 0.65 (CI 95% 0.43 - 0.99) Basert på data fra 36.149 pasienter i 16 studier. Oppfølgingstid inntil 5 uker	**8** per 1000	**5** per 1000 Forskjell: **3 færre** per 1000 (CI 95% 5 færre - 0 færre)	**Moderat** Indirekte data	
Større eller klinisk relevant blødning (inntil 5 uker)	Relativ risiko 1.06 (CI 95% 0.92 - 1.22) Basert på data fra 36.149 pasienter i 16 studier. Oppfølgingstid inntil 5 uker	**42** per 1000	**45** per 1000 Forskjell: **3 flere** per 1000 (CI 95% 3 færre - 9 flere)	**Moderat** Indirekte data	
Mortalitet	Relativ risiko 0.97 (CI 95% 0.52 - 1.79) Basert på data fra 36.149 pasienter i 16 studier. Oppfølgingstid inntil 5 uker	**1** per 1000	**1** per 1000 Forskjell: **0 færre** per 1000 (CI 95% 1 færre - 1 flere)	**Moderat** Indirekte data	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[28] Neumann et al. Oral direct Factor Xa inhibitors versus low-molecular-weight heparin to prevent venous thromboembolism in patients undergoing total hip or knee replacement: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2012 May 15;156(10):710-9.. Pubmed Tidsskrift

[160] Gomez-Outes et al. Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis. BMJ 2012;344:e3675. Pubmed Tidsskrift

Fast-track generell leddprotesekirurgi

Svak Anbefaling

Vi foreslår å bruke lavmolekylært heparin fram til utskrivelse (1-4 dager).

Vi foreslår at profylakse ikke forlenges utover dette.

Praktisk Info

Ved økt blødningsrisiko, bl.a. nylig inntak av platehemmere (f.eks. acetylsalisylsyre) og lavt trombocyttall, foreslår vi å ikke bruke tromboseprofylakse.

Foreslått dosering av s.c. lavmolekylært heparin: dalteparin 5000 IE, enoxaparin 40 mg x 1 eller tinzaparin 4500 IE x 1, 6-8 timer postoperativt.

Denne anbefalingen baserer seg på fast track-protokollen slik den er beskrevet i Husted et al. 2010 med en modifikasjon av oppstarttidspunkt.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

1-4 dagers profylakse med lavmolekylært heparin halverer antall DVT fra 10 til 5/1000 pasienter og reduserer antall lungeembolier fra 9 til 3/1000 i løpet av de 30 første postoperative dagene. I de neste 60 postoperative dagene forventes ytterligere én symptomgivende DVT.

Det foreligger ikke data på antall større blødninger ved fast-trackkirurgi.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Moderat kvalitet på dokumentasjonen. De relative effektene av heparin er derivert fra en meta-analyse av studier på gastrokirurgiske pasienter, med risiko for systematiske feil. Risiko for DVT og lungeemboli uten profylakse (absolutte estimater) baseres på én større dansk kohortestudie av høy kvalitet med fullverdig overføringsverdi til norske forhold.

Verdier og preferanser

Ingen betydelig variasjon forventet

Vi tror at de fleste pasienter vil velge medikamentell profylakse selv om den absolutte reduksjonen av tromboemboliske hendelser er moderat. Dette siden risikoen og byrden ved en kortvarig profylakse anses å være relativt beskjeden.

Ressursbruk og andre hensyn

Ingen vesentlige problemer med anbefalt alternativ

Ingen økte ressurskrav.

Begrunnelse

Vi tror at de fleste pasienter vil verdsette den absolutte reduksjonen i venøse tromboemboliske episoder nok til at det veier opp ulempen med en forbigående medikamentell behandling. Ved en kortvarig medikamentell behandling med en noe forsinket oppstart vil man ventelig i tillegg redusere risikoen for siving fra såret, blødninger og dype infeksjoner. Da den aktuelle studien kun har sett på bruk av lavmolekylært heparin, har vi ikke inkludert lavdosert direkte faktor Xa-hemmer (apixaban, rivaroksaban) eller dabigatran.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboseprofylakse ved fast-track kirurgi
Intervensjon: Heparin
Komparator: Ingen profylakse

Sammendrag

Bibliography: Collins et al. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. N Engl J Med. 1988, 318 (18) :1162-1173.

Utgangsrisiko for mortalitet, DVT and LE: Husted et al. Low risk of thromboembolic complications after fast-track hip and knee arthroplasty. Acta Orthop. 2010;81(5):599-605.
Utgangsrisiko for blødninger: Neumann et al. Oral direct Factor Xa inhibitors versus low-molecular-weight heparin to prevent venous thromboembolism in patients undergoing total hip or knee replacement: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2012 May 15;156(10):710-9.

Kvalitet på dokumentasjonen: For alle utfall med unntak av mortalitet har vi nedgradert kvaliteten på dokumentasjonen til moderat. Dette da flere studier inkludert i Collins' meta-analyse ikke var blindet, ikke beskrev hvilken allokeringsprosedyre de hadde benyttet seg av og det var en viss grad av heterogenitet (variable resultater) på tvers av de individuelle studiene på den relative effekten på ikke-fatal lungeeemboli.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen profylakse — Heparin	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
DVT 30 dager etter utskrivelse	Relativ risiko 0.44 (CI 95% 0.31 - 0.63) Basert på data fra 12.698 pasienter i 22 studier.	**10** per 1000 — **4** per 1000 Forskjell: **6 færre** per 1000	**Moderat** Risiko for systematiske feil og indirekte data	

		(CI 95% 7 færre - 4 færre)		
Fatal lungeemboli 30 dager etter utskrivelse	Relativ risiko 1.01 (CI 95% 0.68 - 1.48) Basert på data fra 13.452 pasienter i 30 studier.	**1** per 1000 **0** per 1000 Forskjell: **0 færre** per 1000 (CI 95% 0 færre - 0 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Ikke-fatal lungeemboli 30 dager etter utskrivelse	Relativ risiko 0.44 (CI 95% 0.31 - 0.63) Basert på data fra 12.698 pasienter i 22 studier.	**7** per 1000 **3** per 1000 Forskjell: **4 færre** per 1000 (CI 95% 5 færre - 3 færre)	**Moderat** Risiko for systematiske feil og indirekte data	
Større blødning 30 dager etter utskrivelse	Relativ risiko 1.57 (CI 95% 1.32 - 1.87) Basert på data fra 12.929 pasienter i 44 studier.	**5** per 1000 **8** per 1000 Forskjell: **3 flere** per 1000 (CI 95% 2 flere - 4 flere)	**Moderat** Risiko for systematiske feil og indirekte data	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[28] Neumann et al. Oral direct Factor Xa inhibitors versus low-molecular-weight heparin to prevent venous thromboembolism in patients undergoing total hip or knee replacement: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2012 May 15;156(10):710-9.. Pubmed Tidsskrift

[161] Husted et al. Low risk of thromboembolic complications after fast-track hip and knee arthroplasty. Acta Orthop. 2010;81(5):599-605.. Pubmed Tidsskrift

[246] Collins et al. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. N Engl J Med. 1988;318(18):1162-1173.. Pubmed Tidsskrift

Fraktur i proksimale femur operert med protese eller osteosyntese

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler lavmolekylært heparin de første 10 postoperative dagene.

Praktisk Info

Risikofaktorer for tromboembolisme (VT): I mangel av gode studier gir trolig følgende faktorer økt risiko:

- Tidligere VT
- Alder på 80 år eller eldre
- Høy grad av komorbiditet (minst 3 poeng på Charlson comorbidity index)
- Kardiovaskulær sykdom

Ved økt blødningsrisiko, bl.a. nylig inntak av platehemmer (f.eks. acetylsalisylsyre) og lavt trombocyttall, foreslår vi å ikke bruke tromboseprofylakse.

Foreslått dosering: s.c dalteparin 5000 IE x 1, enoxaparin 40 mg x 1, tinzaparin 4500 IE x 1, 12 timer pre- eller postoperativt.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Tromboserisiko uten profylakse per 1000 pasienter de første 5 postoperative ukene:

26 symptomgivende DVT'er og 13 lungeembolier (LE).
Ved bruk av tromboseprofylakse reduseres insidensen til 11 DVT'er og 6 lungeembolier per 1000 pasienter behandlet.

Ca 2/3 av tilfeller av DVT + LE forekommer i løpet av de første to ukene.

Det forventes ingen effekt av tromboseprofylakse på fatale lungeembolier. Totalmortalitet reduseres fra 34 til 28/1000 pasienter under innleggelsen og det observeres ytterligere 11 færre dødsfall i de neste 30 dagene.

Med profylakse øker antall transfusjonskrevende blødninger fra 24 til 38/1000 pasienter over 35 dager.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Moderat kvalitet på dokumentasjonen. Anbefalingen baseres på komplette nasjonale data fra NPR for årene 2008-11, en metaanalyse og en kohortestudie.

Verdier og preferanser

Ingen betydelig variasjon forventet

Vi tror nær sagt alle pasienter vil velge medikamentell behandling selv om den absolutte reduksjonen av tromboemboliske hendelser er moderat, gitt sannsynlig effekt på dødelighet og at risikoen ved medikamentell profylakse anses å være relativt beskjeden.

Ressursbruk og andre hensyn

Ingen vesentlige problemer med anbefalt alternativ

Ingen økte ressurskrav.

Begrunnelse

Vi tror det er viktig at pasientene mobiliseres tidligst mulig etter operasjonen, men dokumentasjonen er mangelfull på dette området.

Ved beregning av utgangsrisiko fra de norske NPR-dataene er det lagt til grunn at alle pasienter mottar langtidsprofylakse. Vi vet at dette er galt, men vi vet ikke hvilke pasienter som mottar hvilken profylakse, over hvilket tidsrom, eller hvem av dem som erfarer komplikasjoner. Vi har derfor lagt til grunn et mest mulig konservativt beregningsgrunnlag som dermed heller overestimerer, enn underestimerer, risikoen ved å ikke bruke tromboseprofylakse.

Fra protesekirurgien har vi data som viser at tromboseprofylakse ikke påvirker insidensen av fatale lungeembolier. Det er dog vist en effekt på totalmortalitet for hoftebruddpasientene ved bruk av tromboseprofylakse. En kohortestudie har på den annen side vist en tredobling av 30-dagersmortalitet ved dyp infeksjon. Vi er usikre på om det er den grunnleggende ortopediske tilstanden eller pasientens alder og komorbiditet som er årsak til den positive effekten av tromboseprofylakse. Dette er bakgrunnen for en svak anbefaling for langtidsprofylakse, og avgjørelsen vedrørende forlenget profylakse eller ikke må bli en avveining gjort i samråd med pasienten.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboseprofylakse ved hoftefraktur
Intervensjon: Heparin
Komparator: Ingen profylakse

Sammendrag

Bibliografi: Collins et al. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. N Engl J Med. 1988;318(18):1162-1173.

Utgangsrisiko: For mortalitet, DVT og lungeemboli er data på utgangsrisiko hentet fra Nasjonalt Pasientregister (NPR) for perioden 2008-2011 med totalt 27.805 patients. Insidenstallene er justert for effekten av LMWH, som medfører at vi har lagt til grunn et konservativt estimat der vi antar at alle pasienter mottar profylakse frem til 30 dager etter utskrivelse. Dette overestimerer sannsynligvis utgangsrisikoen. Vi tror at insidensen av lungeemboli er troverdig, men at DVT er underrapportert til registeret. Vi har derfor, basert på insidenser i randomiserte studier, applisert en ratio på 2:1 mellom DVT og lungeemboli og utregnet estimater for DVT basert på innrapporterte data på lungeemboli.
For blødning er utgangsrisikoen basert på estimater fra placebo-armen i PEP-studien: (Pulmonary Embolism Prevention (PEP) Trial Collaborative Group. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. Lancet. 2000;355(9212):1295-1302. Denne studien anga kun estimater for transfusjonskrevende blødning, som er et videre begrep enn større blødning.
For dyp sårinfeksjon er utgangsrisikoen basert på Duckworth et al. Deep infection after hip fracture surgery: Predictors of early mortality. Injury, Int. J. Care Injured. 2012;43:1182-1186.

Mortalitet: Ifølge en meta-analyse av Poultsides et al. (2012) er totalmortalitet fordelt som følger: 25% grunnet fatal lungeemboli, 9% grunnet fatal blødning og 48% pga andre kardiopulmonale årsaker.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen profylakse	 Heparin	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Total mortalitet (5 uker)	Relativ risiko 0.82 (CI 95% 0.69 - 0.99)	**94**	**77**	**Moderat** Upresise estimater	

	Basert på data fra 13.452 pasienter i 30 studier. Oppfølgingstid studier	per 1000 per 1000 Forskjell: **17 færre** per 1000 (CI 95% 29 færre - 1 færre)		
DVT (5 uker)	Relativ risiko 0.44 (CI 95% 0.31 - 0.63) Basert på data fra 12.698 pasienter i 22 studier.	**26** per 1000 **11** per 1000 Forskjell: **15 færre** per 1000 (CI 95% 18 færre - 10 færre)	**Moderat** Risiko for systematiske feil og indirekte data	
Ikke-fatal lungeemboli (5 uker)	Relativ risiko 0.44 (CI 95% 0.31 - 0.63) Basert på data fra 12.698 pasienter i 22 studier.	**13** per 1000 **6** per 1000 Forskjell: **7 færre** per 1000 (CI 95% 9 færre - 5 færre)	**Moderat** Risiko for systematiske feil og indirekte data	
Transfusjonskrevende blødning (5 uker)	Relativ risiko 1.57 (CI 95% 1.32 - 1.87) Basert på data fra 12.929 pasienter i 44 studier.	**24** per 1000 **38** per 1000 Forskjell: **14 flere** per 1000 (CI 95% 8 flere - 21 flere)	**Moderat** Risiko for systematiske feil og indirekte data	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[149] Pulmonary Embolism Prevention (PEP) Trial Collaborative Group. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. Lancet. 2000; 355 (9212) :1295-1302.. Pubmed

[159] Poultsides LA et al. Meta-analysis of cause of death following total joint replacement using different thromboprophylaxis regimens. J Bone Joint Surg Br. 2012 Jan;94(1):113-21. . Pubmed Tidsskrift

[162] Duckworth et al. Deep infection after hip fracture surgery: Predictors of early Mortality. Injury, Int J Care Injured. 2012, 43:1182-1186.. Pubmed Tidsskrift

[246] Collins et al. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. N Engl J Med. 1988;318(18):1162-1173.. Pubmed Tidsskrift

Svak Anbefaling

Vi foreslår utvidet tromboseprofylakse opptil 35 dager postoperativt.

Praktisk Info

Risikofaktorer for tromboembolisme (VT): I mangel av gode studier gir trolig følgende faktorer økt risiko:

- Tidligere VT
- Alder på 80 år eller eldre
- Høy grad av komorbiditet (minst 3 poeng på Charlson comorbidity index)
- Kardiovaskulær sykdom

Ved økt blødningsrisiko, bl.a. nylig inntak av platehemmer (f.eks. ASA) og lavt trombocyttall, foreslår vi å ikke bruke tromboseprofylakse.

Foreslått dosering: s.c dalteparin 5000 IE x 1, enoxaparin 40 mg x 1, tinzaparin 4500 IE x 1, 12 timer pre- eller postoperativt.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Tromboserisiko uten profylakse per 1000 pasienter de første 5 postoperative ukene:

26 symptomgivende DVT'er og 13 lungeembolier (LE).
Ved bruk av tromboseprofylakse reduseres insidensen til 11 DVT'er og 6 lungeembolier per 1000 pasienter behandlet.

Ca 2/3 av tilfeller av DVT + LE forekommer i løpet av de første to ukene.

Det forventes ingen effekt av tromboseprofylakse på fatale lungeembolier. Totalmortalitet reduseres fra 34 til 28/1000 pasienter under innleggelsen og det observeres ytterligere 11 færre dødsfall i de neste 30 dagene.

Med profylakse øker antall transfusjonskrevende blødninger fra 24 til 38/1000 pasienter over 35 dager. Det antas at de fleste av disse blødningene forekommer i nær tilknytning til operasjonen.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Moderat kvalitet på dokumentasjonen. Anbefalingen baseres på komplette nasjonale data fra NPR for årene 2008-11, en metaanalyse og en kohortestudie.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Vi tror de fleste pasienter vil velge forlenget medikamentell behandling selv om den absolutte reduksjonen av tromboemboliske hendelser er moderat, gitt sannsynlig effekt på dødelighet og at risikoen ved medikamentell profylakse anses å være relativt beskjeden.

Ressursbruk og andre hensyn

Ingen vesentlige problemer med anbefalt alternativ

Ingen økte ressurskrav.

Begrunnelse

Vi tror det er viktig at pasientene mobiliseres tidligst mulig etter operasjonen, men dokumentasjonen er mangelfull på dette området. Ved beregning av utgangsrisiko fra de norske NPR-dataene er det lagt til grunn at alle pasienter mottar langtidsprofylakse. Vi vet at dette er galt, men vi vet ikke hvilke pasienter som mottar hvilken profylakse, over hvilket tidsrom, eller hvem av dem som erfarer komplikasjoner. Vi har derfor lagt til grunn et mest mulig konservativt beregningsgrunnlag som dermed heller overestimerer, enn underestimerer, risikoen ved å ikke bruke tromboseprofylakse. Fra protesekirurgien har vi data som viser at tromboseprofylakse ikke påvirker insidensen av fatale lungeembolier. Det er dog vist en effekt på totalmortalitet for hoftebruddpasientene ved bruk av tromboseprofylakse. En kohortestudie har på den annen side vist en tredobling av 30-dagersmortalitet ved dyp infeksjon. Vi er usikre på om det er den grunnleggende ortopediske tilstanden eller pasientens alder og komorbiditet som er årsak til den positive effekten av tromboseprofylakse. Dette er bakgrunnen for en svak anbefaling mot langtidsprofylakse, og avgjørelsen vedrørende forlenget profylakse eller ikke må bli en avveining gjort i samråd med pasienten.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboseprofylakse ved hoftefraktur
Intervensjon: Heparin
Komparator: Ingen profylakse

Sammendrag

Bibliografi: Collins et al. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. N Engl J Med. 1988;318(18):1162-1173.

Utgangsrisiko: For mortalitet, DVT og lungeemboli er data på utgangsrisiko hentet fra Nasjonalt Pasientregister (NPR) for perioden 2008-2011 med totalt 27.805 patients. Insidenstallene er justert for effekten av LMWH, som medfører at vi har lagt til grunn et konservativt estimat der vi antar at alle pasienter mottar profylakse frem til 30 dager etter utskrivelse. Dette overestimerer sannsynligvis utgangsrisikoen. Vi tror at insidensen av lungeemboli er troverdig, men at DVT er underrapportert til registeret. Vi har derfor, basert på insidenser i randomiserte studier, applisert en ratio på 2:1 mellom DVT og lungeemboli og utregnet estimater for DVT basert på innrapporterte data på lungeemboli.
For blødning er utgangsrisikoen basert på estimater fra placebo-armen i PEP-studien: (Pulmonary Embolism Prevention (PEP) Trial Collaborative Group. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. Lancet. 2000;355(9212):1295-1302. Denne studien anga kun estimater for transfusjonskrevende blødning, som er et videre begrep enn større blødning.
For dyp sårinfeksjon er utgangsrisikoen basert på Duckworth et al. Deep infection after hip fracture surgery: Predictors of early mortality. Injury, Int. J. Care Injured. 2012;43:1182-1186.

Mortalitet: Ifølge en meta-analyse av Poultsides et al. (2012) er totalmortalitet fordelt som følger: 25% grunnet fatal lungeemboli, 9% grunnet fatal blødning og 48% pga andre kardiopulmonale årsaker.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen profylakse — Heparin	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Total mortalitet (5 uker)	Relativ risiko 0.82 (CI 95% 0.69 - 0.99) Basert på data fra 13.452 pasienter i 30 studier.	**94** per 1000 — **77** per 1000 Forskjell: **17 færre** per 1000 (CI 95% 29 færre - 1 færre)	**Moderat** Upresise estimater	

	Oppfølgingstid studier			
DVT (5 uker)	Relativ risiko 0.44 (CI 95% 0.31 - 0.63) Basert på data fra 12.698 pasienter i 22 studier.	**26** per 1000 **11** per 1000 Forskjell: **15 færre** per 1000 (CI 95% 18 færre - 10 færre)	**Moderat** Risiko for systematiske feil og indirekte data	
Ikke-fatal lungeemboli (5 uker)	Relativ risiko 0.44 (CI 95% 0.31 - 0.63) Basert på data fra 12.698 pasienter i 22 studier.	**13** per 1000 **6** per 1000 Forskjell: **7 færre** per 1000 (CI 95% 9 færre - 5 færre)	**Moderat** Risiko for systematiske feil og indirekte data	
Transfusjonskrevende blødning (5 uker)	Relativ risiko 1.57 (CI 95% 1.32 - 1.87) Basert på data fra 12.929 pasienter i 44 studier.	**24** per 1000 **38** per 1000 Forskjell: **14 flere** per 1000 (CI 95% 8 flere - 21 flere)	**Moderat** Risiko for systematiske feil og indirekte data	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[149] Pulmonary Embolism Prevention (PEP) Trial Collaborative Group. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. Lancet. 2000; 355 (9212) :1295-1302.. Pubmed

[159] Poultsides LA et al. Meta-analysis of cause of death following total joint replacement using different thromboprophylaxis regimens. J Bone Joint Surg Br. 2012 Jan;94(1):113-21. . Pubmed Tidsskrift

[162] Duckworth et al. Deep infection after hip fracture surgery: Predictors of early Mortality. Injury, Int J Care Injured. 2012, 43:1182-1186.. Pubmed Tidsskrift

[246] Collins et al. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. N Engl J Med. 1988;318(18):1162-1173.. Pubmed Tidsskrift

5.3 - Øvrige inngrep hos pasienter med lav tromboserisiko

Ekstremitetsskader distalt for kneet, inkludert de som krever immobilisering

Sterk Anbefaling

Vi fraråder bruk av tromboseprofylakse.

Praktisk Info

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Per 1.000 pasienter som ikke mottar tromboseprofylakse forventes to symptomgivende DVT'er og to lungeembolier de første 90 postoperative dagene. Med profylakse vil dette reduseres til en DVT og en lungeemboli.

Det er ikke vist effekt på antall fatale lungeembolier.
Antall større blødninger øker fra 5 til 8/1000 pasienter med profylakse.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Moderat kvalitet på dokumentasjonen. De absolutte estimatene baseres på indirekte dokumentasjon fra én stor registerstudie av høy kvalitet med fullverdig overføringsverdi til norske forhold.

Verdier og preferanser

Ingen betydelig variasjon forventet

Vi tror at de fleste pasienter vil avstå fra tromboseprofylakse gitt en i utgangspunktet svært beskjeden risiko for tromboemboliske hendelser og en økt risiko for blødning med profylakse.

Ressursbruk og andre hensyn

Ingen vesentlige problemer med anbefalt alternativ

Ingen økte ressurskrav.

Begrunnelse

Vi tror de færreste pasienter vil ønske profylakse gitt den minimale absolutte reduksjonen i venøse tromboemboliske episoder, og risiko ved en forbigående medikamentell profylakse. Vi tror det er viktig at pasientene mobiliseres tidligst mulig etter operasjonen, men dokumentasjonen er mangelfull på dette området. I de enkelttilfeller hvor det er tilleggspatologi eller tilleggsskade som indikerer forlenget profylakse så vil dette overstyre denne anbefalingen.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboseprofylakse ved underekstremitetsskade
Intervensjon: Heparin
Komparator: Ingen profylakse

Sammendrag

Bibliografi: Collins et al. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. N Engl J Med. 1988;318(18):1162-1173.

Utgangsrisiko: For utfallene mortalitet og venøs tromboemboli er data på risiko uten profylakse hentet fra Maletis et al. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after elective knee arthroscopy. J Bone Joint Surg Am. 2012;94:714-20.

For blødninger er det brukt indirekte data fra Neumann et al. Oral direct Factor Xa inhibitors versus low-molecular-weight heparin to prevent venous thromboembolism in patients undergoing total hip or knee replacement: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2012 May 15;156(10):710-9.

Kvalitet på dokumentasjonen: For alle utfall, med unntak av mortalitet, er kvaliteten på dokumentasjonen nedgradert til moderat da flere av studiene inkludert i Collins' meta-analyse ikke var blindet og det var mangelfull beskrivelse av allokeringsprosedyrer. Det er i tillegg observert en viss grad av heterogenitet (variable resultater) på tvers av studiene for effekt på ikke-fatal lungeemobli.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen profylakse — Heparin	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Fatal lungeemboli (90 dager)	Relativ risiko 1.01 (CI 95% 0.68 - 1.48) Basert på data fra 9,252 pasienter i 10 studier.	**0** per 1000 — **0** per 1000 Forskjell: **0 færre** per 1000 (CI 95% 0 færre - 0 færre)	**Moderat** Upresise estimater	
DVT (90 dager)	Relativ risiko 0.44 (CI 95% 0.31 - 0.63) Basert på data fra 12.698 pasienter i 22 studier.	**2** per 1000 — **1** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 1 færre - 1 færre)	**Moderat** Risiko for systematiske feil og delvis indirekte data	
Ikke-fatal lungeemboli (90 dager)	Relativ risiko 0.44 (CI 95% 0.31 - 0.63) Basert på data fra 12.698 pasienter i 22 studier.	**2** per 1000 — **1** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 1 færre - 1 færre)	**Moderat** Risiko for systematiske feil og delvis indirekte data	
Større blødning (opptil 30 dager etter utskrivning)	Relativ risiko 1.57 (CI 95% 1.32 - 1.87) Basert på data fra 12.929 pasienter i 44 studier.	**5** per 1000 — **8** per 1000 Forskjell: **3 flere** per 1000	**Moderat** Risiko for systematiske feil og delvis indirekte data	

		(CI 95% 2 flere - 4 flere)		

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[26] Collins et al. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. N Engl J Med. 1988;318(18):1162-1173.. Pubmed Tidsskrift

[28] Neumann et al. Oral direct Factor Xa inhibitors versus low-molecular-weight heparin to prevent venous thromboembolism in patients undergoing total hip or knee replacement: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2012 May 15;156(10):710-9.. Pubmed Tidsskrift

[163] Maletis et al. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after elective knee arthroscopy. J Bone Joint Surg Am. 2012; 94:714-20. Pubmed Tidsskrift

Artroskopisk kirurgi i kne og ankel

Sterk Anbefaling

Vi fraråder bruk av tromboseprofylakse.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Per 1.000 pasienter som ikke mottar tromboseprofylakse forventes to symptomgivende DVT'er og to lungeembolier de første 90 postoperative dagene. Med profylakse vil dette reduseres til en DVT og en lungeemboli.

Det er ikke vist effekt på antall fatale lungeembolier.
Antall større blødninger øker fra 5 til 8/1000 pasienter med profylakse.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Moderat kvalitet på dokumentasjonen, justert ned pga usikker overførbarhet mht effektestimater som er hentet fra en meta-analyse av randomiserte studier av ulike kirurgiske pasientgrupper. Mht utgangsrisiko for tromboemboliske hendelser og blødninger har vi høy tiltro til risikoestimatene som er basert på én stor registerstudie av høy kvalitet med fullverdig overføringsverdi til norske forhold.

Verdier og preferanser

Ingen betydelig variasjon forventet

Vi tror at de aller fleste pasienter ikke vil velge tromboseprofylakse.

Ressursbruk og andre hensyn

Ingen vesentlige problemer med anbefalt alternativ

Ingen økte ressurskrav.

Begrunnelse

Vi tror at de færreste pasienter vil verdsette den minimale absolutte reduksjonen i venøse tromboemboliske episoder nok til at det oppveier risikoen ved en forbigående medikamentell behandling. Vi tror det er viktig at pasientene mobiliseres tidligst mulig etter operasjonen, men dokumentasjonen er mangelfull på dette området.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboseprofylakse ved kneartroskopi
Intervensjon: Heparin
Komparator: Ingen profylakse

Sammendrag

Bibliografi: Collins et al. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. N Engl J Med. 1988;318(18):1162-1173.

Utgangsrisiko: For utfallene mortalitet og venøs tromboemboli er data på risiko uten profylakse hentet fra Maletis et al. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after elective knee arthroscopy. J Bone Joint Surg Am. 2012;94:714-20.

For blødninger er det brukt indirekte data fra Neumann et al. Oral direct Factor Xa inhibitors versus low-molecular-weight heparin to prevent venous thromboembolism in patients undergoing total hip or knee replacement: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2012 May 15;156(10):710-9.

Kvalitet på dokumentasjonen: For alle utfall, med unntak av mortalitet, er kvaliteten på dokumentasjonen nedgradert til moderat da flere av studiene inkludert i Collins' meta-analyse ikke var blindet og det var mangelfull beskrivelse av allokeringsprosedyrer. Det er i tillegg observert en viss grad av heterogenitet (variable resultater) på tvers av studiene for effekt på ikke-fatal lungeemobli.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen profylakse — Heparin	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Fatal lungeemboli (90 dager)	Relativ risiko 1.01 (CI 95% 0.68 - 1.48) Basert på data fra 9,252 pasienter i 10 studier.	**0** per 1000 — **0** per 1000 Forskjell: **0 færre** per 1000	**Moderat** Upresise estimater	
DVT (90 dager)	Relativ risiko 0.44 (CI 95% 0.31 - 0.63) Basert på data fra 12.698 pasienter i 22 studier.	**2** per 1000 — **1** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000	**Moderat** Risiko for systematiske feil og delvis indirekte data	

		(CI 95% 1 færre - 1 færre)		
Ikke-fatal lungeemboli (90 dager)	Relativ risiko 0.44 (CI 95% 0.31 - 0.63) Basert på data fra 12.698 pasienter i 22 studier.	**2** per 1000 **1** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 1 færre - 1 færre)	**Moderat** Risiko for systematiske feil og delvis indirekte data	
Større blødning (opptil 30 dager etter utskrivelse	Relativ risiko 1.57 (CI 95% 1.32 - 1.87) Basert på data fra 12.929 pasienter i 44 studier.	**5** per 1000 **8** per 1000 Forskjell: **3 flere** per 1000 (CI 95% 2 flere - 4 flere)	**Moderat** Risiko for systematiske feil og delvis indirekte data	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[28] Neumann et al. Oral direct Factor Xa inhibitors versus low-molecular-weight heparin to prevent venous thromboembolism in patients undergoing total hip or knee replacement: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2012 May 15;156(10):710-9.. Pubmed Tidsskrift

[163] Maletis et al. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after elective knee arthroscopy. J Bone Joint Surg Am. 2012; 94:714-20. Pubmed Tidsskrift

[246] Collins et al. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. N Engl J Med. 1988;318(18):1162-1173.. Pubmed Tidsskrift

DVT-screening: Alle ortopediske pasienter uavhengig av inngrep eller tromboserisiko

Sterk Anbefaling

Hos asymptomatiske pasienter fraråder vi DVT-screening med ultralyd eller venografi.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Det er ingen dokumentert nytte av behandling av ikke-symptomgivende venøse tromboser.

Kvalitet på dokumentasjonen Moderat

Moderat kvalitet på dokumentasjonen. Baseres på to randomiserte studier.

Verdier og preferanser Ingen betydelig variasjon forventet

Dette er en medisinskfaglig beslutning som bør gjøres på avdelingsnivå uten påvirkning av pasientpreferanser.

Ressursbruk og andre hensyn Ingen vesentlige problemer med anbefalt alternativ

Ingen økte ressurskrav.

Begrunnelse

Det er ikke dokumentert nytte av behandling av ikke-symptomgivende venøs trombose, samtidig som det er en økt risiko for komplikasjoner ved unødig antikoagulasjonsbehandling pga. økt blødningsrisiko.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Screening av DVT
Intervensjon: Rutinemessig UL før utskrivelse
Komparator: Ingen screening

Sammendrag

Bibliografi: Robinson KS, Anderson DR, Gross M, et al. Ultrasonographic screening before hospital discharge for deep venous thrombosis after arthroplasty: the post- arthroplasty screening study. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med. 1997; 127(6):439-445.

Venøs tromboemboli: Det ble observert færre enn 10 tilfeller av VT i studiepopulasjonen på 1024 pasienter. I kontrollgruppen ble det observert to tilfeller av ikke-fatal lungeemboli og 3 symptomatiske DVT'er 90 dager postoperativt. I intervensjonsgruppen var det ingen lungeembolier og fire symptomatiske DVT'er 90 dager postoperativt.

Før utskrivelse ble det oppdaget totalt 13 asymptomatiske DVT'er ved screening, hvorav alle ble behandlet med warfarin (INR 2-3). Dette resulterte i en større blødning i operasjonssåret.

Mortalitet kunne ikke beregnes.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen screening	Rutinemessig UL før utskrivelse	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Ikke fatal tromboemboli	Relativ risiko 0.78 (CI 95% 0.21 - 2.9) Basert på data fra 1,024 pasienter i 1 studier.	**28** per 1000	**22** per 1000 Forskjell: **6 færre** per 1000 (CI 95% 22 færre - 53 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Større ikke-fatal blødning	Relativ risiko 2.93 (CI 95% 0.12 - 72) Basert på data fra 1,024 pasienter i 1 studier.	**0** per 1000 **2** per 1000 Forskjell: **2 flere** per 1000 (CI 95% 2 færre - 6 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[214] Robinson KS, Anderson DR, Gross M, et al. Ultrasonographic screening before hospital discharge for deep venous thrombosis after arthroplasty: the post-arthroplasty screening study. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med. 1997; 127(6):439-445.. Pubmed Tidsskrift

6 - Indremedisin og tromboseprofylakse

- Kapittelredaktør: Trond Vartdal, konstituert overlege, dr. med, hjertemedisinsk avd. OUS.
- Panelmedlemmer: Pål-Andre Holme, overlege, dr.med., avd. for blodsykdommer, OUS. John Bjarne Hansen, overlege, hematologisk avd. UNN. Ellen Elisabeth Brodin, lege, dr.med., hematologisk avd. UNN.
- Metoderedaktør: Annette Kristiansen, lege i spesialisering, ph.d-stipendiat, medisinsk avd. SIHF, divisjon Gjøvik og Institutt for helse og samfunn, DMF-UiO.

Interessekonflikter: Rapporteres kun for endrede, ekskluderte og nye anbefalinger. Strek indikerer ingen kon

Anbefaling	Endring	Trond Vartdal	John Bjarne Hansen
2.3. For acutely ill hospitalized medical patients at increased risk of thrombosis, we recommend anticoagulant thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin [LMWH], low-dose unfractionated heparin (LDUH) bid, LDUH tid, or fondaparinux (Grade 1B).	Tatt UFH og fondaparinuks ut av anbefalingen. Lagt til en merknad om intermediærrisikopasienter.	-	-
2.4. For acutely ill hospitalized medical patients at low risk of thrombosis, we recommend against the use of pharmacologic prophylaxis or mechanical prophylaxis (Grade 1B)			
2.7.1. For acutely ill hospitalized medical patients who are bleeding or at high risk for bleeding, we recommend against anticoagulant thromboprophylaxis (Grade 1B).			
2.7.2. For acutely ill hospitalized medical patients at increased risk of thrombosis who are bleeding or at high risk for major bleeding, we suggest the optimal use of mechanical thromboprophylaxis with graduated compression stockings (GCS) (Grade 2C) or intermittent pneumatic compression (IPC) (Grade 2C), rather than no mechanical thromboprophylaxis.	IPC er tatt ut av anbefalingen da det er sjeldent brukt i Norge.	-	-
When bleeding risk decreases, and if VTE risk persists, we suggest that pharmacologic thromboprophylaxis be substituted for mechanical thromboprophylaxis (Grade 2B).	Presisert at LMWH foreslås brukt.	-	-
2.8. In acutely ill hospitalized medical patients who receive an initial course of thromboprophylaxis, we suggest against extending the duration of thromboprophylaxis beyond the period of patient immobilization or acute hospital stay (Grade 2B).	Endret fra en svak til en sterk anbefaling.	-	-

3.2. In critically ill patients, we suggest against routine ultrasound screening for DVT (Grade 2C).			
3.4.3. For critically ill patients, we suggest using LMWH or LDUH thromboprophylaxis over no prophylaxis (Grade 2C).	UFH er tatt ut av anbefalingen	-	-
3.4.4. For critically ill patients who are bleeding, or are at high risk for major bleeding, we suggest mechanical thromboprophylaxis with GCS(Grade 2C) or IPC (Grade 2C) until the bleeding risk decreases, rather than no mechanical thromboprophylaxis.	IPC er tatt ut av anbefalingen.	-	-
When bleeding risk decreases, we suggest that pharmacologic thromboprophylaxis be substituted for mechanical thromboprophylaxis (Grade 2C).	Presisert at LMWH foreslås brukt.	-	-
4.2.1. In outpatients with cancer who have no additional risk factors for VTE, we suggest against routine prophylaxis with LMWH or LDUH (Grade 2B) and recommend against the prophylactic use of VKAs (Grade 1B).	UFH er tatt ut av anbefalingen.	-	-
4.2.2. In outpatients with solid tumors who have additional risk factors for VTE and who are at low risk of bleeding, we suggest prophylactic-dose LMWH or LDUH over no prophylaxis (Grade 2B).	UFH er tatt ut av anbefalingen. Det er lagt til pågående cytostatikabehandling som en risikofaktor.	-	-
4.4. In outpatients with cancer and indwelling central venous catheters, we suggest against routine prophylaxis with LMWH or LDUH (Grade 2B) and suggest against the prophylactic use of VKAs (Grade 2C).	UFH er tatt ut av anbefalingen.	-	-
5.1. In chronically immobilized persons residing at home or at a nursing home, we suggest against the routine use of thromboprophylaxis (Grade 2C).			
6.1.1. For long-distance travelers at increased risk of VTE (including previous VTE, recent surgery or trauma, active malignancy, pregnancy, estrogen use, advanced age, limited mobility, severe obesity, or known thrombophilic disorder), we suggest frequent ambulation, calf muscle exercise, or sitting in an aisle seat if feasible (Grade 2C).			
6.1.2. For long-distance travelers at increased risk of VTE (including previous VTE, recent surgery or			

trauma, active malignancy, pregnancy, estrogen use, advanced age, limited mobility, severe obesity, or known thrombophilic disorder), we suggest use of properly fitted, below-knee GCS providing 15 to 30 mm Hg of pressure at the ankle during travel (Grade 2C).			
For all other long-distance travelers, we suggest against the use of GCS (Grade 2C).			
6.1.3. For long-distance travelers, we suggest against the use of aspirin or anticoagulants to prevent VTE (Grade 2C).			
7.1. In persons with asymptomatic thrombophilia (ie, without a previous history of VTE), we recommend against the long-term daily use of mechanical or pharmacologic thromboprophylaxis to prevent VTE (Grade 1C).			
Vi foreslår at LMWH brukes som tromboseprofylakse fremfor apixaban og rivaroksaban.	Ny anbefaling basert på ny studie	-	-
Vi foreslår bruk av fondaparinuks ved allergi mot LMWH.	Ny anbefaling for pasienter med allergi	-	-

Informasjon

Retningslinjepanel: Trond Vartdal, lege, dr. med, kardiologisk avd., OUS; Pål-Andre Holme, overlege, dr.med., avd. for blodsykdommer, OUS; John Bjarne Hansen, overlege, hematologisk avd. UNN; Ellen Elisabeth Brodin, lege, dr.med., hematologisk avd. UNN.

6.1 - Inneliggende på sykehus

HØY tromboserisiko *(klikk på anbefalingen for risikofaktorer - under praktisk informasjon)*

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler bruk av lavmolekylært heparin (LMWH) eller fondaparinuks.

Merknad: Mange pasienter i indremedisinske avdelinger vil ha intermediær risiko for trombose, og for disse bør det gjøres individuelle vurderinger vedrørende nytten av profylaktisk behandling. For øvrig vises det til veiledning i risikostratifisering (Se under "Praktisk informasjon").

Praktisk Info

Tromboserisikoen foreslås vurdert ved hjelp av Padua risikoskår, der 4 poeng eller høyere klassifiseres som høy risiko. På tross av begrensningene ved denne risikoskåren (lavt antall hendelser og manglende validering), representerer den likevel et praktisk verktøy for å risikostratifisere indremedisinske pasienter. De fleste pasientene i Paduastudien som ikke mottok profylakse og utviklet DVT/LE hadde en malign tilstand og/eller var > 70 år. Det bør derfor gjøres individuelle vurderinger hos pasienter med malign sykdom (Padua-skår 3) der svulst i ventrikkel, hjerne, pankreas, lunge, nyre, lymfom og myelom spesielt er vist å være forbundet med økt tromboserisiko (Ay et al 2010). Det tillegges at andre studier i tillegg har funnet økt tromboserisiko ved inneliggende CVK.

Tabellen under gir en oversikt over pasientspesifikke faktorer som gir økt blødningsrisiko. Betydelig økt blødningsrisiko anses å foreligge om pasienten har flere faktorer eller ved en av følgende faktorer: Aktivt gastroduodenalt sår, blødning i løpet av 3 mnd forut for innleggelsen eller trombocytter < 50 x109/l.

Anbefalt dosering: sc enoxaparin 40 mg x 1, sc dalteparin 5000 IE x 1, sc fondaparinuks 2.5 mg x 1 inntil utskrivelse eller full mobilisering. Dosereduksjon eller seponering kan være nødvendig ved alvorlig nyresvikt (CrCl < 30 ml/min).

Padua risikoskår for venøs tromboemboli

Lav risiko = < 4 poeng. Høy risiko = 4 poeng og høyere

3 poeng	Aktiv malign sykdom
3 poeng	Tidligere DVT eller lungeemboli
3 poeng	Immobilisering 3 dager eller lenger
3 poeng	Kjent trombofili
2 poeng	Nylig traume eller kirurgi (<1mnd)
1 poeng	Alder 70 år og høyere
1 poeng	Hjerte- eller respirasjonssvikt
1 poeng	Hjerteinfarkt eller iskemisk slag
1 poeng	Infeksjon eller reumatologisk sykdom
1 poeng	BMI 30 og høyere
1 poeng	Hormonbehandling

Risikofaktorer for blødning:

- Aktiv ventrikkel- eller duodenalulcus
- Blødning < 3 mnd
- Trombocytter < 50
- Alder > 85 år
- Leversvikt med INR > 1,5
- Nyresvikt med GFR < 30
- Intensivpasient
- Inneliggende CVK
- Reumatisk sykdom
- Aktiv malign lidelse
- Mannlig pasient

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper — Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Risiko uten profylakse er 67/1000 pasienter for DVT og 39/1000 for lungeemboli (LE). Ved bruk av LMWH reduseres antall DVT til 33/1000. Antall blødninger øker muligens fra 4 til 5/1000, men effekten er ikke signifikant. Ingen sikker effekt på mortalitet eller lungeemboli er vist.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Moderat, på grunn av lavt antall hendelser i studiene og usikkerhet rundt utgangsrisiko for DVT og LE .

Verdier og preferanser

-

Ressursbruk og andre hensyn

Ingen vesentlige problemer med anbefalt alternativ

Ressursberegninger viser en gevinst i favør av å bruke tromboseprofylakse. Det foreligger ikke studier mtp valg av ulike medikamentelle profylakser.

Begrunnelse

Sykehusinnleggelse for akutt indremedisinsk tilstand er forbundet med forhøyet risiko for venøs tromboemobli (VT), og står for ca 1/4 av alle VT i samfunnet. Hvor stor andel av de indremedisinske pasientene som faktisk utvikler en venøs tromboemboli er usikkert. Nyere observasjonsdata, der asymptomatiske tilfeller ikke vurderes, tyder på at insidensen kan være betraktelig lavere enn tidligere antatt. Tromboserisikoen kan vurderes med hjelp av Padua risikoskår, men det presiseres at denne er veiledende og ikke validert. Flere pasientspesifikke faktorer som gir økt tromboserisiko gir samtidig økt blødningsrisiko. Dette fordrer at det gjøres individuelle vurderinger i forhold til balansen mellom nytte og skade av profylaktisk behandling.

Problemstilling/ PICO

Populasjon:	Inneliggende indremedisinske pasienter med høy risiko
Intervensjon:	Profylakse (UFH, LMWH, Fondaparinuks)
Komparator:	Placebo/ingen behandling

Sammendrag

Bibliografi: Dentali F, Douketis JD, Gianni M, Lim W, Crowther MA. Meta-analysis: Anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. Ann Intern Med. 2007;146(4):278-288.

Lloyd NS, Douketis JD, Moinuddin I, Lim W, Crowther MA. Anticoagulant prophylaxis to prevent asymptomatic deep vein thrombosis in hospitalized medcal patients: A systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost. 2008;6(3):405-414.

Alikhan R, Cohen AT. Heparin for the prevention of venous thromboembolism in general medical patients (excluding stroke and myocardial infarction). Cochrane Database Syst Rev. 2009;(3):CD003747.

Utgangsrisiko: Risikoen for utfallene DVT og lungeemboli uten profylakse er basert på data fra Barbar et al. mens risikoen for mortalitet og blødning er basert på data for kontrollgruppen i en meta-analyse av Dentali et al. Dentali et al. fant en mortatitetsinsidens på tvers av 7 RCTer på 14 av 9902 (0.1%) i intervensjonsgruppen vs 39 av 10051 (0.4%) i placebogruppen. I fire studier ble det registrert totalt 18 fatale blødninger blant 8249 inkluderte (0.22%) i profylaksegruppen vs 7 av 8365 (0.08%) i placebogruppen.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Placebo/ingen behandling Profylakse (UFH, LMWH, Fondaparinuks)	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Trombocytopeni	Odds ratio 0.91 (CI 95% 0.54 - 1.53) Basert på data fra 4,624 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 6-21 dager	**13** per 1000 **12** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 6 færre - 7 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og upresise estimater	
Symptomatisk DVT	Relativ risiko 0.47 (CI 95% 0.22 - 1) Basert på data fra 5,206 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 1-14 dager	**67** per 1000 **33** per 1000 Forskjell: **34 færre** per 1000 (CI 95% 51 færre - 0 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Ikke-fatal lungeemboli	Relativ risiko 0.61 (CI 95% 0.23 - 1.67) Basert på data fra 5,206 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 1-22 dager	**39** per 1000 **24** per 1000 Forskjell: **15 færre** per 1000 (CI 95% 30 færre - 26 flere)	**Moderat** Upresise etimater	
Større blødning	Odds ratio 1.32 (CI 95% 0.73 - 2.37) Basert på data fra 8,605 pasienter i 8 studier. Oppfølgingstid 10-110 dager	**4** per 1000 **5** per 1000 Forskjell: **1 flere** per 1000 (CI 95% 1 færre - 6 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Mortalitet	Odds ratio 0.97 (CI 95% 0.79 - 1.19) Basert på data fra 7,355 pasienter i 5 studier. Oppfølgingstid 1-22 dager	**45** per 1000 **44** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 9 færre - 8 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[82] Dentalie F et al. Meta-analysis: Anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical Patients. Ann Intern Med. 2007, 146 (4) :278-288. . Pubmed Tidsskrift

[83] Lloyd NS et al. Anticoagulant prophylaxis to prevent asymptomatic deep vein thrombosis in hospitalized medical patients: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemostas. 2008, 6 (3) :405-414.. Pubmed Tidsskrift

[84] Alikhan R et al. Heparin for the prevention of venous thromboembolism in general medical Patients (excluding stroke and myocardial infarction). Cochrane Database Syst Rev. 2009; (3): CD003747.. Pubmed Tidsskrift

[95] Barbar S et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. J Thromb Haemost. 2010;8(11):2450-2457.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Inneliggende indremedisinske pasienter med høy risiko
Intervensjon: Kompresjonsstrømper
Komparator: Ingen behandling

Sammendrag

Bibliografi: Kierkegaard A, Norgren L. Graduated compression stockings in the prevention of deep vein thrombosis in patients with acute myocardial infarction. Eur Heart J. 1993;14(10):1365-1368.
Muir KW, Watt A, Baxter G, Grosset DG, Lees KR. Randomized trial of graded compression stocking for prevention of deep-vein thrombosis after acute stroke. QJM. 2000;93(6):359-364.

Dennis M, Sandercock PA, Reid J, et al. The CLOTS Trials Collaboration. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicenter, randomized controlled trial. Lancet. 2009;373(9679):1958-1965.

Utgangsrisiko: Risikoen for DVT og lungeemboli uten profylakse er basert på data fra Barbar et al. mens risikoen for mortalitet og blødning er basert på data fra kontrollgruppen i en meta-analyse av Dentali et al. Utgangsrisiko for iskemi og hudkomplikasjoner er basert på kontrollgrupen i CLOTS-studien.

Relativ risikoreduksjon ved bruk av kompresjonsstrømper: Estimater er hovedsaklig basert på CLOTS-studien, som inkluderte slagpasienter, dvs at det er brukt delvis indirekte data. I denne studien var ikke personalet som vurderte endepunktene hudkomplikasjoner og iskemi blindet.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen behandling Kompresjonsstrømper	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Symptomatisk DVT	Relativ risiko 0.91 (CI 95% 0.63 - 1.29) Basert på data fra 1,256 pasienter i 1 studier.	**67** per 1000 **61** per 1000 Forskjell: **6 færre** per 1000	**Moderat** Upresise estimater	

	Oppfølgingstid 1-30 dager	(CI 95% 25 færre - 19 flere)		
Ikke-fatal lungeemboli	Relativ risiko 0.65 (CI 95% 0.33 - 1.31) Basert på data fra 1,256 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1-30 dager	**39** per 1000 **25** per 1000 Forskjell: **14 færre** per 1000 (CI 95% 26 færre - 12 flere)	**Lav** Svært upresise estimater	
Mortalitet	Relativ risiko 1.06 (CI 95% 0.94 - 1.2) Basert på data fra 1,321 pasienter i 2 studier. Oppfølgingstid 1-30 dager	**45** per 1000 **48** per 1000 Forskjell: **3 flere** per 1000 (CI 95% 3 færre - 9 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Hudkomplikasjoner	Relativ risiko 4.02 (CI 95% 2.34 - 6.91) Basert på data fra 1,256 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1-30 dager	**13** per 1000 **51** per 1000 Forskjell: **38 flere** per 1000 (CI 95% 17 flere - 75 flere)	**Veldig lav** Upresise estimater, indirekte data, risiko for systematiske feil	
Underekstremitet iskemi/amputasjon	Relativ risiko 3.52 (CI 95% 0.73 - 16.9) Basert på data fra 1,256 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1-30 dager	**2** per 1000 **6** per 1000 Forskjell: **4 flere** per 1000 (CI 95% 0 færre - 25 flere)	**Veldig lav** Svært upresise estimater, risiko for systematiske feil	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[82] Dentalie F et al. Meta-analysis: Anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical Patients. Ann Intern Med. 2007, 146 (4) :278-288. . Pubmed Tidsskrift

[85] Kierkegaard A et al. Graduated compression stockings in the prevention of deep vein thrombosis in Patients with acute myocardial infarction. Eur Heart J. 1993; 14 (10) :1365-1368.. Pubmed Tidsskrift

[86] Muir KW et al. Randomized trial of graded compression stocking for the prevention of deep-vein thrombosis after acute stroke. QJM. 2000; 93 (6) :359-364.. Pubmed Tidsskrift

[87] Dennis M et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. Lancet. 2009: 373 (9679) :1958-1965.. Pubmed Tidsskrift

[95] Barbar S et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. J Thromb Haemost. 2010;8(11):2450-2457.. Pubmed Tidsskrift

Svak Anbefaling

Vi foreslår bruk av fondaparinuks begrenses til pasienter med allergi mot LMWH.

Praktisk Info

Tromboserisikoen foreslås vurdert ved hjelp av Padua risikoskår, der 4 poeng eller høyere klassifiseres som høy risiko. På tross av begrensningene ved denne risikoskåren (lavt antall hendelser og manglende validering), representerer den likevel et praktisk verktøy for å risikostratifisere indremedisinske pasienter. De fleste pasientene i Paduastudien som ikke mottok profylakse og utviklet DVT/LE hadde en malign tilstand og/eller var > 70 år. Det bør derfor gjøres individuelle vurderinger hos pasienter med malign sykdom (Padua-skår 3) der svulst i ventrikkel, hjerne, pankreas, lunge, nyre, lymfom og myelom spesielt er vist å være forbundet med økt tromboserisiko (Ay et al 2010). Det tillegges at andre studier i tillegg har funnet økt tromboserisiko ved inneliggende CVK.

Tabellen under gir en oversikt over pasientspesifikke faktorer som gir økt blødningsrisiko. Betydelig økt blødningsrisiko anses å foreligge om pasienten har flere faktorer eller ved en av følgende faktorer: Aktivt gastroduodenalt sår, blødning i løpet av 3 mnd forut for innleggelsen eller trombocytter < 50 x109/l.

Anbefalt dosering: sc fondaparinuks 2.5 mg x 1 inntil utskrivelse eller full mobilisering. Dosereduksjon eller seponering kan være nødvendig ved alvorlig nyresvikt (CrCl < 30 ml/min).

Padua risikoskår for venøs tromboemboli

Lav risiko = < 4 poeng. Høy risiko = 4 poeng og høyere

3 poeng	Aktiv malign sykdom
3 poeng	Tidligere DVT eller lungeemboli
3 poeng	Immobilisering 3 dager eller lenger
3 poeng	Kjent trombofili
2 poeng	Nylig traume eller kirurgi (<1mnd)
1 poeng	Alder 70 år og høyere
1 poeng	Hjerte- eller respirasjonssvikt
1 poeng	Hjerteinfarkt eller iskemisk slag
1 poeng	Infeksjon eller reumatologisk sykdom
1 poeng	BMI 30 og høyere
1 poeng	Hormonbehandling

Risikofaktorer for blødning:

- Aktiv ventrikkel- eller duodenalulcus
- Blødning < 3 mnd
- Trombocytter < 50
- Alder > 85 år
- Leversvikt med INR > 1,5
- Nyresvikt med GFR < 30
- Intensivpasient
- Inneliggende CVK
- Reumatisk sykdom
- Aktiv malign lidelse
- Mannlig pasient

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Risiko uten profylakse er 67/1000 for DVT og 39/1000 for lungeemboli (LE). Ved bruk av LMWH reduseres antall DVT til 33/1000. Antall blødninger øker muligens fra 4 til 5/1000, men effekten er ikke signifikant. Ingen sikker effekt på mortalitet eller lungeemboli er vist.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Moderat, på grunn av lavt antall hendelser i studiene og usikkerhet rundt utgangsrisiko for DVT og LE .

Verdier og preferanser

-

Ressursbruk og andre hensyn

Vesentlige problemer, eller potensielle problemer, men ikke undersøkt

Ressursberegninger viser en gevinst i favør av å bruke tromboseprofylakse. Det foreligger ikke studier mtp valg av ulike medikamentelle profylakser.

Begrunnelse

Sykehusinnleggelse for akutt indremedisinsk tilstand er forbundet med forhøyet risiko for venøs tromboemobli (VT), og står for ca 1/4 av alle VT i samfunnet. Hvor stor andel av de indremedisinske pasientene som faktisk utvikler en venøs tromboemboli er usikkert. Nyere observasjonsdata, der asymptomatiske tilfeller ikke vurderes, tyder på at insidensen kan være betraktelig lavere enn tidligere antatt. Tromboserisikoen kan vurderes med hjelp av Padua risikoskår, men det presiseres at denne er veiledende og ikke validert. Flere pasientspesifikke faktorer som gir økt tromboserisiko gir samtidig økt blødningsrisiko. Dette fordrer at det gjøres individuelle vurderinger i forhold til balansen mellom nytte og skade av profylaktisk behandling.

Problemstilling/ PICO

Populasjon:	Inneliggende indremedisinske pasienter med høy risiko
Intervensjon:	Profylakse (UFH, LMWH, Fondaparinuks)
Komparator:	Placebo/ingen behandling

Sammendrag

Bibliografi: Dentali F, Douketis JD, Gianni M, Lim W, Crowther MA. Meta-analysis: Anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. Ann Intern Med. 2007;146(4):278-288.

Lloyd NS, Douketis JD, Moinuddin I, Lim W, Crowther MA. Anticoagulant prophylaxis to prevent asymptomatic deep vein thrombosis in hospitalized medcal patients: A systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost. 2008;6(3):405-414.

Alikhan R, Cohen AT. Heparin for the prevention of venous thromboembolism in general medical patients (excluding stroke and myocardial infarction). Cochrane Database Syst Rev. 2009;(3):CD003747.

Utgangsrisiko: Risikoen for utfallene DVT og lungeemboli uten profylakse er basert på data fra Barbar et al. mens risikoen for mortalitet og blødning er basert på data for kontrollgruppen i en meta-analyse av Dentali et al. Dentali et al. fant en mortatitetsinsidens på tvers av 7 RCTer på 14 av 9902 (0.1%) i intervensjonsgruppen vs 39 av 10051 (0.4%) i placebogruppen. I fire studier ble det registrert totalt 18 fatale blødninger blant 8249 inkluderte (0.22%) i profylaksegruppen vs 7 av 8365 (0.08%) i placebogruppen.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Placebo/ingen behandling Profylakse (UFH, LMWH, Fondaparinuks)	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Trombocytopeni	Odds ratio 0.91 (CI 95% 0.54 - 1.53) Basert på data fra 4,624 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 6-21 dager	**13** per 1000 **12** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 6 færre - 7 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og upresise estimater	
Symptomatisk DVT	Relativ risiko 0.47 (CI 95% 0.22 - 1) Basert på data fra 5,206 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 1-14 dager	**67** per 1000 **33** per 1000 Forskjell: **34 færre** per 1000 (CI 95% 51 færre - 0 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Ikke-fatal lungeemboli	Relativ risiko 0.61 (CI 95% 0.23 - 1.67) Basert på data fra 5,206 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 1-22 dager	**39** per 1000 **24** per 1000 Forskjell: **15 færre** per 1000 (CI 95% 30 færre - 26 flere)	**Moderat** Upresise etimater	
Større blødning	Odds ratio 1.32 (CI 95% 0.73 - 2.37) Basert på data fra 8,605 pasienter i 8 studier.	**4** per 1000 **5** per 1000 Forskjell: **1 flere** per 1000	**Moderat** Upresise estimater	

	Oppfølgingstid 10-110 dager	(CI 95% 1 færre - 6 flere)		
Mortalitet	Odds ratio 0.97 (CI 95% 0.79 - 1.19) Basert på data fra 7,355 pasienter i 5 studier. Oppfølgingstid 1-22 dager	**45** per 1000 **44** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 9 færre - 8 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[82] Dentalie F et al. Meta-analysis: Anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical Patients. Ann Intern Med. 2007, 146 (4) :278-288. . Pubmed Tidsskrift

[83] Lloyd NS et al. Anticoagulant prophylaxis to prevent asymptomatic deep vein thrombosis in hospitalized medical patients: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemostas. 2008, 6 (3) :405-414.. Pubmed Tidsskrift

[84] Alikhan R et al. Heparin for the prevention of venous thromboembolism in general medical Patients (excluding stroke and myocardial infarction). Cochrane Database Syst Rev. 2009; (3): CD003747.. Pubmed Tidsskrift

[95] Barbar S et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. J Thromb Haemost. 2010;8(11):2450-2457.. Pubmed Tidsskrift

Svak Anbefaling

Vi foreslår at LMWH brukes som tromboseprofylakse fremfor både apixaban og rivaroksaban.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Sammenlignet med enoxaparin sees ingen sikker forskjell i effekt på hverken mortalitet, lungeemboli eller DVT. Antall blødninger øker muligens fra 1 til 2/1000.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Moderat grunnet upresise estimater (vide konfidensintervall).

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Enkelte pasienter vil nok foretrekke apixaban/rivaroksaban, som kommer i tablettform, fremfor injeksjoner med lavmolekylært heparin.

Ressursbruk og andre hensyn

Vesentlige problemer, eller potensielle problemer, men ikke undersøkt

Per oktober 2013 har ikke apixaban eller rivaroksaban godkjent indikasjon som profylakse til indremedisinske pasienter. For oppdaterte opplysninger henvises det til www.legemiddelverket.no.

Begrunnelse

Apixaban er ikke vist å være bedre enn LMWH for å forhindre tromboemboliske hendelser. Det er i tillegg sett økt antall blødninger. Da de fleste pasienter skal behandles kortvarig antas heller ikke økt behandlingsbyrde med injeksjoner å spille noen større rolle. Data fra MAGELLAN-studien, som har vurdert enoxaparin mot rivaroksaban, er ennå ikke publisert, men hittil presenterte data har vist likeverdige resultater ved kortvarig profylakse (ref `http://www.cardiosource.org/News-Media/Media-Center/News-Releases/2011/04/MAGELLAN.aspx`). Foreløpig vurderes det således at enoxaparin er å foretrekke ved profylaktisk behandling.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Inneliggende indremedisinske pasienter
Intervensjon: Apixaban
Komparator: LMWH

Sammendrag

Bibliografi: Goldhaber et al. Apixaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis in Medically Ill Patients. N Engl J Med 2011;365:2167-77.

Risiko for alle utfall med enoxaparin er basert på insidenstall i enoxaparingruppen i studien til Goldhaber et al.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** LMWH	 Apixaban	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet	Relativ risiko 0.99 (CI 95% 0.78 - 1.25) Basert på data fra 6,528 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 0-97 dager	**41** per 1000	**41** per 1000 Forskjell: **0 færre** per 1000 (CI 95% 9 færre - 10 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Lungeemboli	Relativ risiko 1.01 (CI 95% 0.2 - 4.98) Basert på data fra 6,528 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 0-14 dager	**1** per 1000	**1** per 1000 Forskjell: **0 færre** per 1000 (CI 95% 1 færre - 4 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

DVT	Relativ risiko 0.25 (CI 95% 0.03 - 2.25) Basert på data fra 6,528 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 0-14 dager	**1** per 1000 **0** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 1 færre - 1 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning	Relativ risiko 2.01 (CI 95% 0.61 - 6.67) Basert på data fra 6,528 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 0-14 dager	**1** per 1000 **2** per 1000 Forskjell: **1 flere** per 1000 (CI 95% 0 færre - 6 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[88] Goldhaber et al. Apixaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis in Medically Ill Patients. N Engl J Med 2011;365:2167-77. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Indremedisinske pasienter med indikasjon for profylakse
Intervensjon: Rivaroksaban
Komparator: LMWH

Sammendrag

Bibliografi: Cohen et al. Rivaroxban for Thromboprophylaxis in Acutely Ill Medical Patients. N Eng J Med 2013;368:513-23.

Effektanalysen er utført på en "per-protocol" populasjon bestående av 5931 pasienter. Dette innebærer at 2170 av de inkluderte pasientene i studien ble ekskludert fra effektanalysen ved dag 10, som oftest grunnet manglende screening for DVT.

Mortalitet: Det var 5 fatale blødninger i gruppen som mottok rivaroksaban og 1 fatal blødning i gruppen som mottok enoksaparin. Henholdsvis 3 pasienter som mottok rivaroksaban og 6 pasienter som mottok enoksaparin døde grunnet tromboembolisk sykdom.

Ikke-fatal symptomatisk tromboemboli: Symptomatisk DVT i per-protocol populasjonen er ikke nærmere spesifisert som fatal eller ikke-fatal.
I analysen på safety-populasjonen (alle pasienter som mottok minimum én dose med enten rivaroksaban eller enoksaparin) utviklet 18/3997 (0.5%) pasienter i rivaroksabangruppen og 12/4001 (0.3%) i enoksaparingruppen symptomatisk ikke-fatal lungeemobli eller ikke-fatal symptomatisk DVT (RR 1.50 (95% KI 0.72-3.11)).

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** LMWH	 Rivaroksaban	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet	Relativ risiko 1.12 (CI 95% 0.8 - 1.56) Basert på data fra 8,101 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 14 dager	**20** per 1000	**22** per 1000 Forskjell: **2 flere** per 1000 (CI 95% 4 færre - 11 flere)	**Moderat** Grunnet upresise estimater	
Symptomatisk DVT	Relativ risiko 1.19 (CI 95% 0.4 - 3.53) Basert på data fra 8,101 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 39 dager	**2** per 1000	**2** per 1000 Forskjell: **0 flere** per 1000 (CI 95% 1 færre - 5 flere)	**Moderat** Grunnet upresise estimater	
Lungeemboli	Relativ risiko 3.06 (CI 95% 0.62 - 15.13) Basert på data fra 8,101 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 39 dager	**1** per 1000	**3** per 1000 Forskjell: **2 flere** per 1000 (CI 95% 0 færre - 14 flere)	**Moderat** Grunnet upresise estimater	
Større blødning	Relativ risiko 1.9 (CI 95% 0.86 - 4.09) Basert på data fra 8,101 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 39 dager	**3** per 1000	**6** per 1000 Forskjell: **3 færre** per 1000 (CI 95% 0 færre - 9 flere)	**Moderat** Grunnet upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[89] Cohen et al. Rivaroxban for Thromboprophylaxis in Acutely Ill Medical Patients. N Eng J Med 2013;368:513-23. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Indremedisinske pasienter med indikasjon for profylakse
Intervensjon: Rivaroksaban
Komparator: Placebo

Sammendrag

Bibliografi: Cohen et al. Rivaroxban for Thromboprophylaxis in Acutely Ill Medical Patients. N Eng J Med 2013;368:513-23.

Inkluderte pasienter ble randomisert til enten rivaroksaban eller enoksaparin frem til dag 10, deretter ble enoksaparin byttet ut med placebo.
Effektanalysen ble utført på en modifisert intention-to-treat populasjon som bestod av 6024 pasienter. Dvs at 2077 av de inkluderte pasientene i studien ble ekskludert fra effektanalysen ved dag 35, som oftest grunnet manglende screening for DVT.

Mortalitet: Det var 7 fatale blødninger i gruppen som mottok rivaroksaban og 1 fatal blødning i gruppen som mottok enoksaparin. Henholdsvis 19 og 30 dødsfall var relatert til tromboembolisk sykdom.

Ikke-fatal symptomatisk tromboemboli: Symptomatisk DVT i per-protocol populasjonen er ikke nærmere spesifisert som fatal eller ikke-fatal.
I analysen på safety-populasjonen (alle pasienter som mottok minimum én dose med enten rivaroksaban eller enoksaparin) utviklet 22/3997 (0.6%) pasienter i rivaroksabangruppen og 27/4001 (0.7%) i enoksaparingruppen symptomatisk ikke-fatal lungeemobli eller ikke-fatal symptomatisk DVT (RR 0.82 (95% KI 0.47-1.43)).

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Placebo — Rivaroksaban	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet	Relativ risiko 1.1 (CI 95% 0.86 - 1.32) Basert på data fra 8,101 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 39 dager	**48** per 1000 — **53** per 1000 Forskjell: **5 flere** per 1000 (CI 95% 7 færre - 15 flere)	**Moderat** Grunnet upresise estimater	
Symptomatisk DVT	Relativ risiko 0.89 (CI 95% 0.43 - 1.87) Basert på data fra 8,101 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 39 dager	**5** per 1000 — **4** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 3 færre - 4 flere)	**Moderat** Grunnet upresise estimater	
Lungeemboli	Relativ risiko 0.74 (CI 95% 0.33 - 1.65) Basert på data fra 8,101 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 39 dager	**5** per 1000 — **4** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 3 færre - 3 flere)	**Moderat** Grunnet upresise estimater	
Større blødning	Relativ risiko 2.57 (CI 95% 1.39 - 4.77) Basert på data fra 8,101 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 39 dager	**4** per 1000 — **10** per 1000 Forskjell: **6 flere** per 1000	**Moderat** Grunnet upresise estimater	

		(CI 95% 2 flere - 15 flere)		

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[89] Cohen et al. Rivaroxban for Thromboprophylaxis in Acutely Ill Medical Patients. N Eng J Med 2013;368:513-23. Pubmed Tidsskrift

LAV tromboserisiko *(klikk på anbefalingen for risikofaktorer - under praktisk informasjon)*

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler at det ikke brukes hverken medikamentell profylakse eller kompresjonsstrømper.

Praktisk Info

Tromboserisikoen foreslås vurdert ved hjelp av Padua risikoskår, der 4 poeng eller høyere klassifiseres som høy risiko. På tross av begrensningene ved denne risikoskåren (lavt antall hendelser og manglende validering), representerer den likevel et praktisk verktøy for å risikostratifisere indremedisinske pasienter. De fleste pasientene i Paduastudien som ikke mottok profylakse og utviklet DVT/LE hadde en malign tilstand og/eller var > 70 år. Det bør derfor gjøres individuelle vurderinger hos pasienter med malign sykdom (Padua-skår 3) der svulst i ventrikkel, hjerne, pankreas, lunge, nyre, lymfom og myelom spesielt er vist å være forbundet med økt tromboserisiko (Ay et al 2010). Det tillegges at andre studier i tillegg har funnet økt tromboserisiko ved inneliggende CVK.

Tabellen under gir en oversikt over pasientspesifikke faktorer som gir økt blødningsrisiko. Betydelig økt blødningsrisiko anses å foreligge om pasienten har flere faktorer eller ved en av følgende faktorer: Aktivt gastroduodenalt sår, blødning i løpet av 3 mnd forut for innleggelsen eller trombocytter < 50 x109/l.

Padua risikoskår for venøs tromboemboli

Lav risiko = < 4 poeng. Høy risiko = 4 poeng og høyere

3 poeng	Aktiv malign sykdom
3 poeng	Tidligere DVT eller lungeemboli
3 poeng	Immobilisering 3 dager eller lenger
3 poeng	Kjent trombofili
2 poeng	Nylig traume eller kirurgi (<1mnd)
1 poeng	Alder 70 år og høyere
1 poeng	Hjerte- eller respirasjonssvikt
1 poeng	Hjerteinfarkt eller iskemisk slag
1 poeng	Infeksjon eller reumatologisk sykdom
1 poeng	BMI 30 og høyere
1 poeng	Hormonbehandling

Risikofaktorer for blødning:

- Aktiv ventrikkel- eller duodenalulcus
- Blødning < 3 mnd
- Trombocytter < 50
- Alder > 85 år
- Leversvikt med INR > 1,5
- Nyresvikt med GFR < 30
- Intensivpasient
- Inneliggende CVK
- Reumatisk sykdom
- Aktiv malign lidelse
- Mannlig pasient

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Risiko for DVT og lungeemboli er 4/1000 uten profylakse. Lavmolekylært heparin (LMWH) reduserer antall DVT til 1/1000. Antall blødninger øker fra 4 til 5/1000, men effekten er ikke signifikant. Kompresjonsstrømper har samme effekt og reduserer antall DVT til 1/1000, men 4-dobler antall hudkomplikasjoner fra 13 til 52/1000. Ingen sikker effekt på mortalitet eller lungeemboli er vist.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Moderat, grunnet lavt antall hendelser i studiene.

Verdier og preferanser

-

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Sykehusinnleggelse for akutt indremedisinsk tilstand er forbundet med forhøyet risiko for venøs tromboemboli (VT), og står for ca 1/4 av alle VT i samfunnet. Hvor stor andel av de indremedisinske pasientene som faktisk utvikler en venøs tromboemboli er usikker. Nyere observasjonsdata, der asymptomatiske tilfeller ikke vurderes, tyder på at insidensen kan være betraktelig lavere enn tidligere antatt. Tromboserisikoen kan vurderes med hjelp av Padua risikoskår, men det presiseres at denne er veiledende og ikke validert. Flere pasientspesifikke faktorer som gir økt tromboserisiko gir samtidig økt blødningsrisiko. Dette fordrer at det gjøres individuelle vurderinger i forhold til balansen mellom nytte og skade av profylaktisk behandling. Hos pasienter med lav tromboserisiko er VT så sjelden at profylakse ikke har noen gevinst.

Problemstilling/ PICO

Populasjon:	Inneliggende indremedisinske pasienter med lav risiko
Intervensjon:	Profylakse (UFH, LMWH, Fondaparinuks)
Komparator:	Placebo/ingen behandling

Sammendrag

Bibliografi: Dentali F, Douketis JD, Gianni M, Lim W, Crowther MA. Meta-analysis: Anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. Ann Intern Med. 2007;146(4):278-288.

Lloyd NS, Douketis JD, Moinuddin I, Lim W, Crowther MA. Anticoagulant prophylaxis to prevent asymptomatic deep vein thrombosis in hospitalized medcal patients: A systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost. 2008;6(3):405-414.

Alikhan R, Cohen AT. Heparin for the prevention of venous thromboembolism in general medical patients (excluding stroke and myocardial infarction). Cochrane Database Syst Rev. 2009;(3):CD003747.

Utgangsrisiko: Risikoen for utfallene DVT og lungeemboli uten profylakse er basert på data fra Barbar et al. mens risikoen for mortalitet og blødning er basert på data for kontrollgruppen i en meta-analyse av Dentali et al. Dentali et al. fant en mortatitetsinsidens på tvers av 7 RCTer på 14 av 9902 (0.1%) i intervensjonsgruppen vs 39 av 10051 (0.4%) i placebogruppen. I fire studier ble det registrert totalt 18 fatale blødninger blant 8249 inkluderte (0.22%) i profylaksegruppen vs 7 av 8365 (0.08%) i placebogruppen.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Placebo/ingen behandling Profylakse (UFH, LMWH, Fondaparinuks)	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Ikke-fatal lungeemboli	Relativ risiko 0.61 (CI 95% 0.23 - 1.67) Basert på data fra 5,206 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 1-22 dager	**2** per 1000 **1** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 1 færre - 1 flere)	**Moderat** Upresise etimater	
Større blødning	Odds ratio 1.32 (CI 95% 0.73 - 2.37) Basert på data fra 8,605 pasienter i 8 studier. Oppfølgingstid 10-110 dager	**4** per 1000 **5** per 1000 Forskjell: **1 flere** per 1000 (CI 95% 1 færre - 6 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Mortalitet	Odds ratio 0.97 (CI 95% 0.79 - 1.19) Basert på data fra 7,355 pasienter i 5 studier. Oppfølgingstid 1-22 dager	**47** per 1000 **44** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 9 færre - 8 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Symptomatisk DVT	Relativ risiko 0.47 (CI 95% 0.22 - 1) Basert på data fra 5,206 pasienter i 4 studier.	**2** per 1000 **1** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000	**Moderat** Upresise estimater	

	Oppfølgingstid 1-14 dager	(CI 95% 1 færre - 0 flere)		
Trombocytopeni	Odds ratio 0.91 (CI 95% 0.54 - 1.53) Basert på data fra 4,624 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 6-21 dager	**13** per 1000 **12** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 6 færre - 7 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og upresise estimater	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[82] Dentalie F et al. Meta-analysis: Anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical Patients. Ann Intern Med. 2007, 146 (4) :278-288. . Pubmed Tidsskrift

[83] Lloyd NS et al. Anticoagulant prophylaxis to prevent asymptomatic deep vein thrombosis in hospitalized medical patients: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemostas. 2008, 6 (3) :405-414.. Pubmed Tidsskrift

[84] Alikhan R et al. Heparin for the prevention of venous thromboembolism in general medical Patients (excluding stroke and myocardial infarction). Cochrane Database Syst Rev. 2009; (3): CD003747.. Pubmed Tidsskrift

[95] Barbar S et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. J Thromb Haemost. 2010;8(11):2450-2457.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Inneliggende indremedisinske pasienter med lav risiko
Intervensjon: Kompresjonsstrømper
Komparator: Ingen behandling

Sammendrag

Bibliografi: Kierkegaard A, Norgren L. Graduated compression stockings in the prevention of deep vein thrombosis in patients with acute myocardial infarction. Eur Heart J. 1993;14(10):1365-1368.
Muir KW, Watt A, Baxter G, Grosset DG, Lees KR. Randomized trial of graded compression stocking for prevention of deep-vein thrombosis after acute stroke. QJM. 2000;93(6):359-364.

Dennis M, Sandercock PA, Reid J, et al. The CLOTS Trials Collaboration. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicenter, randomized controlled trial. Lancet. 2009;373(9679):1958-1965.

Utgangsrisiko: Risikoen for DVT og lungeemboli uten profylakse er basert på data fra Barbar et al. mens risikoen for mortalitet og blødning er basert på data fra kontrollgruppen i en meta-analyse av Dentali et al. Utgangsrisiko for iskemi og hudkomplikasjoner er basert på kontrollgrupen i CLOTS-studien.

Relativ risikoreduksjon ved bruk av kompresjonsstrømper: Estimater er hovedsaklig basert på CLOTS-studien, som inkluderte slagpasienter, dvs at det er brukt delvis indirekte data. I denne studien var ikke personalet som vurderte endepunktene hudkomplikasjoner og iskemi blindet.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen behandling Kompresjonsstrømper	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Symptomatisk DVT	Relativ risiko 0.91 (CI 95% 0.63 - 1.29) Basert på data fra 1,256 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1-30 dager	**2** per 1000 **1** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 1 færre - 1 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Ikke-fatal lungeemboli	Relativ risiko 0.65 (CI 95% 0.33 - 1.31) Basert på data fra 1,256 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1-30 dager	**2** per 1000 **1** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 1 færre - 1 flere)	**Lav** Svært upresise estimater	
Mortalitet	Relativ risiko 1.06 (CI 95% 0.94 - 1.2) Basert på data fra 1,321 pasienter i 2 studier. Oppfølgingstid 1-30 dager	**45** per 1000 **48** per 1000 Forskjell: **3 flere** per 1000 (CI 95% 3 færre - 9 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Hudkomplikasjoner	Relativ risiko 4.02 (CI 95% 2.34 - 6.91) Basert på data fra 1,256 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1-30 dager	**13** per 1000 **51** per 1000 Forskjell: **38 flere** per 1000 (CI 95% 17 flere - 75 flere)	**Veldig lav** Upresise estimater, indirekte data, risiko for systematiske feil	

Underekstremitet iskemi/amputasjon	Relativ risiko 3.52 (CI 95% 0.73 - 16.9) Basert på data fra 1,256 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1-30 dager	**2** per 1000 **6** per 1000 Forskjell: **4 flere** per 1000 (CI 95% 0 færre - 25 flere)	**Veldig lav** Svært upresise estimater, risiko for systematiske feil	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[85] Kierkegaard A et al. Graduated compression stockings in the prevention of deep vein thrombosis in Patients with acute myocardial infarction. Eur Heart J. 1993; 14 (10) :1365-1368.. Pubmed Tidsskrift

[86] Muir KW et al. Randomized trial of graded compression stocking for the prevention of deep-vein thrombosis after acute stroke. QJM. 2000; 93 (6) :359-364.. Pubmed Tidsskrift

[87] Dennis M et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. Lancet. 2009: 373 (9679) :1958-1965.. Pubmed Tidsskrift

[95] Barbar S et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. J Thromb Haemost. 2010;8(11):2450-2457.. Pubmed Tidsskrift

Pågående blødning eller høy blødningsrisiko

Sterk Anbefaling

Vi fraråder bruk av medikamentell profylakse.

Praktisk Info

Tromboserisikoen foreslås vurdert ved hjelp av Padua risikoskår, der 4 poeng eller høyere klassifiseres som høy risiko. På tross av begrensningene ved denne risikoskåren (lavt antall hendelser og manglende validering), representerer den likevel et praktisk verktøy for å risikostratifisere indremedisinske pasienter. De fleste pasientene i Paduastudien som ikke mottok profylakse og utviklet DVT/LE hadde en malign tilstand og/eller var > 70 år. Det bør derfor gjøres individuelle vurderinger hos pasienter med malign sykdom (Padua-skår 3) der svulst i ventrikkel, hjerne, pankreas, lunge, nyre, lymfom og myelom spesielt er vist å være forbundet med økt tromboserisiko (Ay et al 2010). Det tillegges at andre studier i tillegg har funnet økt tromboserisiko ved inneliggende CVK.

Listen under gir en oversikt over pasientspesifikke faktorer som gir økt blødningsrisiko. Betydelig økt blødningsrisiko anses å foreligge om pasienten har flere faktorer eller ved en av følgende faktorer: Aktivt gastroduodenalt sår, blødning i løpet av 3 mnd forut for innleggelsen eller trombocytter < 50 x109/l.

Det anbefales lårhøye kompresjonsstrømper.

Padua risikoskår for venøs tromboemboli

Lav risiko = < 4 poeng. Høy risiko = 4 poeng og høyere

3 poeng	Aktiv malign sykdom
3 poeng	Tidligere DVT eller lungeemboli
3 poeng	Immobilisering 3 dager eller lenger
3 poeng	Kjent trombofili
2 poeng	Nylig traume eller kirurgi (<1mnd)
1 poeng	Alder 70 år og høyere
1 poeng	Hjerte- eller respirasjonssvikt
1 poeng	Hjerteinfarkt eller iskemisk slag
1 poeng	Infeksjon eller reumatologisk sykdom
1 poeng	BMI 30 og høyere
1 poeng	Hormonbehandling

Risikofaktorer for blødning:

- Aktiv ventrikkel- eller duodenalulcus
- Blødning < 3 mnd
- Trombocytter < 50
- Alder > 85 år
- Leversvikt med INR > 1,5
- Nyresvikt med GFR < 30
- Intensivpasient
- Inneliggende CVK
- Reumatisk sykdom
- Aktiv malign lidelse
- Mannlig pasient

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

LMWH kan øke risikoen for blødning med rundt 32%. Ved høy tromboserisiko er risiko for DVT 67/1000 og lungeemboli 39/1000. LMWH reduserer antall DVT til 33/1000. Kompresjonsstrømper reduserer antall DVT til 61/1000 på bekostning av 4-doblet økt risiko for hudkomplikasjoner (fra 13 til 52/1000). Ingen sikker effekt på mortalitet eller lungeemboli er vist.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Moderat på grunn av få hendelser i studiene.

Verdier og preferanser

-

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Hos pasienter med pågående blødning eller forhøyet blødningsrisiko, er det en klar anbefaling at man ikke bruker antikoagulasjon som tromboseprofylakse. Data av høyere kvalitet har vist bedre effekt av LMWH sammenlignet med kompresjonsstrømper, LMWH bør således gjeninnsettes så snart det er tilrådelig.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Inneliggende indremedisinske pasienter med høy risiko
Intervensjon: Profylakse (UFH, LMWH, Fondaparinuks)
Komparator: Placebo/ingen behandling

Sammendrag

Bibliografi: Dentali F, Douketis JD, Gianni M, Lim W, Crowther MA. Meta-analysis: Anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. Ann Intern Med. 2007;146(4):278-288.

Lloyd NS, Douketis JD, Moinuddin I, Lim W, Crowther MA. Anticoagulant prophylaxis to prevent asymptomatic deep vein thrombosis in hospitalized medcal patients: A systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost. 2008;6(3):405-414.

Alikhan R, Cohen AT. Heparin for the prevention of venous thromboembolism in general medical patients (excluding stroke and myocardial infarction). Cochrane Database Syst Rev. 2009;(3):CD003747.

Utgangsrisiko: Risikoen for utfallene DVT og lungeemboli uten profylakse er basert på data fra Barbar et al. mens risikoen for mortalitet og blødning er basert på data for kontrollgruppen i en meta-analyse av Dentali et al. Dentali et al. fant en mortatitetsinsidens på tvers av 7 RCTer på 14 av 9902 (0.1%) i intervensjonsgruppen vs 39 av 10051 (0.4%) i placebogruppen. I fire studier ble det registrert totalt 18 fatale blødninger blant 8249 inkluderte (0.22%) i profylaksegruppen vs 7 av 8365 (0.08%) i placebogruppen.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Placebo/ingen behandling Profylakse (UFH, LMWH, Fondaparinuks)	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Trombocytopeni	Odds ratio 0.91 (CI 95% 0.54 - 1.53) Basert på data fra 4,624 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 6-21 dager	**13** per 1000 **12** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 6 færre - 7 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og upresise estimater	
Symptomatisk DVT	Relativ risiko 0.47 (CI 95% 0.22 - 1) Basert på data fra 5,206 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 1-14 dager	**67** per 1000 **33** per 1000 Forskjell: **34 færre** per 1000 (CI 95% 51 færre - 0 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Ikke-fatal lungeemboli	Relativ risiko 0.61 (CI 95% 0.23 - 1.67) Basert på data fra 5,206 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 1-22 dager	**39** per 1000 **24** per 1000 Forskjell: **15 færre** per 1000 (CI 95% 30 færre - 26 flere)	**Moderat** Upresise etimater	

Større blødning	Odds ratio 1.32 (CI 95% 0.73 - 2.37) Basert på data fra 8,605 pasienter i 8 studier. Oppfølgingstid 10-110 dager	**4** per 1000 **5** per 1000 Forskjell: **1 flere** per 1000 (CI 95% 1 færre - 6 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Mortalitet	Odds ratio 0.97 (CI 95% 0.79 - 1.19) Basert på data fra 7,355 pasienter i 5 studier. Oppfølgingstid 1-22 dager	**45** per 1000 **44** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 9 færre - 8 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[82] Dentalie F et al. Meta-analysis: Anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical Patients. Ann Intern Med. 2007, 146 (4) :278-288. . Pubmed Tidsskrift

[83] Lloyd NS et al. Anticoagulant prophylaxis to prevent asymptomatic deep vein thrombosis in hospitalized medical patients: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemostas. 2008, 6 (3) :405-414.. Pubmed Tidsskrift

[84] Alikhan R et al. Heparin for the prevention of venous thromboembolism in general medical Patients (excluding stroke and myocardial infarction). Cochrane Database Syst Rev. 2009; (3): CD003747.. Pubmed Tidsskrift

[95] Barbar S et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. J Thromb Haemost. 2010;8(11):2450-2457.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Inneliggende indremedisinske pasienter med høy risiko
Intervensjon: Kompresjonsstrømper
Komparator: Ingen behandling

Sammendrag

Bibliografi: Kierkegaard A, Norgren L. Graduated compression stockings in the prevention of deep vein thrombosis in patients with acute myocardial infarction. Eur Heart J. 1993;14(10):1365-1368.
Muir KW, Watt A, Baxter G, Grosset DG, Lees KR. Randomized trial of graded compression stocking for prevention of deep-vein thrombosis after acute stroke. QJM. 2000;93(6):359-364.

Dennis M, Sandercock PA, Reid J, et al. The CLOTS Trials Collaboration. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicenter, randomized controlled trial.

Lancet. 2009;373(9679):1958-1965.

Utgangsrisiko: Risikoen for DVT og lungeemboli uten profylakse er basert på data fra Barbar et al. mens risikoen for mortalitet og blødning er basert på data fra kontrollgruppen i en meta-analyse av Dentali et al. Utgangsrisiko for iskemi og hudkomplikasjoner er basert på kontrollgrupen i CLOTS-studien.

Relativ risikoreduksjon ved bruk av kompresjonsstrømper: Estimater er hovedsaklig basert på CLOTS-studien, som inkluderte slagpasienter, dvs at det er brukt delvis indirekte data. I denne studien var ikke personalet som vurderte endepunktene hudkomplikasjoner og iskemi blindet.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen behandling Kompresjonsstrømper	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Symptomatisk DVT	Relativ risiko 0.91 (CI 95% 0.63 - 1.29) Basert på data fra 1,256 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1-30 dager	**67** per 1000 **61** per 1000 Forskjell: **6 færre** per 1000 (CI 95% 25 færre - 19 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Ikke-fatal lungeemboli	Relativ risiko 0.65 (CI 95% 0.33 - 1.31) Basert på data fra 1,256 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1-30 dager	**39** per 1000 **25** per 1000 Forskjell: **14 færre** per 1000 (CI 95% 26 færre - 12 flere)	**Lav** Svært upresise estimater	
Mortalitet	Relativ risiko 1.06 (CI 95% 0.94 - 1.2) Basert på data fra 1,321 pasienter i 2 studier. Oppfølgingstid 1-30 dager	**45** per 1000 **48** per 1000 Forskjell: **3 flere** per 1000 (CI 95% 3 færre - 9 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Hudkomplikasjoner	Relativ risiko 4.02 (CI 95% 2.34 - 6.91) Basert på data fra 1,256 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1-30 dager	**13** per 1000 **51** per 1000 Forskjell: **38 flere** per 1000 (CI 95% 17 flere - 75 flere)	**Veldig lav** Upresise estimater, indirekte data, risiko for systematiske feil	

Underekstremitet iskemi/amputasjon	Relativ risiko 3.52 (CI 95% 0.73 - 16.9) Basert på data fra 1,256 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1-30 dager	**2** per 1000 **6** per 1000 Forskjell: **4 flere** per 1000 (CI 95% 0 færre - 25 flere)	**Veldig lav** Svært upresise estimater, risiko for systematiske feil	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[82] Dentalie F et al. Meta-analysis: Anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical Patients. Ann Intern Med. 2007, 146 (4) :278-288. . Pubmed Tidsskrift

[85] Kierkegaard A et al. Graduated compression stockings in the prevention of deep vein thrombosis in Patients with acute myocardial infarction. Eur Heart J. 1993; 14 (10) :1365-1368.. Pubmed Tidsskrift

[86] Muir KW et al. Randomized trial of graded compression stocking for the prevention of deep-vein thrombosis after acute stroke. QJM. 2000; 93 (6) :359-364.. Pubmed Tidsskrift

[87] Dennis M et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. Lancet. 2009: 373 (9679) :1958-1965.. Pubmed Tidsskrift

[95] Barbar S et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. J Thromb Haemost. 2010;8(11):2450-2457.. Pubmed Tidsskrift

Svak Anbefaling

Ved høy tromboserisiko foreslår vi bruk av kompresjonsstrømper.
Når blødningsrisikoen avtar foreslår vi overgang til lavmolekylært heparin (LMWH).

Praktisk Info

Tromboserisikoen foreslås vurdert ved hjelp av Padua risikoskår, der 4 poeng eller høyere klassifiseres som høy risiko. På tross av begrensningene ved denne risikoskåren (lavt antall hendelser og manglende validering), representerer den likevel et praktisk verktøy for å risikostratifisere indremedisinske pasienter. De fleste pasientene i Paduastudien som ikke mottok profylakse og utviklet DVT/LE hadde en malign tilstand og/eller var > 70 år. Det bør derfor gjøres individuelle vurderinger hos pasienter med malign sykdom (Padua-skår 3) der svulst i ventrikkel, hjerne, pankreas, lunge, nyre, lymfom og myelom spesielt er vist å være forbundet med økt tromboserisiko (Ay et al 2010). Det tillegges at andre studier i tillegg har funnet økt tromboserisiko ved inneliggende CVK.

Listen under gir en oversikt over pasientspesifikke faktorer som gir økt blødningsrisiko. Betydelig økt blødningsrisiko anses å foreligge om pasienten har flere faktorer eller ved en av følgende faktorer: Aktivt gastroduodenalt sår, blødning i løpet av 3 mnd forut for innleggelsen eller trombocytter < 50 x109/l.

Det anbefales lårhøye kompresjonsstrømper.

Padua risikoskår for venøs tromboemboli

Lav risiko = < 4 poeng. Høy risiko = 4 poeng og høyere

3 poeng	Aktiv malign sykdom
3 poeng	Tidligere DVT eller lungeemboli
3 poeng	Immobilisering 3 dager eller lenger
3 poeng	Kjent trombofili
2 poeng	Nylig traume eller kirurgi (<1mnd)
1 poeng	Alder 70 år og høyere
1 poeng	Hjerte- eller respirasjonssvikt
1 poeng	Hjerteinfarkt eller iskemisk slag
1 poeng	Infeksjon eller reumatologisk sykdom
1 poeng	BMI 30 og høyere
1 poeng	Hormonbehandling

Risikofaktorer for blødning:

- Aktiv ventrikkel- eller duodenalulcus
- Blødning < 3 mnd
- Trombocytter < 50
- Alder > 85 år
- Leversvikt med INR > 1,5
- Nyresvikt med GFR < 30
- Intensivpasient
- Inneliggende CVK
- Reumatisk sykdom
- Aktiv malign lidelse
- Mannlig pasient

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

LMWH kan øke risikoen for blødning med rundt 32%. Ved høy tromboserisiko er risiko for DVT 67/1000 og lungeemboli 39/1000. LMWH reduserer antall DVT til 33/1000. Kompresjonsstrømper reduserer antall DVT til 61/1000 på bekostning av 4-doblet økt risiko for hudkomplikasjoner (fra 13 til 52/1000. Ingen sikker effekt på mortalitet eller lungeemboli er vist.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Moderat på grunn av få hendelser i studiene.

Verdier og preferanser

-

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Hos pasienter med pågående blødning eller forhøyet blødningsrisiko, er det en klar anbefaling at man ikke bruker antikoagulasjon som tromboseprofylakse. Data av høyere kvalitet har vist bedre effekt av LMWH sammenlignet med kompresjonsstrømper, LMWH bør således gjeninnsettes så snart det er tilrådelig.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Inneliggende indremedisinske pasienter med høy risiko
Intervensjon: Profylakse (UFH, LMWH, Fondaparinuks)
Komparator: Placebo/ingen behandling

Sammendrag

Bibliografi: Dentali F, Douketis JD, Gianni M, Lim W, Crowther MA. Meta-analysis: Anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. Ann Intern Med. 2007;146(4):278-288.

Lloyd NS, Douketis JD, Moinuddin I, Lim W, Crowther MA. Anticoagulant prophylaxis to prevent asymptomatic deep vein thrombosis in hospitalized medcal patients: A systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost. 2008;6(3):405-414.

Alikhan R, Cohen AT. Heparin for the prevention of venous thromboembolism in general medical patients (excluding stroke and myocardial infarction). Cochrane Database Syst Rev. 2009;(3):CD003747.

Utgangsrisiko: Risikoen for utfallene DVT og lungeemboli uten profylakse er basert på data fra Barbar et al. mens risikoen for mortalitet og blødning er basert på data for kontrollgruppen i en meta-analyse av Dentali et al. Dentali et al. fant en mortatitetsinsidens på tvers av 7 RCTer på 14 av 9902 (0.1%) i intervensjonsgruppen vs 39 av 10051 (0.4%) i placebogruppen. I fire studier ble det registrert totalt 18 fatale blødninger blant 8249 inkluderte (0.22%) i profylaksegruppen vs 7 av 8365 (0.08%) i placebogruppen.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Placebo/ingen behandling Profylakse (UFH, LMWH, Fondaparinuks)	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Trombocytopeni	Odds ratio 0.91 (CI 95% 0.54 - 1.53) Basert på data fra 4,624 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 6-21 dager	**13** per 1000 **12** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 6 færre - 7 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og upresise estimater	
Symptomatisk DVT	Relativ risiko 0.47 (CI 95% 0.22 - 1) Basert på data fra 5,206 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 1-14 dager	**67** per 1000 **33** per 1000 Forskjell: **34 færre** per 1000 (CI 95% 51 færre - 0 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Ikke-fatal lungeemboli	Relativ risiko 0.61 (CI 95% 0.23 - 1.67) Basert på data fra 5,206 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 1-22 dager	**39** per 1000 **24** per 1000 Forskjell: **15 færre** per 1000 (CI 95% 30 færre - 26 flere)	**Moderat** Upresise etimater	

Større blødning	Odds ratio 1.32 (CI 95% 0.73 - 2.37) Basert på data fra 8,605 pasienter i 8 studier. Oppfølgingstid 10-110 dager	**4** per 1000 **5** per 1000 Forskjell: **1 flere** per 1000 (CI 95% 1 færre - 6 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Mortalitet	Odds ratio 0.97 (CI 95% 0.79 - 1.19) Basert på data fra 7,355 pasienter i 5 studier. Oppfølgingstid 1-22 dager	**45** per 1000 **44** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 9 færre - 8 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[82] Dentalie F et al. Meta-analysis: Anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical Patients. Ann Intern Med. 2007, 146 (4) :278-288. . Pubmed Tidsskrift

[83] Lloyd NS et al. Anticoagulant prophylaxis to prevent asymptomatic deep vein thrombosis in hospitalized medical patients: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemostas. 2008, 6 (3) :405-414.. Pubmed Tidsskrift

[84] Alikhan R et al. Heparin for the prevention of venous thromboembolism in general medical Patients (excluding stroke and myocardial infarction). Cochrane Database Syst Rev. 2009; (3): CD003747.. Pubmed Tidsskrift

[95] Barbar S et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. J Thromb Haemost. 2010;8(11):2450-2457.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Inneliggende indremedisinske pasienter med høy risiko
Intervensjon: Kompresjonsstrømper
Komparator: Ingen behandling

Sammendrag

Bibliografi: Kierkegaard A, Norgren L. Graduated compression stockings in the prevention of deep vein thrombosis in patients with acute myocardial infarction. Eur Heart J. 1993;14(10):1365-1368.
Muir KW, Watt A, Baxter G, Grosset DG, Lees KR. Randomized trial of graded compression stocking for prevention of deep-vein thrombosis after acute stroke. QJM. 2000;93(6):359-364.

Dennis M, Sandercock PA, Reid J, et al. The CLOTS Trials Collaboration. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicenter, randomized controlled trial.

Lancet. 2009;373(9679):1958-1965.

Utgangsrisiko: Risikoen for DVT og lungeemboli uten profylakse er basert på data fra Barbar et al. mens risikoen for mortalitet og blødning er basert på data fra kontrollgruppen i en meta-analyse av Dentali et al. Utgangsrisiko for iskemi og hudkomplikasjoner er basert på kontrollgrupen i CLOTS-studien.

Relativ risikoreduksjon ved bruk av kompresjonsstrømper: Estimater er hovedsaklig basert på CLOTS-studien, som inkluderte slagpasienter, dvs at det er brukt delvis indirekte data. I denne studien var ikke personalet som vurderte endepunktene hudkomplikasjoner og iskemi blindet.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen behandling Kompresjonsstrømper	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Symptomatisk DVT	Relativ risiko 0.91 (CI 95% 0.63 - 1.29) Basert på data fra 1,256 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1-30 dager	**67** per 1000 **61** per 1000 Forskjell: **6 færre** per 1000 (CI 95% 25 færre - 19 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Ikke-fatal lungeemboli	Relativ risiko 0.65 (CI 95% 0.33 - 1.31) Basert på data fra 1,256 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1-30 dager	**39** per 1000 **25** per 1000 Forskjell: **14 færre** per 1000 (CI 95% 26 færre - 12 flere)	**Lav** Svært upresise estimater	
Mortalitet	Relativ risiko 1.06 (CI 95% 0.94 - 1.2) Basert på data fra 1,321 pasienter i 2 studier. Oppfølgingstid 1-30 dager	**45** per 1000 **48** per 1000 Forskjell: **3 flere** per 1000 (CI 95% 3 færre - 9 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Hudkomplikasjoner	Relativ risiko 4.02 (CI 95% 2.34 - 6.91) Basert på data fra 1,256 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1-30 dager	**13** per 1000 **51** per 1000 Forskjell: **38 flere** per 1000 (CI 95% 17 flere - 75 flere)	**Veldig lav** Upresise estimater, indirekte data, risiko for systematiske feil	

Underekstremitet iskemi/amputasjon	Relativ risiko 3.52 (CI 95% 0.73 - 16.9) Basert på data fra 1,256 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1-30 dager	**2** per 1000 **6** per 1000 Forskjell: **4 flere** per 1000 (CI 95% 0 færre - 25 flere)	**Veldig lav** Svært upresise estimater, risiko for systematiske feil	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[82] Dentalie F et al. Meta-analysis: Anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical Patients. Ann Intern Med. 2007, 146 (4) :278-288. . Pubmed Tidsskrift

[85] Kierkegaard A et al. Graduated compression stockings in the prevention of deep vein thrombosis in Patients with acute myocardial infarction. Eur Heart J. 1993; 14 (10) :1365-1368.. Pubmed Tidsskrift

[86] Muir KW et al. Randomized trial of graded compression stocking for the prevention of deep-vein thrombosis after acute stroke. QJM. 2000; 93 (6) :359-364.. Pubmed Tidsskrift

[87] Dennis M et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. Lancet. 2009: 373 (9679) :1958-1965.. Pubmed Tidsskrift

[95] Barbar S et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. J Thromb Haemost. 2010;8(11):2450-2457.. Pubmed Tidsskrift

Kritisk syke

Svak Anbefaling

Vi foreslår bruk av lavmolekylært heparin (LMWH).

Praktisk Info

Det finnes ingen validert risikoskår for kritisk syke pasienter. Opptil 80% av intensvipasienter utvikler en eller blødninger, oftest små. For faktorer forbundet med økt risiko for blødning, se listen under.

Anbefalt dosering: sc enoxaparin 40 mg x 1, sc dalteparin 5000 IE x 1, fondaparinuks 2,5 mg x 1 inntil utskrivelse eller full mobilisering. Dosejustering eller seponering vurderes ved alvorlig nyresvikt (GFR < 30ml/min). Vi foreslår bruk av fondaparinuks ved allergi mot LMWH.

Følgende faktorer kan gi økt risiko for blødning:

- Aktiv ventrikkel- eller duodenalulcus
- Blødning < 3 mnd
- Trombocytter < 50
- Alder > 85 år
- Leversvikt med INR > 1,5
- Nyresvikt med GFR < 30
- Intensivpasient
- CVK
- Reumatisk sykdom
- Aktiv malign sykdom
- Mann

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Risiko for DVT uten profylakse er 58/1000 og for lungeemboli (LE) 42/1000. Blødningsrisikoen er estimert til 27/1000. Med profylakse ses 31 færre DVT og 9 flere større blødninger. Ingen signifikant forskjell på mortalitet og lungeemboli.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Moderat, på grunn av lavt antall hendelser i studiene.

Verdier og preferanser

-

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Risiko for DVT og lungeemboli hos kritisk syke pasienter varierer, avhengig av primærsykdom og forløpet av sykdommen. Studier på denne heterogene pasientgruppen er derfor vanskelig og få er utført. Det er derfor brukt indirekte data (fra andre medisinske populasjoner) av høyere kvalitet for å beregne estimater for fordeler og ulemper ved profylakse.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Kritisk syke
Intervensjon: LMWH
Komparator: Placebo

Sammendrag

Bibliografi: Dentali F, Douketis JD, Gianni M, Lim W, Crowther MA. Meta-analysis: Anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. Ann Intern Med. 2007;146(4):278-288.
Lloyd NS, Douketis JD, Moinuddin I, Lim W, Crowther MA. Anticoagulant prophylaxis to prevent asymptomatic deep vein thrombosis in hospitalized medcal patients: A systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost. 2008;6(3):405-414.
Alikhan R, Cohen AT. Heparin for the prevention of venous thromboembolism in general medical patients (excluding stroke and myocardial infarction). Cochrane Database Syst Rev. 2009;(3):CD003747.

Shorr AF, Williams MD. Venous thromboembolism in critically ill patients. Observations from a randomized trial in sepsis. Thromb Haemost. 2009;101(1):139-144. (RR 1.01, (0.31-3.31)).
Fraisse F, Holzapfel L, Couland JM et al. Nadroparin in the prevention of deep vein thrombosis in acute decompensated COPD. The Association of Non-University Affiliated Intensive Care Specialist Physicians of France. Am J Respir Crit Care Med. 2000;161(4 pt 1):1109-1114.

Risiko for lungeemboli med placebo: Risikoestimater er basert på data fra en rekke observasjonsstudier der man fant en insidens på 4.2%. Dette estimatet er deretter justert for den relative effekten av profylakse gitt.
Relativ risiko med LMWH: I den originale retningslinjen (AT9) er relative effektestimater fra Shorr et al. og Fraisse et al. benyttet, med en relativ risiko (RR) for DVT på 0.82 (95% KI 0.51-1.32). Vi har erstattet dette upresise estimatet med et noe mer presist estimat hentet fra en meta-analyse på medisinske pasienter (se evidensprofil 4 i den originale retningslinjen). Kvaliteten på dokumentasjonen er ikke nedgradert ytterligere for bruk av delvis indirekte data. Det er publisert en nyere metaanalyse (Lederle et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis in Hospitalized Medical Patients
and Those With Stroke: A Background Review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. Ann Intern Med. 2011;155:602-615) på effekten av heparinprofylakse på indremedisinske pasienter og pasienter med gjennomgått slag. Da de nye effektestimatene ikke endrer anbefalingen har vi valgt å ikke oppdatere evidensprofilen.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Placebo LMWH	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Symptomatisk DVT	Relativ risiko 0.47 (CI 95% 0.22 - 1) Basert på data fra 5,206 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 1-14 dager	**58** per 1000 **27** per 1000 Forskjell: **31 færre** per 1000 (CI 95% 45 færre - 0 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Ikke-fatal lungeemboli	Relativ risiko 0.61 (CI 95% 0.23 - 1.67) Basert på data fra 5,206 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 1-22 dager	**42** per 1000 **26** per 1000 Forskjell: **16 færre** per 1000 (CI 95% 32 færre - 28 flere)	**Moderat** Upresise etimater	
Større blødning	Odds ratio 1.32 (CI 95% 0.73 - 2.37) Basert på data fra 8,605 pasienter i 8 studier. Oppfølgingstid 10-110 dager	**27** per 1000 **36** per 1000 Forskjell: **9 flere** per 1000 (CI 95% 7 færre - 37 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Mortalitet	Odds ratio 0.97 (CI 95% 0.79 - 1.19) Basert på data fra 7,355 pasienter i 5 studier. Oppfølgingstid 1-22 dager	**94** per 1000 **91** per 1000 Forskjell: **3 færre** per 1000 (CI 95% 20 færre - 18 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[27] Lederle et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis in Hospitalized Medical Patients and Those With Stroke: A Background Review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. Annals of Internal Medicine. 2011;155:602-615.. Pubmed Tidsskrift

[82] Dentalie F et al. Meta-analysis: Anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical Patients. Ann Intern Med. 2007, 146 (4) :278-288. . Pubmed Tidsskrift

[83] Lloyd NS et al. Anticoagulant prophylaxis to prevent asymptomatic deep vein thrombosis in hospitalized medical patients: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemostas. 2008, 6 (3) :405-414.. Pubmed Tidsskrift

[84] Alikhan R et al. Heparin for the prevention of venous thromboembolism in general medical Patients (excluding stroke and myocardial infarction). Cochrane Database Syst Rev. 2009; (3): CD003747.. Pubmed Tidsskrift

[90] Shorr AF et al. Venous thromboembolism in Critically ill Patients. Observations from a randomized trial in sepsis. Thromb Haemostas. 2009: 101 (1) :139-144. (RR 1.01, (0.31 to 3.31)).. Pubmed Tidsskrift

[91] Fraisse F et al. Nadroparin in the prevention of deep vein thrombosis in acute decompensated COPD. The Association of Non-University Affiliated Intensive Care Specialist Physicians of France. Am J Crit Care With respire. 2000; 161 (4 pt 1) :1109-1114.. Pubmed Tidsskrift

Kritisk syke med pågående blødning eller høy blødningsrisiko

Svak Anbefaling

Vi foreslår bruk av kompresjonsstrømper inntil blødningsrisikoen avtar.
Når denne avtar foreslår vi å erstatte kompresjonsstrømpene med lavmolekylært heparin (LMWH).

Praktisk Info

Det finnes ingen validert risikoskår for kritisk syke pasienter. Opptil 80% av intensvipasienter utvikler en eller blødninger, oftest små. For faktorer forbundet med økt risiko for blødning, se listen under.

Anbefalt dosering: sc enoxaparin 40 mg x 1, sc dalteparin 5000 IE x 1, fondaparinuks 2,5 mg x 1 inntil utskrivelse eller full mobilisering. Dosejustering eller seponering vurderes ved alvorlig nyresvikt (GFR < 30ml/min). Vi foreslår bruk av fondaparinuks ved allergi mot LMWH. Det anbefales kompresjonsstrømper til låret.

Følgende faktorer kan gi økt risiko for blødning:

- Aktiv ventrikkel- eller duodenalulcus
- Blødning < 3 mnd
- Trombocytter < 50
- Alder > 85 år
- Leversvikt med INR > 1,5
- Nyresvikt med GFR < 30
- Intensivpasient
- CVK
- Reumatisk sykdom
- Aktiv malign sykdom
- Mann

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Risiko for DVT uten profylakse er 58/1000 og for lungeemboli (LE) 42/1000. Blødningsrisikoen er estimert til 27/1000. Med profylakse ses 31 færre DVT og 9 flere større blødninger. Ingen signifikant forskjell på mortalitet og lungeemboli. Kompresjonsstrømper reduserer antall DVT til 53/1000 på bekostning av 4-doblet økt risiko for hudkomplikasjoner (fra 13 til 52/1000).

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Lav. Data er basert på en mindre randomisert studie med relativt få hendelser som har resultert i svært upresise estimater, dvs vide konfidensintervall. Lungeembolier ble ikke systematisk vurdert. Det finnes ingen randomiserte studier på bruk av kompresjonsstrømper hos kritisk syke pasienter, derfor er det brukt indirekte relative effektestimater fra studier på kirurgiske og slagpasienter.

Verdier og preferanser

-

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Risiko for DVT og lungeemboli hos kritisk syke pasienter varierer, avhengig av primærsykdom og forløpet av sykdommen. Studier på denne heterogene pasientgruppen er derfor vanskelig og få er utført. Her sees svært upresise effektestimater som ikke kan vise en sikkert betydningsfull effekt av LMWH på forekomsten av DVT/LE i tillegg til en betydelig økt blødningsrisiko. Derimot viser indirekte data (på andre medisinske populasjoner) av høyere kvalitet at fordelene ved profylakse klart oppveier ulempene. LMWH er vist å ha overlegen effekt over kompresjonsstrømper og dette bør således gjeninnsettes så snart det er tilrådelig.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Inneliggende indremedisinske pasienter med høy risiko
Intervensjon: Kompresjonsstrømper
Komparator: Ingen behandling

Sammendrag

Bibliografi: Kierkegaard A, Norgren L. Graduated compression stockings in the prevention of deep vein thrombosis in patients with acute myocardial infarction. Eur Heart J. 1993;14(10):1365-1368.
Muir KW, Watt A, Baxter G, Grosset DG, Lees KR. Randomized trial of graded compression stocking for prevention of deep-vein thrombosis after acute stroke. QJM. 2000;93(6):359-364.

Dennis M, Sandercock PA, Reid J, et al. The CLOTS Trials Collaboration. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicenter, randomized controlled trial. Lancet. 2009;373(9679):1958-1965.

Utgangsrisiko: Risikoen for DVT og lungeemboli uten profylakse er basert på data fra Barbar et al. mens risikoen for mortalitet og blødning er basert på data fra kontrollgruppen i en meta-analyse av Dentali et al. Utgangsrisiko for iskemi og hudkomplikasjoner er basert på kontrollgrupen i CLOTS-studien.

Relativ risikoreduksjon ved bruk av kompresjonsstrømper: Estimater er hovedsaklig basert på CLOTS-studien, som inkluderte slagpasienter, dvs at det er brukt delvis indirekte data. I denne studien var ikke personalet som vurderte endepunktene hudkomplikasjoner og iskemi blindet.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen behandling — Kompresjonsstrømper	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Symptomatisk DVT	Relativ risiko 0.91 (CI 95% 0.63 - 1.29) Basert på data fra 1,256 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1-30 dager	**67** per 1000 — **61** per 1000 Forskjell: **6 færre** per 1000 (CI 95% 25 færre - 19 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Ikke-fatal lungeemboli	Relativ risiko 0.65 (CI 95% 0.33 - 1.31) Basert på data fra 1,256 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1-30 dager	**39** per 1000 — **25** per 1000 Forskjell: **14 færre** per 1000 (CI 95% 26 færre - 12 flere)	**Lav** Svært upresise estimater	
Mortalitet	Relativ risiko 1.06 (CI 95% 0.94 - 1.2) Basert på data fra 1,321 pasienter i 2 studier. Oppfølgingstid 1-30 dager	**45** per 1000 — **48** per 1000 Forskjell: **3 flere** per 1000 (CI 95% 3 færre - 9 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Hudkomplikasjoner	Relativ risiko 4.02 (CI 95% 2.34 - 6.91) Basert på data fra 1,256 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1-30 dager	**13** per 1000 **51** per 1000 Forskjell: **38 flere** per 1000 (CI 95% 17 flere - 75 flere)	**Veldig lav** Upresise estimater, indirekte data, risiko for systematiske feil	
Underekstremitet iskemi/amputasjon	Relativ risiko 3.52 (CI 95% 0.73 - 16.9) Basert på data fra 1,256 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1-30 dager	**2** per 1000 **6** per 1000 Forskjell: **4 flere** per 1000 (CI 95% 0 færre - 25 flere)	**Veldig lav** Svært upresise estimater, risiko for systematiske feil	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[82] Dentalie F et al. Meta-analysis: Anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical Patients. Ann Intern Med. 2007, 146 (4) :278-288. . Pubmed Tidsskrift

[85] Kierkegaard A et al. Graduated compression stockings in the prevention of deep vein thrombosis in Patients with acute myocardial infarction. Eur Heart J. 1993; 14 (10) :1365-1368.. Pubmed Tidsskrift

[86] Muir KW et al. Randomized trial of graded compression stocking for the prevention of deep-vein thrombosis after acute stroke. QJM. 2000; 93 (6) :359-364.. Pubmed Tidsskrift

[87] Dennis M et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. Lancet. 2009: 373 (9679) :1958-1965.. Pubmed Tidsskrift

[95] Barbar S et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. J Thromb Haemost. 2010;8(11):2450-2457.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Kritisk syke
Intervensjon: LMWH
Komparator: Placebo

Sammendrag

Bibliografi: Dentali F, Douketis JD, Gianni M, Lim W, Crowther MA. Meta-analysis: Anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. Ann Intern Med. 2007;146(4):278-288.
Lloyd NS, Douketis JD, Moinuddin I, Lim W, Crowther MA. Anticoagulant prophylaxis to prevent asymptomatic deep vein

thrombosis in hospitalized medcal patients: A systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost. 2008;6(3):405-414.
Alikhan R, Cohen AT. Heparin for the prevention of venous thromboembolism in general medical patients (excluding stroke and myocardial infarction). Cochrane Database Syst Rev. 2009;(3):CD003747.
Shorr AF, Williams MD. Venous thromboembolism in critically ill patients. Observations from a randomized trial in sepsis. Thromb Haemost. 2009;101(1):139-144. (RR 1.01, (0.31-3.31)).
Fraisse F, Holzapfel L, Couland JM et al. Nadroparin in the prevention of deep vein thrombosis in acute decompensated COPD. The Association of Non-University Affiliated Intensive Care Specialist Physicians of France. Am J Respir Crit Care Med. 2000;161(4 pt 1):1109-1114.

Risiko for lungeemboli med placebo: Risikoestimater er basert på data fra en rekke observasjonsstudier der man fant en insidens på 4.2%. Dette estimatet er deretter justert for den relative effekten av profylakse gitt.
Relativ risiko med LMWH: I den originale retningslinjen (AT9) er relative effektestimater fra Shorr et al. og Fraisse et al. benyttet, med en relativ risiko (RR) for DVT på 0.82 (95% KI 0.51-1.32). Vi har erstattet dette upresise estimatet med et noe mer presist estimat hentet fra en meta-analyse på medisinske pasienter (se evidensprofil 4 i den originale retningslinjen). Kvaliteten på dokumentasjonen er ikke nedgradert ytterligere for bruk av delvis indirekte data. Det er publisert en nyere metaanalyse (Lederle et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis in Hospitalized Medical Patients
and Those With Stroke: A Background Review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. Ann Intern Med. 2011;155:602-615) på effekten av heparinprofylakse på indremedisinske pasienter og pasienter med gjennomgått slag. Da de nye effektestimatene ikke endrer anbefalingen har vi valgt å ikke oppdatere evidensprofilen.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Placebo LMWH	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Symptomatisk DVT	Relativ risiko 0.47 (CI 95% 0.22 - 1) Basert på data fra 5,206 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 1-14 dager	**58** per 1000 **27** per 1000 Forskjell: **31 færre** per 1000 (CI 95% 45 færre - 0 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Ikke-fatal lungeemboli	Relativ risiko 0.61 (CI 95% 0.23 - 1.67) Basert på data fra 5,206 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 1-22 dager	**42** per 1000 **26** per 1000 Forskjell: **16 færre** per 1000 (CI 95% 32 færre - 28 flere)	**Moderat** Upresise etimater	
Større blødning	Odds ratio 1.32 (CI 95% 0.73 - 2.37) Basert på data fra 8,605	**27** per 1000 **36** per 1000	**Moderat** Upresise estimater	

	pasienter i 8 studier. Oppfølgingstid 10-110 dager	Forskjell: **9 flere** per 1000 (CI 95% 7 færre - 37 flere)		
Mortalitet	Odds ratio 0.97 (CI 95% 0.79 - 1.19) Basert på data fra 7,355 pasienter i 5 studier. Oppfølgingstid 1-22 dager	**94** per 1000 **91** per 1000 Forskjell: **3 færre** per 1000 (CI 95% 20 færre - 18 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[27] Lederle et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis in Hospitalized Medical Patients and Those With Stroke: A Background Review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. Annals of Internal Medicine. 2011;155:602-615.. Pubmed Tidsskrift

[82] Dentalie F et al. Meta-analysis: Anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical Patients. Ann Intern Med. 2007, 146 (4) :278-288. . Pubmed Tidsskrift

[83] Lloyd NS et al. Anticoagulant prophylaxis to prevent asymptomatic deep vein thrombosis in hospitalized medical patients: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemostas. 2008, 6 (3) :405-414.. Pubmed Tidsskrift

[84] Alikhan R et al. Heparin for the prevention of venous thromboembolism in general medical Patients (excluding stroke and myocardial infarction). Cochrane Database Syst Rev. 2009; (3): CD003747.. Pubmed Tidsskrift

[90] Shorr AF et al. Venous thromboembolism in Critically ill Patients. Observations from a randomized trial in sepsis. Thromb Haemostas. 2009: 101 (1) :139-144. (RR 1.01, (0.31 to 3.31)).. Pubmed Tidsskrift

[91] Fraisse F et al. Nadroparin in the prevention of deep vein thrombosis in acute decompensated COPD. The Association of Non-University Affiliated Intensive Care Specialist Physicians of France. Am J Crit Care With respire. 2000; 161 (4 pt 1) :1109-1114.. Pubmed Tidsskrift

Behandlingslengde

Sterk Anbefaling

Vi fraråder å forlenge behandlingen utover sykehusoppholdet eller etter mobilisering.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper	Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Forlenget bruk av tromboseprofylakse reduserer symptomatiske proksimale DVT'er fra 8 til 2/1000, men øker større blødninger fra 3 til 8 pr 1000 behandlede pasienter.

Kvalitet på dokumentasjonen Moderat

Moderat, på grunn av metodologiske begrensinger.

Verdier og preferanser Ingen betydelig variasjon forventet

Gitt liten absolutt reduksjon av DVT og tilnærmet like mange forårsakede blødninger antas de færreste pasienter å foretrekke forlenget behandling.

Ressursbruk og andre hensyn Ingen vesentlige problemer med anbefalt alternativ

Forlenget profylakse opptil 1 måned etter utskrivelse koster ytterligere 1100 NOK i henhold til priser anno 2013. For oppdaterte kostnadsopplysninger henvises det til www.legemiddelverket.no.

Begrunnelse

Kun en randomisert studie av forlenget tromboseprofylakse med LMWH er funnet, med 6085 pasienter. Den viste redusert forekomst av totalt antall hendelser med venøs tromboemboli, men ingen effekt på lungeemboli alene. Det var økt blødningsrisiko, og denne oppveier gevinsten ved tromboseprofylakse.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Inneliggende pasienter med redusert mobilitet
Intervensjon: Forlenget profylakse etter utskrivelse
Komparator: Standard profylakse

Sammendrag

Bibliografi: Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, et al. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: a randomized trial. Ann Intern Med. 2010;153(1):8-18.

Moderat til veldig lav kvalitet på dokumentasjonen: Kvaliteten er nedgradert grunnet risiko for systematiske feil; inklusjonskriteriene for studien er endret underveis, det er ikke utført en intention-to-treat-analyse. Det er dessuten vist upresise estimater (vide konfidensintervaller) grunnet et lavt antall hendelser med kun én fatal lungeemboli og to heparininduserte trombocytopenier.
Større blødning: Det ble registrert fire intrakranielle og ingen fatale blødninger ved forlenget profylakse. Ved standard profylakse var det ingen intrakranielle eller fatale blødninger.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Standard profylakse	Forlenget profylakse etter utskrivelse	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**

Symptomatisk DVT	Relativ risiko 0.25 (CI 95% 0.09 - 0.67) Basert på data fra 4,995 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 24-32 dager	**8** per 1000 **2** per 1000 Forskjell: **6 færre** per 1000 (CI 95% 7 færre - 3 færre)	**Moderat** Risiko for systematiske feil	
Fatal lungeemboli (ikke-fatale tilfeller ikke rapportert)	Relativ risiko 0.34 (CI 95% 0.01 - 8.26) Basert på data fra 4,995 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 24-32 dager	**1** per 1000 **0** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 3 færre - 1 færre)	**Moderat** Risiko for systematiske feil	
Større blødning	Relativ risiko 2.51 (CI 95% 1.21 - 5.22) Basert på data fra 4,995 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 24-32 dager	**3** per 1000 **8** per 1000 Forskjell: **5 flere** per 1000 (CI 95% 1 flere - 14 flere)	**Moderat** Risiko for systematiske feil	
Mortalitet	Relativ risiko 1 (CI 95% 0.7 - 1.43) Basert på data fra 4,995 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 24-32 dager	**22** per 1000 **22** per 1000 Forskjell: **0 færre** per 1000 (CI 95% 7 færre - 9 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og upresise estimater	
Heparin-indusert trombocytopeni (HIT)	Relativ risiko 3.01 (CI 95% 0.12 - 73.93) Basert på data fra 4,624 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 24-32 dager	**0** per 1000 **0** per 1000 Forskjell: **0 flere** per 1000 (CI 95% 0 færre - 0 flere)	**Veldig lav** Risiko for systematiske feil og svært upresise estimater	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[93] Hull RD et al. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical Patients with recently Reduced mobility: a randomized trial. Ann Intern Med. 2010; 153 (1) :8-18.. Pubmed Tidsskrift

Ultralydscreening (uavhengig av risiko)

Svak Anbefaling

Vi foreslår at man ikke rutinemessig utfører screening for dyp venetrombose.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Det er ikke vist at ultralyd for å påvise og behandle asymptomatisk DVT reduserer risiko for lungeemboli hos pasienter med høy risiko for DVT. Falskt positive funn er vanlig og potensiell risiko ved behandling er tilstede.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Lav kvalitet på dokumentasjonen, da det ikke finnes relevante studier på medisinske pasienter. Indirekte data fra studier på kirurgiske og ortopediske populasjoner gir ingen støtte for ultralydscreening.

Verdier og preferanser

-

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Basert på indirekte data tatt fra studier på ortopediske og kirurgiske pasienter finner en ingen holdepunkter for at DVT-screening reduserer antall symptomatiske tilfeller av DVT og lungeemboli. En kan forvente seg et betydelig antall falskt positive funn der påfølgende behandling ikke er fri for hverken bivirkninger eller kostnader. Rutinemessig screening er i seg selv ansett som en unødvendig merutgift gitt at et evt positivt funn ikke er vist å være av betydning for pasienten.

6.2 - Polikliniske pasienter med malign sykdom

Pasienter uten øvrig tilleggsrisiko for DVT/lungeemboli

Svak Anbefaling

Vi foreslår ingen profylakse fremfor rutinemessig bruk av lavmolekylært heparin (LMWH).

Merknad: Med tilleggsrisiko for DVT/LE menes i denne sammenheng: Pågående cytostatikabehandling, innlagt CVK, tidligere venetrombose, redusert bevegelighet, bruk av hormonbehandling, angiogeneseinhibitorer, talidomid og lenalidomide.

Praktisk Info

Risikoen for tromboembolisme er spesielt økt ved visse krefttyper: hjernesvulst, adenocarcinom i lungen, malignitet i ovarie, nyre, pankreas, colon, ventrikkel og prostata i tillegg til hematologiske tilstander. I tillegg øker risikoen ved aktiv kreftterapi og ved inneliggende

CVK.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Om man utgår fra følgende risiko per år uten profylakse: symptomatisk DVT/LE 29 per 1000 pasienter, større blødning 7/1000 og mindre blødning 27/1000, vil LMWH redusere DVT/LE til 16/1000 uten signifikant effekt på antall blødninger. Warfarin gir en 4-doblet økt risiko for større blødning.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Moderat. Estimater for LMWH er basert på en meta-analyse som viste en viss heterogenitet på tvers av studiene samt upresise estimater for død og blødninger. Estimater for warfarin er basert på en meta-analyse der de individuelle studiene var av variabel metodologisk kvalitet og estimatene for alle utfall var upresise.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Det vil trolig foreligge en viss variasjon i pasienters preferanser for og mot profylaktisk behandling pga variabel trombogenitet i grunnlidelsen og blødningsstatus/risiko.

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Pasienter med kreft har minst 6 ganger økt risiko for venøs tromboemboli (VT), og utvikling av DVT er forbundet med økt varighet av sykehusinnleggelser og redusert levetid. Imidlertid er det stor forskjell i risikoen for DVT og lungeemboli blant pasienter med og uten ytterligere risikofaktorer som beskrevet. Anbefalingen er derfor at pasienter uten tilleggsrisiko ikke skal ha medisinsk tromboseprofylakse gitt sannsynlig liten absolutt effekt på bekostning av økte kostnader og daglige injeksjoner.
Pågående cytostatikabehandling er lagt til som en risikofaktor delvis grunnet indirekte data fra en studie som vurderte semuloparin mot placebo samt en systematisk oversikt fra Cochrane som viste effekt av tromboseprofylakse hos polikliniske kreftpasienter behandlet med kjemoterapi. Det presiseres at studiegrunnlaget ikke var tilstrekkelig stort til at endelig konklusjon vedrørende en ev. økt blødningsrisiko kunne stadfestes. Individuelle vurderinger av pasientens nytte av tromboseprofylakse bør derfor veies opp mot blødningsrisikoen.

Tilleggsreferanser: DiNisioM, PorrecaE, FerranteN, OttenHM, CuccurulloF, RutjesAWS. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 2. Art. No.: CD008500. DOI: 10.1002/14651858.CD008500.pub2.
Giancarlo Agnelli, M.D., Daniel J. George, M.D., Ajay K. Kakkar, M.B. Semuloparin for Thromboprophylaxis?in Patients Receiving Chemotherapy for Cancer.?N Engl J Med 2012;366:601-9.??

Problemstilling/ PICO

Populasjon:	Pasienter med malign kreftsykdom, men uten andre indikasjoner for antikoagulasjon
Intervensjon:	Heparin
Komparator:	Ingen antikoagulasjon

Sammendrag

Bibliografi: Akl EA, Gunukula S, Barba M, et al. Parenteral anticoagulation in patients with cancer who have no therapeutic or prophylactic indication for anticoagulation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(4):CD006652.

Risiko for systematiske feil: Kun et fåtall av studiene hadde mangelfull blinding og det er derfor ikke nedgradert for dette.

Heterogenitet: Det er moderat heterogenitet (variasjon) i effektestimatene i studiene som har vurdert død etter et år. En subgruppeanalyse på mortalitet tyder på at det kan foreligge en reduksjon i mortalitet hos pasienter med småcellet lungekreft, men ikke sikkert hos pasienter med langtkommen kreft.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen antikoagulasjon	Heparin	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet	Relativ risiko 0.93 (CI 95% 0.85 - 1.02) Basert på data fra 2,531 pasienter i 8 studier. Oppfølgingstid 1 år	**649** per 1000	**604** per 1000 Forskjell: **45 færre** per 1000 (CI 95% 97 færre - 13 flere)	**Moderat** Heterogene og upresise estimater	
Symptomatisk venøs tromboemboli	Relativ risiko 0.55 (CI 95% 0.37 - 0.82) Basert på data fra 2,264 pasienter i 7 studier. Oppfølgingstid 1 år	**29** per 1000	**16** per 1000 Forskjell: **13 færre** per 1000 (CI 95% 18 færre - 5 færre)	**Høy**	
Større blødning	Relativ risiko 1.3 (CI 95% 0.59 - 2.88) Basert på data fra 2,843 pasienter i 9 studier. Oppfølgingstid 1 år	**7** per 1000	**9** per 1000 Forskjell: **2 flere** per 1000 (CI 95% 3 færre - 11 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Mindre blødning	Relativ risiko 1.05 (CI 95% 0.75 - 1.46) Basert på data fra 2,345 pasienter i 7 studier. Oppfølgingstid 12 uker	**27** per 1000	**28** per 1000 Forskjell: **1 flere** per 1000 (CI 95% 7 færre - 12 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[179] Akl EA et al. Parenteral anticoagulation in Patients with cancer who have no therapeutic or prophylactic indication for anticoagulation. Cochrane Database Syst Rev. 2011; (4): CD006652.. Pubmed Tidsskrift

Sterk Anbefaling

Vi fraråder bruk av warfarin.

Praktisk Info

Risikoen for tromboembolisme er spesielt økt ved visse krefttyper: hjernesvulst, adenocarcinom i lungen, malignitet i ovarie, nyre, pankreas, colon, ventrikkel og prostata i tillegg til hematologiske tilstander. I tillegg øker risikoen ved aktiv kreftterapi og ved inneliggende CVK.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Om man utgår fra følgende risiko per år uten profylakse: symptomatisk DVT/LE 29 per 1000 pasienter, større blødning 7/1000 og mindre blødning 27/1000, vil LMWH redusere DVT/LE til 16/1000 uten signifikant effekt på antall blødninger. Warfarin gir en 4-doblet økt risiko for større blødning.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Moderat. Estimater for LMWH er basert på en meta-analyse som viste en viss heterogenitet på tvers av studiene samt upresise estimater for død og blødninger. Estimater for warfarin er basert på en meta-analyse der de individuelle studiene var av variabel metodologisk kvalitet og estimatene for alle utfall var upresise.

Verdier og preferanser

Ingen betydelig variasjon forventet

Det vil trolig foreligge en viss variasjon i pasienters preferanser for og mot profylaktisk behandling pga variabel trombogenitet i grunnlidelsen og blødningsstatus/risiko, dog vil neppe noen ønske bruke warfarin gitt betydelig økt blødningsrisiko og bedre alternativer tilgjengelig.

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Pasienter med kreft har minst seks ganger økt risiko for venøs tromboemboli, og utvikling av DVT er forbundet med økt varighet av sykehusinnleggelser og redusert levetid. Imidlertid er det stor forskjell i risikoen for DVT og lungeemboli blant pasienter med og uten ytterligere risikofaktorer som beskrevet. Anbefalingen er derfor at pasienter uten tilleggsrisiko ikke skal ha medisinsk tromboseprofylakse gitt sannsynlig liten absolutt effekt på bekostning av økte kostnader og daglige injeksjoner.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Pasienter med malign kreftsykdom, men uten andre indikasjoner for antikoagulasjon
Intervensjon: Peroral antikoagulasjon
Komparator: Ingen antikoagulasjon

Sammendrag

Bibliografi: Akl EA, Gunukula S, Barba M, et al. Parenteral anticoagulation in patients with cancer who have no therapeutic or prophylactic indication for anticoagulation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(4):CD006652.

Risiko for systematiske feil: 4/5 inkluderte studier hadde mangelfull blinding og allokeringsprosedyren var uklart beskrevet i to studier. Kun én studie benyttet seg av en "intention-to-treat-analyse".

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen antikoagulasjon	 Peroral antikoagulasjon	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet	Relativ risiko 0.94 (CI 95% 0.87 - 1.03) Basert på data fra 1,604 pasienter i 5 studier. Oppfølgingstid 1 år	**457** per 1000	**430** per 1000 Forskjell: **27 færre** per 1000 (CI 95% 59 færre - 14 flere)	**Moderat** Risiko for systematiske feil	
Symptomatisk venøs tromboemboli	Relativ risiko 0.15 (CI 95% 0.02 - 1.2) Basert på data fra 315 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1 år	**43** per 1000	**6** per 1000 Forskjell: **37 færre** per 1000 (CI 95% 42 færre - 9 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning	Relativ risiko 4.24 (CI 95% 1.85 - 9.68) Basert på data fra 1,282 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 1 år	**22** per 1000	**93** per 1000 Forskjell: **71 flere** per 1000 (CI 95% 19 flere - 191 flere)	**Moderat** Risiko for systematiske feil	
Mindre blødning	Relativ risiko 3.34 (CI 95% 1.66 - 6.74) Basert på data fra 851 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 1 år	**79** per 1000	**264** per 1000 Forskjell: **185 flere** per 1000 (CI 95% 52 flere - 453 flere)	**Moderat** Risiko for systematiske feil	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[179] Akl EA et al. Parenteral anticoagulation in Patients with cancer who have no therapeutic or prophylactic indication for anticoagulation. Cochrane Database Syst Rev. 2011; (4): CD006652.. Pubmed Tidsskrift

Pasienter med tilleggsrisiko for DVT/lungeemboli

Svak Anbefaling

For pasienter med maligne svulster foreslår vi bruk av lavmolekylært heparin (LMWH) forutsatt lav blødningsrisiko.

Merknad: Med tilleggsrisiko for DVT/LE menes i denne sammenheng: Pågående cytostatikabehandling, innlagt CVK, tidligere venetrombose, redusert bevegelighet, bruk av hormonbehandling, angiogeneseinhibitorer, talidomid og lenalidomide.

Praktisk Info

Risikoen for tromboembolisme er spesielt økt ved visse krefttyper: hjernesvulst, adenocarcinom i lungen, malignitet i ovarier, nyre, pankreas, colon, ventrikkel og prostata i tillegg til hematologiske tilstander. I tillegg øker risikoen ved aktiv kreftterapi og ved inneliggende CVK.

Følgende dosering foreslås: sc dalteparin 5000 IE x 1 eller enoxaparin 40 mg x 1 gitt under pågående aktiv tumorrettet behandling. Dosejustering eller seponering vurderes ved redusert nyrefunksjon (GFR < 30).

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Det vil sannsynligvis foreligge variabel risiko for DVT og LE uten profylakse. Den relative effeken av LMWH vil dog være lik og som følger: Symptomatisk DVT/LE reduseres med 45%, uten at man har kunnet vise signifikant effekt på død ved 12 måneder eller økt antall blødninger.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Moderat. Estimater for LMWH er basert på en meta-analyse som viste en viss heterogenitet på tvers av studiene samt upresise estimater for død og blødninger.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Det vil trolig foreligge en viss variasjon i pasienters preferanser for og mot profylaktisk behandling pga variabel trombogenitet i grunnlidelsen og blødningsstatus/risiko.

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Pasienter med kreft har minst seks ganger økt risiko for venøs tromboemboli, og utvikling av DVT er forbundet med redusert overlevelse. Imidlertid er det stor forskjell i baseline risiko for pasienter med og uten tilleggsrisiko som beskrevet. Anbefalingen er derfor at pasienter med tilleggsrisiko skal ha medisinsk tromboseprofylakse i form av LMWH.
Pågående cytostatikabehandling er lagt til som en risikofaktor delvis grunnet indirekte data fra en studie som vurderte semuloparin mot placebo samt en systematisk oversikt fra Cochrane som viste effekt av tromboseprofylakse hos polikliniske kreftpasienter behandlet med kjemoterapi. Det presiseres at studiegrunnlaget ikke var tilstrekkelig stort til at endelig konklusjon vedrørende en ev. økt blødningsrisiko kunne stadfestes. Individuelle vurderinger av pasientens nytte av tromboseprofylakse bør derfor veies opp mot blødningsrisikoen.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Pasienter med malign sykdom og samtidig CVK
Intervensjon: Heparin
Komparator: Ingen antikoagulasjon

Sammendrag

Bibliografi: Akl EA, Gunukula SK, van Doormaal FF, et al. Parenteral anticoagulation in patients with cancer who have no therapeutic or prophylactic indication for anticoagulation. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(4)CD006652.
Akl EA, Vasireddi SR, Yosuico VE, Barba M, Sperati F, Cook D, Schunemann H. Anticoagulation for thrombosis prophylaxis in cancer patients with central venous catheters. Cochrane Database Syst Rev. 2011;4:CD006468.

Kvalitet på dokumentasjonen: De inkluderte studiene viser variable resultater (moderat heterogenitet) på effekten av heparin på død ved 12 mnd (det statistiske målet I2 er på 41%). En subgruppeanalyse viste statistisk signifikant forskjell og antydet bedre overlevelse hos pasienter med småcellet lungekreft, men ikke hos pasienter med langtkommen kreft.
Det er brukt delvis indirekte data: Den relative effekten av heparin er basert på studier på cancerpasienter *uten* CVK. Ved å gjøre dette oppnådde man et mer presist estimat på relativ risiko da studiene var større/inkluderte flere pasienter.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen antikoagulasjon Heparin	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet	Relativ risiko 0.93 (CI 95% 0.85 - 1.02) Basert på data fra 2,531 pasienter i 8 studier.	**65** per 1000 **60** per 1000 Forskjell: **5 færre** per 1000 (CI 95% 10 færre - 1 flere)	**Moderat** Heterogene data	
DVT og lungeemboli	Relativ risiko 0.55 (CI 95% 0.37 - 0.82) Basert på data fra 2,264 pasienter i 7 studier.	**49** per 1000 **27** per 1000 Forskjell: **22 færre** per 1000 (CI 95% 31 færre - 9 flere)	**Høy**	

Større blødning	Relativ risiko 1.3 (CI 95% 0.59 - 2.88) Basert på data fra 2,843 pasienter i 9 studier.	**5** per 1000 **7** per 1000 Forskjell: **2 flere** per 1000 (CI 95% 2 flere - 9 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Infeksjon	Relativ risiko 0.91 (CI 95% 0.49 - 1.68) Basert på data fra 626 pasienter i 3 studier.	**71** per 1000 **65** per 1000 Forskjell: **6 færre** per 1000 (CI 95% 36 færre - 48 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Trombocytopeni	Relativ risiko 0.85 (CI 95% 0.49 - 1.46) Basert på data fra 836 pasienter i 3 studier.	**66** per 1000 **56** per 1000 Forskjell: **10 færre** per 1000 (CI 95% 34 færre - 30 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[179] Akl EA et al. Parenteral anticoagulation in Patients with cancer who have no therapeutic or prophylactic indication for anticoagulation. Cochrane Database Syst Rev. 2011; (4): CD006652.. Pubmed Tidsskrift

[181] Akl EA, Vasireddi SR, Gunukula S, Yosuico VED, Barba M, Sperati F, Cook D, Schünemann H Anticoagulation for patients with cancer and central venous catheters.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Pasienter med malign kreftsykdom, men uten andre indikasjoner for antikoagulasjon
Intervensjon: Heparin
Komparator: Ingen antikoagulasjon

Sammendrag

Bibliografi: Akl EA, Gunukula S, Barba M, et al. Parenteral anticoagulation in patients with cancer who have no therapeutic or prophylactic indication for anticoagulation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(4):CD006652.

Risiko for systematiske feil: Kun et fåtall av studiene hadde mangelfull blinding og det er derfor ikke nedgradert for dette.

Heterogenitet: Det er moderat heterogenitet (variasjon) i effektestimatene i studiene som har vurdert død etter et år. En subgruppeanalyse på mortalitet tyder på at det kan foreligge en reduksjon i mortalitet hos pasienter med småcellet lungekreft, men ikke sikkert hos pasienter med langtkommen kreft.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen antikoagulasjon	Heparin	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet	Relativ risiko 0.93 (CI 95% 0.85 - 1.02) Basert på data fra 2,531 pasienter i 8 studier. Oppfølgingstid 1 år	**649** per 1000	**604** per 1000 Forskjell: **45 færre** per 1000 (CI 95% 97 færre - 13 flere)	**Moderat** Heterogene og upresise estimater	
Symptomatisk venøs tromboemboli	Relativ risiko 0.55 (CI 95% 0.37 - 0.82) Basert på data fra 2,264 pasienter i 7 studier. Oppfølgingstid 1 år	**29** per 1000	**16** per 1000 Forskjell: **13 færre** per 1000 (CI 95% 18 færre - 5 færre)	**Høy**	
Større blødning	Relativ risiko 1.3 (CI 95% 0.59 - 2.88) Basert på data fra 2,843 pasienter i 9 studier. Oppfølgingstid 1 år	**7** per 1000	**9** per 1000 Forskjell: **2 flere** per 1000 (CI 95% 3 færre - 11 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Mindre blødning	Relativ risiko 1.05 (CI 95% 0.75 - 1.46) Basert på data fra 2,345 pasienter i 7 studier. Oppfølgingstid 12 uker	**27** per 1000	**28** per 1000 Forskjell: **1 flere** per 1000 (CI 95% 7 færre - 12 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[179] Akl EA et al. Parenteral anticoagulation in Patients with cancer who have no therapeutic or prophylactic indication for anticoagulation. Cochrane Database Syst Rev. 2011; (4): CD006652.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Polikliniske kreftpasienter under pågående cytostatikabehandling
Intervensjon: LMWH
Komparator: Placebo

Sammendrag

Bibliografi: DiNisioM, PorrecaE, FerranteN, OttenHM, CuccurulloF, RutjesAWS. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 2. Art. No.: CD008500. DOI: 10.1002/14651858.CD008500.pub2.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Placebo LMWH	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 1.04 (CI 95% 0.92 - 1.16) Basert på data fra 1,848 pasienter i 4 studier.	**503** per 1000 **523** per 1000 Forskjell: **20 flere** per 1000 (CI 95% 40 færre - 80 flere)	**Høy**	
Symptomatisk venøs tromboemboli	Relativ risiko 0.62 (CI 95% 0.41 - 0.93) Basert på data fra 2,464 pasienter i 6 studier.	**44** per 1000 **27** per 1000 Forskjell: **17 færre** per 1000 (CI 95% 26 færre - 3 færre)	**Moderat** Risiko for systematiske feil	
Lungeemboli	Relativ risiko 0.63 (CI 95% 0.21 - 1.91) Basert på data fra 1,710 pasienter i 3 studier.	**8** per 1000 **5** per 1000 Forskjell: **3 færre** per 1000 (CI 95% 6 færre - 7 flere)	**Lav** Upresise estimater.	
Større blødning	Relativ risiko 1.57 (CI 95% 0.69 - 3.6) Basert på data fra 2,394 pasienter i 5 studier.	**11** per 1000 **18** per 1000 Forskjell: **7 flere** per 1000 (CI 95% 3 færre - 29 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og upresise estimater.	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[94] De Nisio et al. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 2. Art. No.: CD008500.. Pubmed Tidsskrift

Kreftpasienter som behandles poliklinisk og har sentralvenøst kateter (CVK)

Svak Anbefaling

Vi foreslår ingen profylakse fremfor rutinemessig bruk av lavmolekylært heparin (LMWH) eller warfarin.

Praktisk Info

PICC-line gir høyere tromboserisiko enn CVK. Andre faktorer som kan gi økt risiko inkluderer venstresidig CVK, stråleterapi mot thorax og tidligere CVK.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Uten profylakse estimeres risiko for DVT og lungeemboli (LE) til 49/1000, større blødning 5/1000, infeksjon 71/1000. DVT og LE reduseres med 22/1000 med profylaktisk behandling. Det er ikke vist noen sikker fordelaktig effekt av LMWH eller warfarin på øvrige utfall, selv om det er vist en trend mot økt antall blødninger.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Moderat, pga lavt antall hendelser i studiene.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Denne populasjonen antas å ha moderat til høy risiko for DVT/LE. For pasienter med krefttyper som gir høy tromboserisiko og samtidig har lav blødningsrisiko vil det trolig foreligge et flertall som vil ønske profylaktisk behandling.

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Pasienter med kreft har minst seks ganger økt risiko for DVT og lungeemboli, og utvikling av DVT er forbundet med redusert overlevelse. For pasienter med sentralvenøst kateter er det klart forhøyet risiko for tromboembolisk hendelse. Studiene utført er gjort på en heterogen populasjon bestående av ulike krefttyper, ulik tumorrettet behandling og ulik lengde på profylakse, hvilket gjør det vanskelig å gi konkrete råd om hvilke grupper som bør og hvilke som ikke bør tilbys profylaktisk behandling. På generelt grunnlag vil man si at pasienter som har CVK er under aktiv behandling, og av den grunn også vil ha betydelig forhøyet blødningsrisiko.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Pasienter med malign sykdom og samtidig CVK
Intervensjon: Heparin
Komparator: Ingen antikoagulasjon

Sammendrag

Bibliografi: Akl EA, Gunukula SK, van Doormaal FF, et al. Parenteral anticoagulation in patients with cancer who have no therapeutic or prophylactic indication for anticoagulation. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(4)CD006652.
Akl EA, Vasireddi SR, Yosuico VE, Barba M, Sperati F, Cook D, Schunemann H. Anticoagulation for thrombosis prophylaxis in cancer patients with central venous catheters. Cochrane Database Syst Rev. 2011;4:CD006468.

Kvalitet på dokumentasjonen: De inkluderte studiene viser variable resultater (moderat heterogenitet) på effekten av heparin på død ved 12 mnd (det statistiske målet I2 er på 41%). En subgruppeanalyse viste statistisk signifikant forskjell og antydet bedre overlevelse hos pasienter med småcellet lungekreft, men ikke hos pasienter med langtkommen kreft.
Det er brukt delvis indirekte data: Den relative effekten av heparin er basert på studier på cancerpasienter *uten* CVK. Ved å gjøre dette oppnådde man et mer presist estimat på relativ risiko da studiene var større/inkluderte flere pasienter.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen antikoagulasjon Heparin	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet	Relativ risiko 0.93 (CI 95% 0.85 - 1.02) Basert på data fra 2,531 pasienter i 8 studier.	**65** per 1000 **60** per 1000 Forskjell: **5 færre** per 1000 (CI 95% 10 færre - 1 flere)	**Moderat** Heterogene data	
DVT og lungeemboli	Relativ risiko 0.55 (CI 95% 0.37 - 0.82) Basert på data fra 2,264 pasienter i 7 studier.	**49** per 1000 **27** per 1000 Forskjell: **22 færre** per 1000 (CI 95% 31 færre - 9 flere)	**Høy**	
Større blødning	Relativ risiko 1.3 (CI 95% 0.59 - 2.88) Basert på data fra 2,843 pasienter i 9 studier.	**5** per 1000 **7** per 1000 Forskjell: **2 flere** per 1000 (CI 95% 2 flere - 9 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Infeksjon	Relativ risiko 0.91 (CI 95% 0.49 - 1.68)	**71** per 1000 **65** per 1000	**Moderat** Upresise estimater	

	Basert på data fra 626 pasienter i 3 studier.	Forskjell: **6 færre** per 1000 (CI 95% 36 færre - 48 flere)		
Trombocytopeni	Relativ risiko 0.85 (CI 95% 0.49 - 1.46) Basert på data fra 836 pasienter i 3 studier.	**66** per 1000 **56** per 1000 Forskjell: **10 færre** per 1000 (CI 95% 34 færre - 30 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[179] Akl EA et al. Parenteral anticoagulation in Patients with cancer who have no therapeutic or prophylactic indication for anticoagulation. Cochrane Database Syst Rev. 2011; (4): CD006652.. Pubmed Tidsskrift

[181] Akl EA, Vasireddi SR, Gunukula S, Yosuico VED, Barba M, Sperati F, Cook D, Schünemann H Anticoagulation for patients with cancer and central venous catheters.. Pubmed Tidsskrift

6.3 - Sykehjem, langdistansefly og trombofili

Kronisk immobiliserte på sykehjem eller hjemme

Svak Anbefaling

Vi foreslår at det ikke gis tromboseprofylakse.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper — Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Insidensen av DVT og lungeemboli (LE) hos denne relativt store populasjonen er usikker. To store observasjonsstudier anslår insidensen til ca 1% per år hos sykehjemspasienter, mens insidensen varierer mellom 1-2,4% hos pasienter på rehabiliteringsinstitusjoner (i den umiddelbare postakutte fasen). Det er ikke utført tilstrekkelig med studier til å konkludere om profylakse hos denne populasjonen veier opp for evt bivirkninger og ulemper.

Kvalitet på dokumentasjonen — Lav

Lav. Det er gjort en rekke observasjosstudier, ingen randomiserte. I observasjonsstudiene med intervensjon er det ikke påvist noen effekt av profylakse.

Verdier og preferanser Ingen betydelig variasjon forventet

Det antas å foreligge lav motivasjon hos pasienter flest for daglig injisering med potensielt bivirkninger og usikker gevinst.

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Flere studier viser en årlig insidens for DVT/lungeemboli på 1% for sykehjemspasienter. Profylaktisk antikoagulasjon hos disse pasientene er ikke studert. Det er heller ingen tradisjon for slik profylakse i Norge. Profylaktisk behandling av immobiliserte pasienter mens de er innlagt på rehabilitering er dog mer usikkert, da de har lik risiko for DVT og lungeemboli som hospitaliserte pasienter.

Reisende på langdistansefly (> 7 timer) med økt risiko for venøs blodpropp

Svak Anbefaling

Vi foreslår regelmessig bevegelse, leggmuskeløvelser og plassering ved midtgang. Vi foreslår i tillegg bruk av kompresjonsstrømper fremfor ASA eller annen medikamentell antikoagulasjon.

Praktisk Info

Risikoen for DVT/LE øker med 18%/2 timer lenger flytid. Det er og sett økt risiko ved andre transportformer som resulterer i imobilisering som buss, bil og tog. Individiuelle faktorer som gir forhøyet risiko inkluderer tidligere DVT/LE, nylig gjennomgått kirurgi eller traume, aktiv malign sykdom, graviditet, østrogenbehandling, høy alder, nedsatt bevegelighet, sykelig fedme (BMI > 40) eller kjent trombofili.

Ved bruk av kompresjonsstrømper anbefales det knehøye strømper som gir 15-30 mm Hg trykk ved ankelen (kompresjonsklasse 1 mest brukt = 18-22 mm Hg).

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Risiko for DVT/LE vil variere i forhold til type og lengde på reisen samt individuelle faktorer. Hos høyrisikogrupper vil bruk av støttestrømper minske risikoen for DVT fra 18 til 1.8/10.000 flyturer og LE fra 97 til 10/1.000.000.

Kvalitet på dokumentasjonen Lav

Lav. Kun én Cochrane-oversikt av 9 randomiserte studier er funnet. Alle disse studiene har metodologiske mangler. Det er i tillegg til dette usikkerhet rundt risiko for DVT/LE uten profylakse og effektestimatene for symptomatiske tilfeller av blodpropp er ekstrapolert fra studieresultatene som screenet alle pasienter for asymptomatiske tilfeller av DVT. Det er kun funnet en liten, randomisert studie på effekt av enoxaparin og ASA.

Verdier og preferanser Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Risiko for DVT/LE er svært lav selv hos høyrisikogrupper. Av den grunn antas flere å velge å avstå fra bruk av kompresjonsstrømper. Det er dog lite ulemper ved bruk og grad av hevelse kan minskes.

Ressursbruk og andre hensyn

Ingen vesentlige problemer med anbefalt alternativ

Strømper er relativt rimelig og kan gjenbrukes.

Begrunnelse

Symptomatisk DVT er sjelden hos flypassasjerer på lange reiser (>7 timer). En systematisk oversikt og metaanalyse av 14 studier viste en sammenlagt absolutt insidens for symptomatisk DVT den følgende måneden etter flyreise over 4 timer, på 1 på 4.600 flyreiser (lavrisikopopulasjon). De fleste som får DVT eller lungeemboli har risikofaktorer som nevnt. Bruk av lavmolekylært heparin eller ASA er lite studert. Individuelle avgjørelser vedrørende bruk av medikamentell profylakse må således tas for personer som anses ha svært høy risiko for blodpropp, der effekten på blodpropp må veies opp mot risiko for blødning.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Passasjerer på langdistansefly, lav risiko
Intervensjon: Kompresjonsstrømper
Komparator: Ingen strømper

Sammendrag

Bibliografi: Clarke M, Hopewell S, Juszczak E, Eisinga A, Kjeldstrom M. Compression stockings for preventing deep vein thrombosis in airline passengers. Cochrane Database Syst Rev. 2006; (2):CD004002.
Philbrick JT, Shumate R, Siadaty MS, et al. Air travel and venous thromboembolism: A systematic review. J Gen Intern Med. 2007;22:107-114.
Strømpene benyttet i de inkluderte studiene var alle under kneet. I fire av studiene var kompresjonsgraden 20-30 mm Hg, i de fire andre var graden 10-20 mm Hg.

Utgangsrisiko: Risiko for DVT og lungeemboli uten strømper er basert på data fra Philbrick et al. Risikoen for symptomatisk DVT uten strømper er 5 per 10.000 reisende som reduseres til 0,5 tilfeller per 10.000 reisende med strømper. For lungeemboli er risikoen estimert til 27 per million reisende uten strømper, redusert til 3 per million reisende med strømper. Det er noe usikkerhet rundt hva den sanne risikoen for DVT uten strømper er.
Indirekte data: Den relative effekten av strømper er basert på et surrogat endepunkt i form av asymptomatisk DVT.
Risiko for systematiske feil: Det er manglende blinding i de inkluderte studiene.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen strømper — Kompresjonsstrømper	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
DVT	Relativ risiko 0.1 (CI 95% 0.04 - 0.25) Basert på data fra 2,637 pasienter i 9 studier.	**0** per 1000 — **0** per 1000 Forskjell: **0 færre** per 1000 (CI 95% 0 færre - 0 færre)	**Moderat** Indirekte data	
Lungeemboli	Relativ risiko 0.1 (CI 95% 0.04 - 0.25)	**0** — **0**	**Moderat** Indirekte data	

	Basert på data fra 2,637 pasienter i 9 studier.	per 1000 per 1000 Forskjell: **0 færre** per 1000 (CI 95% 0 færre - 0 færre)		
Overfladisk tromboflebitt	Relativ risiko 0.45 (CI 95% 0.18 - 1.13) Basert på data fra 1,804 pasienter i 8 studier.	**13** per 1000 **6** per 1000 Forskjell: **7 færre** per 1000 (CI 95% 2 færre - 15 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Ødem (skala 0-10)	Basert på data fra 1,246 pasienter i 6 studier.		**Lav** Risiko for systematiske feil	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[217] Clarke M et al. Compression stockings for Preventing deep vein thrombosis in airline passengers. Cochrane Database Syst Rev. 2006, (2) CD004002.. Pubmed Tidsskrift

[218] Philbrick JT et al. Air travel and venous thromboembolism: a systematic review. J Gen Intern Med. 2007; 22:107-114.. Pubmed Tidsskrift

Reisende på langdistansefly (> 7 timer) uten økt risiko for venøs blodpropp

Svak Anbefaling

For friske reisende foreslår vi at man ikke bruker hverken kompresjonsstrømper, ASA eller antikoagulasjon for å forebygge venøs tromboembolisme.

Praktisk Info

Risikoen for DVT/LE øker med 18%/2 timer lenger flytid. Det er og sett økt risiko ved andre transportformer som resulterer i imobilisering som buss, bil og tog. Individiuelle faktorer som gir forhøyet risiko inkluderer tidligere DVT/LE, nylig gjennomgått kirurgi eller traume, aktiv malign sykdom, graviditet, østrogenbehandling, høy alder, nedsatt bevegelighet, sykelig fedme (BMI > 40) eller kjent trombofili.

Ved bruk av kompresjonsstrømper anbefales det knehøye strømper som gir 15-30 mm Hg trykk ved ankelen (kompresjonsklasse 1 mest brukt = 18-22 mm Hg).

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Risiko for DVT/LE vil variere i forhold til type og lengde på reisen samt individuelle faktorer. Generelt ser risikoen ved reise < 4 timer ut til å være rundt 1 blodpropp/4600 flyturer. Hos lavrisikogrupper vil bruk av kompresjonsstrømper minske risikoen for DVT fra 5 til 0,5/10.000 flyturer og LE fra 27 til 3/1.000.000.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Lav. Kun én Cochrane-oversikt av 9 randomiserte studier er funnet. Alle disse studiene har metodologiske mangler. Det er i tillegg til dette usikkerhet rundt risiko for DVT/LE uten profylakse og effektestimatene for symptomatiske tilfeller av blodpropp er ekstrapolert fra studieresultatene som screenet alle pasienter for asymptomatiske tilfeller av DVT. Det er kun funnet en randomisert studie på effekt av enoxaparin og ASA.

Verdier og preferanser

-

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Symptomatisk DVT er sjelden hos flypassasjerer på lange reiser (>7 timer). En systematisk oversikt og metaanalyse av 14 studier viste en sammenlagt absolutt insidens for symptomatisk DVT den følgende måneden etter flyreise over 4 timer, på 1 på 4.600 flyreiser. De fleste som får DVT eller lungeemboli har risikofaktorer som nevnt. Bruk av lavmolekylært heparin eller ASA er lite studert.

Problemstilling/ PICO

Populasjon:	Passasjerer på langdistansefly, lav risiko
Intervensjon:	Kompresjonsstrømper
Komparator:	Ingen strømper

Sammendrag

Bibliografi: Clarke M, Hopewell S, Juszczak E, Eisinga A, Kjeldstrom M. Compression stockings for preventing deep vein thrombosis in airline passengers. Cochrane Database Syst Rev. 2006; (2):CD004002.
Philbrick JT, Shumate R, Siadaty MS, et al. Air travel and venous thromboembolism: A systematic review. J Gen Intern Med. 2007;22:107-114.
Strømpene benyttet i de inkluderte studiene var alle under kneet. I fire av studiene var kompresjonsgraden 20-30 mm Hg, i de fire andre var graden 10-20 mm Hg.

Utgangsrisiko: Risiko for DVT og lungeemboli uten strømper er basert på data fra Philbrick et al. Risikoen for symptomatisk DVT uten strømper er 5 per 10.000 reisende som reduseres til 0,5 tilfeller per 10.000 reisende med strømper. For lungeemboli er risikoen estimert til 27 per million reisende uten strømper, redusert til 3 per million reisende med strømper. Det er noe usikkerhet rundt hva den sanne risikoen for DVT uten strømper er.
Indirekte data: Den relative effekten av strømper er basert på et surrogat endepunkt i form av asymptomatisk DVT.
Risiko for systematiske feil: Det er manglende blinding i de inkluderte studiene.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen strømper Kompresjonsstrømper	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
DVT	Relativ risiko 0.1 (CI 95% 0.04 - 0.25) Basert på data fra 2,637 pasienter i 9 studier.	**0** per 1000 **0** per 1000 Forskjell: **0 færre** per 1000 (CI 95% 0 færre - 0 færre)	**Moderat** Indirekte data	
Lungeemboli	Relativ risiko 0.1 (CI 95% 0.04 - 0.25) Basert på data fra 2,637 pasienter i 9 studier.	**0** per 1000 **0** per 1000 Forskjell: **0 færre** per 1000 (CI 95% 0 færre - 0 færre)	**Moderat** Indirekte data	
Overfladisk tromboflebitt	Relativ risiko 0.45 (CI 95% 0.18 - 1.13) Basert på data fra 1,804 pasienter i 8 studier.	**13** per 1000 **6** per 1000 Forskjell: **7 færre** per 1000 (CI 95% 2 færre - 15 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Ødem (skala 0-10)	Basert på data fra 1,246 pasienter i 6 studier.		**Lav** Risiko for systematiske feil	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[217] Clarke M et al. Compression stockings for Preventing deep vein thrombosis in airline passengers. Cochrane Database Syst Rev. 2006, (2) CD004002.. Pubmed Tidsskrift

[218] Philbrick JT et al. Air travel and venous thromboembolism: a systematic review. J Gen Intern Med. 2007; 22:107-114.. Pubmed Tidsskrift

Asymptomatisk trombofili

Sterk Anbefaling

Vi fraråder bruk av mekanisk eller medikamentell profylakse over lang tid for primær forebygging av venøse tromboembolier.

Merknad: Med trombofili forstås her de arvelige tilstandene faktor V Leidenmutasjon, protrombin genmutasjon, antitrombin-, protein C- og protein S-mangel samt antifosfolipidsyndrom.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Den absolutte årlige insidensen av DVT og lungeemboli (LE) hos pasienter med positiv familieanamense er lav og varierer fra 0.1%-1.7%. Bruk av ASA har ikke vist noen sikker effekt på hverken DVT, LE eller mortalitet.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Lav. Det er kun funnet to randomiserte studier som studerte bruk av ASA som profylakse hos pasienter med antifosfolipid-antistoff, faktor V Leyden og protrombin, uten at det kunne vises noen effekt av dette.

Verdier og preferanser

-

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Antikoagulasjon eller støttestrømpe som profylakse er ikke studert hos disse pasientene. Det finnes noen få studier på ASA som profylakse hos pasienter med antifosfolipidsyndrom og faktor V Leyden- og protrombinmutasjon. Ingen av disse har vist noen gevinst av å bruke ASA. For de andre arvelige tilstandene er ikke ASA studert. Det er heller ingen tradisjon for slik profylakse i Norge.

Problemstilling/ PICO

Populasjon:	Asymptomatisk trombofili
Intervensjon:	ASA
Komparator:	Ingen behandling

Sammendrag

Bibliografi: Glynn RJ, Ridker PM, Goldhaber SZ, Buring JE. Effect of low-dose aspirin on the occurrence of venous thromboembolism: a randomized trial.[Summary for patients in Ann Intern Med. 2007;147(8):I34; PMID: 17938386]. Ann Intern Med. 2007;147(8):525-533.
Erkan D, Harrison MJ, Levy R, et al. Aspirin for primary thrombosis prevention in the antiphospholipid syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in asymptomatic antiphospholipid antibody-positive individuals. Arthritis Rheum.

2007;56(7):2382-2391.
Hereng T, Lambert M, Hachulla E, et al. Influence of aspirin on the clinical outcomes of 103 anti-phospholipid antibodies-positive patients. Lupus. 2008;17(1):11-15.

Tektonidou MG, Laskari K, Panagiotakos DB, Moutsopoulos HM. Risk factors for thrombosis and primary thrombosis prevention in patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies. Arthritis Rheum. 2009;61(1):29-36.

Større blødning: Det er ikke mulig å beregne den relative risikoen da det ikke forekom større blødninger i noen av gruppene.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen behandling ASA	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
DVT og lungeemboli	Relativ risiko 2.08 (CI 95% 0.2 - 22.23) Basert på data fra 98 pasienter i 2 studier. Oppfølgingstid 2.3-10.1 år	**20** per 1000 **42** per 1000 Forskjell: **22 flere** per 1000 (CI 95% 16 færre - 425 flere)	**Lav** Svært upresise estimater	
Mortalitet	Relativ risiko 1.04 (CI 95% 0.07 - 16.19) Basert på data fra 98 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2.3 år	**21** per 1000 **22** per 1000 Forskjell: **1 flere** per 1000 (CI 95% 19 færre - 316 færre)	**Veldig lav** Svært upresise estimater og risiko for systematiske feil	
Større blødning	Basert på data fra 207 pasienter i 3 observasjonsstudier studier. Oppfølgingstid 2.3-8 år		**Veldig lav** Svært upresise estimater	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[219] Glynn RJ et al. Effect of low-dose aspirin on the occurrence of venous thromboembolism: a randomized trial. Ann Intern Med. 2007: 147 (8) :525-533. Pubmed Tidsskrift

[220] Erkan D et al. Aspirin for primary thrombosis prevention in the antiphospholipid syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in asymptomatic antiphospholipid antibody-positive individuals. Arthritis Rheum. 2007; 56 (7) :2382-2391. . Pubmed Tidsskrift

[221] Hereng T et al. Influence of aspirin on the clinical outcomes of 103 anti-phospholipid antibodies-positive Patients. Lupus. 2008: 17 (1) :11- 15. . Pubmed Tidsskrift

[222] Tektonidou et al. Risk factors for thrombosis and primary thrombosis prevention in Patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies. Arthritis Rheum. 2009: 61 (1) :29-36.. Pubmed Tidsskrift

7 - DVT og lungeemboli (LE) = venøs tromboemboli (VT)

- Kapitellredaktør: Eva-Marie Jacobsen, overlege, dr.med., avd. for blodsykdommer, OUS.
- Panelmedlemmer: Per Morten Sandset, spesialist i hematologi, prof., forskningsleder, Klinikk for kreft, kirurgi og transplantasjon OUS. Pål-Andre Holme, overlege, prof., avd. for blodsykdommer, OUS. Anne Mette Njaastad, overlege, avd. for generell indremedisin OUS. Petter Quist-Paulsen, overlege dr.med., avd. for blodsykdommer, St. Olavs Hospital. Waleed Ghanima, overlege, dr.med, forskningssjef, medisinsk avd., Sykehuset Østfold-Fredrikstad. Annette Kristiansen, lege i spesialisering, ph.d-stipendiat, medisinsk avd. SIHF, divisjon Gjøvik og Institutt for helse og samfunn, DMF-UiO.
- Metoderedaktører: Per Olav Vandvik, konstituert overlege, dr.med., medisinsk avd. SIHF, divisjon Gjøvik. Forsker, Nasjonalt Kunnskapssenter for helsetjenesten. Førsteamanuensis, Institutt for helse og samfunn, DMF-UiO.

Interessekonflikter: Rapporteres kun for endrede, ekskluderte og nye anbefalinger. Strek indikerer i

Anbefaling	Endring	Eva-Marie Jacobsen	Per Morten Sandset	Pål-Andre Holme	Anne Mette Njaastad
2.1 In patients with acute DVT of the leg treated with VKA therapy, we recommend initial treatment with parenteral anticoagulation (LMWH, fondaparinux, IV UFH, or SC UFH) rather than no such initial treatment (Grade 1B).	Ekskludert fondaparinuks, sc UFH og laget ny svak anbefaling for LMWH over UFH.	-	Primær finansiell interessekonflikt: Nasjonal koordinator for Boehringer Ingelheim på dabigatran (Recover, Remedy, Resonate), for Bayer på rivaroksaban (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extention), for BMS/Pfizer på apixaban (Amplify, Amplify Extention) og for Daichi-Sankyo på edoxaban (Hokusai).	-	-
2.2.1 In patients with a high clinical suspicion of acute VTE, we suggest treatment with parenteral anticoagulants compared with no treatment while awaiting the results of diagnostic tests (Grade 2C)	Lagt til sc LMWH og iv UFH	-	Se over	-	-
2.2.2 In patients with an intermediate clinical suspicion of acute VTE, we suggest treatment with parenteral anticoagulants compared with no treatment if the results of diagnostic tests are expected to be delayed for more than 4 hours (Grade 2C).					

2.2.3 In patients with a low clinical suspicion of acute VTE, we suggest not treating with parenteral anticoagulants while awaiting the results of diagnostic tests, provided test results are expected within 24 hours (Grade 2C).					
2.3.1. In patients with acute isolated distal DVT of the leg and without severe symptoms or risk factors for extension, we suggest serial imaging of the deep veins for 2 weeks over initial anticoagulation (Grade 2C).	Foreslår behandling til alle med distal DVT grunnet usikkerhet ved nøyaktighet av gjentatt UL, preferanser og verdier og ressurshensyn	-	Se over	-	-
2.3.2. In patients with acute isolated distal DVT of the leg and severe symptoms or risk factors for extension (see text), we suggest initial anticoagulation over serial imaging of the deep veins (Grade 2C).					
2.3.3. In patients with acute isolated distal DVT of the leg who are managed with initial anticoagulation, we recommend using the same approach as for patients with acute proximal DVT (Grade 1B).					
2.3.4. In patients with acute isolated distal DVT of the leg who are managed with serial imaging, we recommend no anticoagulation if the thrombus does not extend (Grade 1B), we suggest anticoagulation if the thrombus extends but remains confined to the distal veins (Grade 2C); we recommend anticoagulation if the thrombus extends into the proximal veins (Grade 1B).					
2.4 In patients with acute DVT of the leg, we recommend early initiation of VKA (e.g., same day as parenteral therapy is started) over					

delayed initiation, and continuation of parenteral anticoagulation for a minimum of 5 days and until the INR is 2.0 or above for at least 24 hours (Grade 1B).					
2.5.1 In patients with acute DVT of the leg, we suggest LMWH or fondaparinux over IV UFH (Grade 2C), and over SC UFH (Grade 2B for LMWH; Grade 2C for fondaparinux).	Ekskludert fondaparinuks, sc UFH	-	Se over	-	-
2.5.2 In patients with acute DVT of the leg treated with LMWH, we suggest once over twice daily administration (Grade 2C).	Foreslår enoksaparin 1,5mg/kg x 1	-	Se over	-	-
2.7. In patients with acute DVT of the leg and whose home circumstances are adequate, we recommend initial treatment at home over treatment in hospital (Grade 1B)					
2.9. In patients with acute proximal DVT of the leg, we suggest anticoagulant therapy alone over catheter-directed thrombolysis (CDT) (Grade 2C).	Lagt til ny anbefaling med presisering for subpopulasjon	-	Se over	-	-
2.10 In patients with acute proximal DVT of the leg, we suggest anticoagulant therapy alone over systemic thrombolysis (Grade 2C).	Sterk anbefaling	-	Se over	-	-
2.11 In patients with acute proximal DVT of the leg, we suggest anticoagulant therapy alone over operative venous thrombectomy (Grade 2C).	Ekskludert da anbefalingen ikke anses relevant for norske forhold.	-	Se over	-	-
2.12 In patients with acute DVT of leg who undergo thrombosis removal, we recommend the same intensity and duration of anticoagulant therapy as in comparable patients who do not	Ekskludert da anbefalingen ikke anses relevant for norske forhold.	-	Se over	-	-

undergo thrombosis removal (Grade 1B).					
2.13.1 In patients with acute DVT of the leg, we recommend against the use of an IVC filter in addition to anticoagulants (Grade 1B).					
2.13.2 In patients with acute proximal DVT of the leg and contraindication to anticoagulation, we recommend the use of an IVC filter (Grade 1B).					
2.13.3 In patients with acute proximal DVT of the leg and an IVC filter inserted as an alternative to anticoagulation, we suggest a conventional course of anticoagulant therapy if their risk of bleeding resolves (Grade 2B).					
2.14 In patients with acute DVT of the leg, we suggest early ambulation over initial bed rest (Grade 2C).					
3.0 In patients with acute VTE who are treated with anticoagulant therapy, we recommend long-term therapy (see Section 3.1 for recommended duration of therapy) over stopping anticoagulant therapy after about one week of initial therapy (Grade 1B).					
3.1.1. In patients with a proximal DVT of the leg provoked by surgery, we recommend treatment with anticoagulation for 3 months over (i) treatment of a shorter period (Grade 1B), (ii) treatment of a longer time-limited period (eg, 6 or 12 months) (Grade 1B) or (iii) extended therapy (Grade 1B regardless of bleeding risk).					

3.1.2. In patients with a proximal DVT of the leg provoked by a nonsurgical transient risk factor, we recommend treatment with anticoagulation for 3 months over (i) treatment of a shorter period (Grade 1B), (ii) treatment of a longer time- limited period (eg, 6 or 12 months) (Grade 1B), and (iii) extended therapy if there is a high bleeding risk (Grade 1B)					
We suggest treatment with anticoagulation for 3 months over extended therapy if there is a low or moderate bleeding risk (Grade 2B).					
3.1.3. In patients with an isolated distal DVT of the leg provoked by surgery or by a nonsurgical transient risk factor (see remark), we suggest treatment with anticoagulation for 3 months over treatment of a shorter period (Grade 2C) and recommend treatment with anticoagulation for 3 months over treatment of a longer time-limited period (eg, 6 or 12 months) (Grade 1B) or extended therapy (Grade 1B regardless of bleeding risk).	Endret til sterk anbefaling for 3 mnd behandling fremfor kortere eller lenger behandling for alle distale DVT.	-	Se over	-	-
3.1.4. In patients with an unprovoked DVT of the leg (isolated distal [see remark] or proximal), we recommend treatment with anticoagulation for at least 3 months over treatment of a shorter duration (Grade 1B). After 3 months of treatment, patients with unprovoked DVT of the leg should be evaluated for the risk-benefit ratio of extended therapy.	Lagt til en merknad at ASA kan vurderes ved langtidsprofylakse. Denne merknaden er basert på en ny studie.	-	Se over	-	-
3.1.4.1. In patients with a first VTE that is an unprovoked proximal DVT of the leg and who have a low or moderate bleeding risk, we suggest extended anticoagulant therapy over 3 months of therapy (Grade 2B).	Presisert at det skal gjøres årlige vurderinger mtp behandling på ubestemt tid	-	Se over	-	-

3.1.4.2. In patients with a first VTE that is an unprovoked proximal DVT of the leg and who have a high bleeding risk, we recommend 3 months of anticoagulant therapy over extended therapy (Grade 1B).					
3.1.4.3. In patients with a first VTE that is an unprovoked isolated distal DVT of the leg (see remark), we suggest 3 months of anticoagulant therapy over extended therapy in those with a low or moderate bleeding risk (Grade 2B) and recommend 3 months of anticoagulant treatment in those with a high bleeding risk (Grade 1B).	Èn anbefaling for alle distale DVT	-	Se over	-	-
3.1.4.4. In patients with a second unprovoked VTE, we recommend extended anticoagulant therapy over 3 months of therapy in those who have a low bleeding risk (Grade 1B), and we suggest extended anticoagulant therapy in those with a moderate bleeding risk (Grade 2B).					
3.1.4.5. In patients with a second unprovoked VTE who have a high bleeding risk, we suggest 3 months of anticoagulant therapy over extended therapy (Grade 2B).					
3.1.5. In patients with DVT of the leg and active cancer, if the risk of bleeding is not high, we recommend extended anticoagulant therapy over 3 months of therapy (Grade 1B), and if there is a high bleeding risk, we suggest extended anticoagulant therapy (Grade 2B)					
3.2. In patients with DVT of the leg who are treated with VKA, we recommend a therapeutic INR range of 2.0 to 3.0 (target INR of 2.5) over a lower (INR,2) or higher (INR 3.0-5.0) range for all treatment durations (Grade 1B).					

3.3.1. In patients with DVT of the leg and no cancer, we suggest VKA therapy over LMWH for long-term therapy (Grade 2C). For patients with DVT and no cancer who are not treated with VKA therapy, we suggest LMWH over dabigatran or rivaroxaban for long-term therapy (Grade 2C).	Foreslår rivaroksaban eller warfarin fremfor LWMH eller dabigatran	-	Se over	-	-
3.3.2. In patients with DVT of the leg and cancer, we suggest LMWH over VKA therapy (Grade 2B). In patients with DVT and cancer who are not treated with LMWH, we suggest VKA over dabigatran or rivaroxaban for long-term therapy (Grade 2B).					
3.4 In patients with DVT of the leg who receive extended therapy, we suggest treatment with the same anticoagulant chosen for the first 3 months (Grade 2C).					
3.5 In patients who are incidentally found to have asymptomatic DVT of the leg, we suggest the same initial and long-term anticoagulation as for comparable patients with symptomatic DVT (Grade 2B).					
4.1. In patients with acute symptomatic DVT of the leg, we suggest the use of compression stockings (Grade 2B).	Endret til en sterk anbefaling. Lagt til presisering om behandlingslengde og -styrke	-	Se over	-	-
4.2.1 In patients with PTS of the leg, we suggest a trial of elastic compression stocking (Grade 2C).	Endret til en sterk anbefaling.	-	Se over	-	-
4.2.2 In patients with PTS of the leg that is not adequately relieved by elastic compression stockings, we suggest a trial of an intermittent compression device (Grade 2C).					

4.3 In patients with PTS of the leg, we suggest that venoactive medications not be used (Grade 2C).					
5.1 In patients with acute PE, we recommend initial treatment with parenteral anticoagulation (LMWH, fondaparinux, IV UFH, or SC UFH) rather than no such initial treatment (Grade 1B).	Alle anbefalinger vedrørende lungeemboli er slått sammen med anbefalinger for proksimal DVT.				
5.2.1 In patients with a high clinical suspicion of acute PE, we suggest treatment with parenteral anticoagulants compared with no treatment while awaiting the results of diagnostic tests. (Grade 2C)					
5.2.2 In patients with an intermediate clinical suspicion of acute PE, we suggest treatment with parenteral anticoagulants compared with no treatment if the results of diagnostic tests are expected to be delayed for more than 4 hours. (Grade 2C)					
5.2.3 In patients with a low clinical suspicion of acute PE, we suggest not treating with parenteral anticoagulants while awaiting the results of diagnostic tests, provided test results are expected within 24 hours. (Grade 2C)					
5.3 In patients with acute PE, we recommend early initiation of VKA (egg, same day as parenteral therapy is started) over delayed initiation, and continuation of parenteral anticoagulation for a minimum of 5 days and until the INR is 2.0 or above for at least 24 hours (Grade 1B).					
5.4.1 In patients with acute PE, we suggest LMWH or fondaparinux over IV UFH (Grade 2C for LMWH; Grade 2B for fondaparinux), and over SC UFH					

(Grade 2B for LMWH; Grade 2C for fondaparinux).					
5.4.1 In patients with acute PE, we suggest LMWH or fondaparinux over IV UFH (Grade 2C for LMWH; Grade 2B for fondaparinux), and over SC UFH (Grade 2B for LMWH; Grade 2C for fondaparinux).					
5.4.2 In patients with acute PE treated with LMWH, we suggest once over twice daily administration (Grade 2C).					
5.5 In patients with low-risk PE and whose home circumstances are adequate, we suggest early discharge over administering parenteral therapy (egg, for first 5 days) entirely in hospital (Grade 2 B).					
5.6.1.1 In patients with acute PE associated with hypotension (egg, systolic blood pressure <90 mmHg) who do not have a high risk of bleeding, we suggest systemically administered thrombolytic therapy over no such therapy (Grade 2C).					
5.6.1.2 In most patients with acute PE not associated with hypotension, we recommend against systemically administered thrombolytic therapy (Grade 1C).					
5.6.1.3 In selected patients with acute PE not associated with hypotension and with a low risk of bleeding whose initial clinical presentation, or clinical course after starting anticoagulant therapy, suggests a high-risk of developing hypotension, we suggest administration of thrombolytic therapy (Grade 2C).					

5.6.2.1 In patients with acute PE, when a thrombolytic agent is used, we suggest short infusion times (egg, a 2-h infusion) over prolonged infusion times (egg, a 24-h infusion) (Grade 2C).					
5.6.2.2 In patients with acute PE, when a thrombolytic agent is used, we suggest administration through a peripheral vein over a pulmonary artery catheter (Grade 2C).					
5.7 In patients with acute PE associated with hypotension and who have i) contraindications to thrombolysis, ii) failed thrombolysis, or iii) shock that is likely to cause death before thrombolysis can take effect (egg within hours), if appropriate expertise and resources are available, we suggest catheter-assisted thrombus removal over no such intervention (Grade 2C).					
5.8 In patients with acute PE associated with hypotension we suggest surgical pulmonary embolectomy over no such intervention if they have i) contraindications to thrombolysis, ii) failed thrombolysis or catheter-assisted embolectomy, or iii) shock that is likely to cause death before thrombolysis can take effect (egg within hours), provided surgical expertise and resources are available (Grade 2C).					
5.9.1 In patients with acute PE who are treated with anticoagulants, we recommend against use of an IVC filter (Grade 1B).					
5.9.2 In patients with acute PE and contraindication to anticoagulation, we recommend the use of an IVC filter (Grade 1B).					

5.9.3 In patients with acute PE and an IVC filter inserted as an alternative to anticoagulation, we suggest a conventional course of anticoagulant therapy if their risk of bleeding resolves (Grade 2B).					
6.1 In patients with PE provoked by surgery, we recommend treatment with anticoagulation for 3 months over: i) treatment for a shorter period (Grade 1B); ii) treatment for a longer time-limited period (egg, 6 or 12 months) (Grade 1B); or iii) extended therapy (Grade 1B regardless of risk of bleeding).					
6.2 In patients with a proximal DVT provoked by a non-surgical transient risk factor, we recommend treatment with anticoagulation for 3 months over: i) treatment for a shorter period (Grade 1B); ii) treatment for a longer time-limited period (egg, 6 or 12 months) (Grade 1B); and iii) extended therapy if there is a moderate or high bleeding risk (Grade 1B). We suggest treatment with anticoagulation for 3 months over extended therapy if there is a low bleeding risk (Grade 2B).					
6.3 In patients with an unprovoked PE, we recommend treatment with anticoagulation for at least 3 months over treatment for a shorter duration (Grade 1B). After 3 months of treatment, patients with unprovoked PE should be evaluated for the risk-benefit ratio of extended therapy.					
6.3.1 In patients with a first VTE that is an unprovoked PE, and who have a low or moderate risk of bleeding, we suggest extended anticoagulant therapy over 3 months of therapy (Grade 2B).					
6.3.2 In patients with a first VTE that is an unprovoked PE, and who					

have a high risk of bleeding, we recommend 3 months of anticoagulant therapy over extended therapy (Grade 1B).					
6.3.3 In patients with a second unprovoked VTE we recommend extended anticoagulant therapy over 3 months of therapy in those who have a low risk of bleeding (Grade 1B) and we suggest extended anticoagulant therapy in those with a moderate risk of bleeding (Grade 2B).					
6.3.4 In patients with a second unprovoked VTE who have a high risk of bleeding, we recommend 3 months of therapy over extended therapy (Grade 1B).					
6.4 In patients with PE and active cancer, if there is a low or moderate risk of bleeding we recommend extended anticoagulant therapy over 3 months of therapy (Grade 1B), and if there is a high risk of bleeding we suggest extended anticoagulant therapy (Grade 2B).					
6.5. In patients with PE who are treated with VKA, we recommend a therapeutic INR range of 2.0 to 3.0 (target INR of 2.5) over a lower (INR , 2) or higher (INR 3.0-5.0) range for all treatment durations (Grade 1B).					
6.6 In patients with PE and no cancer, we suggest VKA therapy over LMWH for long-term therapy (Grade 2C). For patients with PE and no cancer who are not treated with VKA therapy, we suggest LMWH over dabigatran or rivaroxaban for long-term therapy (Grade 2C).					
6.7 In patients with PE and cancer, we suggest LMWH over VKA therapy (Grade 2B). In patients					

with PE and cancer who are not treated with LMWH, we suggest VKA over dabigatran or rivaroxaban for long-term therapy (Grade 2C).					
6.8 In patients with PE who receive extended therapy, we suggest treatment with the same anticoagulant chosen for the first 3 months (Grade 2C).					
6.9. In patients who are incidentally found to have asymptomatic PE, we suggest the same initial and long-term anticoagulation as for comparable patients with symptomatic PE (Grade 2B).					
7.1.1 In patients with CTPH, we recommend extended anticoagulation over stopping therapy (Grade 1B).					
7.1.2 In selected patients with CTPH, such as those with central disease under the care of an experienced thromboendarterectomy team, we suggest pulmonary thromboendarterectomy over no pulmonary thromboendarterectomy (Grade 2C)					
8.1.1 In patients with superficial vein thrombosis of the lower limb of at least 5cms in length, we suggest the use of a prophylactic dose of fondaparinux or LMWH for 45 days rather than no anticoagulation (Grade 2B).					
8.1.2 In patients with superficial vein thrombosis who are treated with anticoagulation, we suggest fondaparinux 2.5 mg daily over a prophylactic dose of LMWH (Grade 2C).					

9.1.1 In patients with acute UEDVT that involves the axillary or more proximal veins, we recommend acute treatment with parenteral anticoagulation (LMWH, fondaparinux, IV UFH, or SC UFH) rather than no such acute treatment (Grade 1B).	Kun beholdt LMWH som et alternativ.	.	Se over	-	-
9.1.2 In patients with acute UEDVT that involves the axillary or more proximal veins, we suggest LMWH or fondaparinux over IV UFH (Grade 2C), and over SC UFH (Grade 2B).					
9.2.1 In patients with acute UEDVT that involves the axillary or more proximal veins, we suggest anticoagulant therapy alone over thrombolysis (Grade 2C)					
9.2.2 In patients with UEDVT who undergo thrombolysis, we recommend the same intensity and duration of anticoagulant therapy as in similar patients who do not undergo thrombolysis (Grade 1B).					
9.3.1 In patients with UEDVT that involves the axillary or more proximal veins, we suggest a minimum duration of anticoagulation of 3 months over a shorter period (Grade 2B).	Endret til en sterk anbefaling	-	Se over	-	-
9.3.2 In most patients with UEDVT that is associated with a central venous catheter, we suggest that the catheter not be removed if it is functional and there is an ongoing need for the catheter (Grade 2C).					
9.3.3 In patients who have UEDVT that is associated with a central venous catheter that is removed, we recommend 3 months of anticoagulation over a longer duration of therapy in patients with no cancer (Grade 1B), and we					

suggest this in patients with cancer (Grade 2C).					
9.3.4 In patients who have UEDVT that is not associated with a central venous catheter or with cancer, we recommend 3 months of anticoagulation over a longer duration of therapy (Grade 1B).					
9.3.5 In patients who have UEDVT that is associated with a central venous catheter that is not removed, we recommend that anticoagulation is continued as long as the central venous catheter remains over stopping after 3 months of treatment in patients with cancer (Grade 1C), and we suggest this in patients with no cancer (Grade 2C).					
9.4 In patients with acute symptomatic UEDVT, we suggest against the use of elastic compression sleeves or venoactive medications (Grade 2C).					
9.5.1 In patients who have PTS of the arm, we suggest a trial of elastic bandages or elastic compression sleeves to reduce symptoms (Grade 2C).					
9.5.2 In patients with PTS of the arm, we suggest against treatment with venoactive medications (Grade 2C).					
10.1 In patients with symptomatic splanchnic vein thrombosis (portal, mesenteric and/or splenic vein thromboses), we recommend anticoagulation over no anticoagulation (Grade 1B).					
10.2 In patients with incidentally detected splanchnic vein					

thrombosis (portal, mesenteric and/or splenic vein thromboses), we suggest no anticoagulation over anticoagulation (Grade 2C).					
11.1 In patients with symptomatic hepatic vein thrombosis, we suggest anticoagulation over no anticoagulation (Grade 2C).					
11.2 In patients with incidentally detected hepatic vein thrombosis, we suggest no anticoagulation over anticoagulation (Grade 2C)					
Vi foreslår at pasienter med affeksjon av bekkenvener og/eller v. cava og/eller med alvorlige symptomer som vedvarer etter oppstart av behandling, vurderes med tanke på kateterbasert trombolyse.	Ny anbefaling etter publisering av Cavent-studien	-	Se over. Primær intellektuell interessekonflikt: Medforfatter på Cavent-studien	Primær intellektuell interessekonflikt: Medforfatter på Cavent-studien	Primær intellektuell interessekonflikt: Medforfatter på Cavent-studien

Informasjon

Retningslinjepanel: Eva-Marie Jacobsen, overlege, dr.med., avd. for blodsykdommer, OUS; Per Morten Sandset, spesialist i hematologi, prof., forskningsleder, Klinikk for kreft, kirurgi og transplantasjon OUS; Pål-Andre Holme, overlege, prof., avd. for blodsykdommer, OUS; Anne Mette Njaastad, overlege, avd. for generell indremedisin OUS; Petter Quist-Paulsen, overlege dr.med., avd. for blodsykdommer, St. Olavs Hospital; Waleed Ghanima, overlege, dr.med., forskningssjef, medisinsk avd., Sykehuset Østfold-Fredrikstad; Annette Kristiansen, lege i spesialisering, ph.d-stipendiat, medisinsk avd. SIHF, divisjon Gjøvik og Institutt for helse og samfunn, DMF-UiO.

7.2 - Oppstart av antikoagulasjon

Valg av preparat for langtidsbehandling

Svak Anbefaling

For pasienter uten malign sykdom foreslås warfarin, rivaroksaban eller apixaban som langtidsbehandling framfor LMWH.

Praktisk Info

For rivaroksaban anbefales følgende dosering: 15 mg x 2 i 3 uker. Deretter 20 mg x 1. Lavere dose (15 mg x 1) vurderes ved redusert nyrefunksjon.

Apixaban: 10 mg x 2 i 1 uke. Deretter 5 mg x 2.

Warfarin med INR-mål 2,5 (2,0-3,0).

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Langtidsbehandling med LMWH istedenfor warfarin hos pasienter uten cancer reduserer antall residivtromboser fra 30 til 19/1000 pasienter. Ingen effekt på større blødninger eller død.

Rivaroksaban vs LMWH/warfarin: Ingen signifikant forskjell for noen utfall ved DVT, men lungeembolistudien viste signifikant færre større blødninger med rivaroksaban enn med warfarin.

Dabigatran vs warfarin: Ingen signifikant forskjell for noen utfall, men behandling av akutt tromboemboli er ikke godkjent indikasjon for dabigatran i Norge.

Apixaban vs warfarin: Ingen signifikant forskjell for residivtrombose/død etter 6 måneder, men signifikant færre blødninger med apixaban.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Moderat pga lav presisjon på effektestimatene.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Vi tror de fleste pasienter vil ønske peroral behandling istedenfor injeksjoner (LMWH) ved langtidsbehandling.

Ressursbruk og andre hensyn

Ingen vesentlige problemer med anbefalt alternativ

Kostnadseffektivitet ved nye perorale antikoagulantia -sammenlignet med LMWH og warfarin – er vurdert gjennom to helseøkonomiske analyser utført av Legemiddelverket.
Warfarin, LMWH, rivaroksaban og apixaban refunderes etter reglene for blå resept. For oppdaterte opplysninger henvises det til Felleskatalogen og www.legemiddelverket.no.

Begrunnelse

Mange pasienter vil antakelig foretrekke rivaroksaban/apixaban fremfor warfarin (pga INR-kontroller) og LMWH (pga subkutane injeksjoner). Lang erfaring med warfarin, ressursbruk og manglende mulighet til å følge og ev. reversere effekten av de nye perorale antikoagulantia, gjør dog at vi sidestiller alternativene warfarin og rivaroksaban/apixaban. Valg vedrørende spesifikt preparat bør således kunne tas i samråd med pasienten.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Langtidsbehandling hos pasienter uten kreft
Intervensjon: LMWH
Komparator: Warfarin

Sammendrag

Bibliografi: Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al; Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med. 2003;349(2):146-153.
Hull RD, Pineo GF, Brant RF, et al; LITE Trial Investigators. Self-managed long-term low-molecular-weight heparin therapy: the balance of benefits and harms. Am J Med. 2007;120(1):72-82.
Hull RD, Pineo GF, Brant R, et al. Home therapy of venous thrombosis with long-term LMWH versus usual care: patient satisfaction and post-thrombotic syndrome. Am J Med. 2009;122(8):762-769.
Lopaciuk S, Bielska-Falda H, Noszczyk W, et al. Low molecular weight heparin versus acenocoumarol in the secondary prophylaxis of deep vein thrombosis. Thromb Haemost. 1999;81(1):26-31.
López-Beret P, Orgaz A, Fontcuberta J, et al. Low molecular weight heparin versus oral anticoagulants in the long-term treatment of deep venous thrombosis. J Vasc Surg. 2001;33(1):77-90.
Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, Rigas JR, Lyons RM, Fareed J; ONCENOX Investigators. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. Clin Appl Thromb Hemost. 2006;12(4):389-396.
Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. Arch Intern Med. 2002;162(15):1729-1735.
Romera A, Cairols MA, Vila-Coll R, et al. A randomised open-label trial comparing long-term sub-cutaneous low-molecular-weight heparin compared with oral-anticoagulant therapy in the treatment of deep venous thrombosis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009;37(3):349-356.

Oppsummering av studiene: To av studiene inkluderte kun pasienter uten kreft, tre inkluderte kun pasienter med kreft og tre inkluderte begge deler. Det var separat rapportering for pasienter med og uten kreft i én av studiene.
Effektresultater angitt i evidensprofilen er begrenset til data basert på behandlingsregimer som brukte >50% av full behandlingsdose av LMWH.

Mortalitet: Én studie rapporterte ikke død.

Residivtrombose: Ingen av studiene var blindet. Risikoen for residivtrombose med peroral antikoagulasjon er for pasienter uten kreft basert på relativt nye, store RCTer på akuttbehandling av DVT. For pasienter med ikke-metastasert kreft er risikoestimatet basert på gjennomsnittlig antall hendelser i meta-analysen av de referanseførte studiene, mens for pasienter med disseminert kreft er risikoestimatet basert på data fra Prandoni et al (Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood. 2002;100(10):3484-3488).

Blødning: Studiene er ikke blindet. Risiko for blødning med peroral antikoagulasjon er basert på data fra Prandoni et al og Beyth et al (Long-term outcomes of deep-vein thrombosis. Arch Intern Med. 1995;155(10): 1031-1037) og justert for 6 mnd.

Livskvalitet: Hull et al rapporterte ingen signifikant forskjell i livskvalitet, men indikerte en mulig økt tilfredsstillelse med LMWH fremfor peroral antikoagulasjon. Spørreskjemaet som ble brukt etterspurte ikke direkte om en ev. belasting med daglige injeksjoner.

Posttrombotisk syndrom (PTS): De inkluderte studiene er ikke blindet og pasientene rapporterte selv symptomer etter kun 3 mnd. med behandling. Sammenhengen mellom plager ved 3 mnd og utvikling av PTS på lang sikt er usikker. Risiko med peroral antikoagulasjon forutsetter at alle pasienter bruker kompresjonsstrømper og er basert på data fra observasjonsstudier i en oversikt av Kahn et al (Relationship between deep venous thrombosis and the postthrombotic syndrome. Arch Intern Med. 2004;164(1):17-26.), justert for 2 år.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Warfarin	 LMWH	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt**	**Konklusjon**

			(kvalitet på dokumentasjonen)	
Mortalitet	Relativ risiko 0.96 (CI 95% 0.81 - 1.13) Basert på data fra 2,496 pasienter i 7 studier. Oppfølgingstid 6 mnd	**164** per 1000 **157** per 1000 Forskjell: **7 færre** per 1000 (CI 95% 31 færre - 21 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Residiv av DVT, lungeemboli	Relativ risiko 0.62 (CI 95% 0.46 - 0.84) Basert på data fra 2,727 pasienter i 8 studier. Oppfølgingstid 6 mnd	**30** per 1000 **9** per 1000 Forskjell: **11 færre** per 1000 (CI 95% 16 færre - 5 færre)	**Moderat** Risiko for systematiske feil	
Større blødning	Relativ risiko 0.81 (CI 95% 0.55 - 1.2) Basert på data fra 2,737 pasienter i 8 studier. Oppfølgingstid 6 mnd	**20** per 1000 **16** per 1000 Forskjell: **4 færre** per 1000 (CI 95% 9 færre - 4 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Posttrombotisk syndrom	Relativ risiko 0.85 (CI 95% 0.77 - 0.94) Basert på data fra 100 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2 år	**200** per 1000 **170** per 1000 Forskjell: **30 færre** per 1000 (CI 95% 46 færre - 12 færre)	**Lav** Risiko for systematiske feil og bruk av indirekte data	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[106] Lee AY et al; Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med. 2003;349(2):146-153.. Pubmed Tidsskrift

[107] Hull RD et al; LITE Trial Investigators. Self-managed long-term low-molecular- weight heparin therapy: the balance of benefits and harms. Am J Med. 2007;120(1):72-82.. Pubmed Tidsskrift

[108] Hull RD et al. Home therapy of venous thrombosis with long-term LMWH versus usual care: patient satisfaction and post-thrombotic syndrome. Am J Med. 2009;122(8):762-769. . Pubmed Tidsskrift

[109] Lopaciuk S et al. Low molecular weight heparin versus acenocoumarol in the secondary prophylaxis of deep vein thrombosis. Thromb Haemost. 1999;81(1):26-31. Pubmed

[110] López-Beret P et al. Low molecular weight heparin versus oral anticoagulants in the long-term treatment of deep venous thrombosis. J Vasc Surg. 2001;33(1):77-90.. Pubmed Tidsskrift

[111] Deitcher SR et al; ONCENOX Investigators. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. Clin Appl Thromb Hemost. 2006;12(4):389-396.. Pubmed Tidsskrift

[112] Meyer G et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. Arch Intern Med. 2002;162(15):1729-1735.. Pubmed Tidsskrift

[113] Romera A et al. A randomised open-label trial comparing long-term sub- cutaneous low-molecular-weight heparin compared with oral-anticoagulant therapy in the treatment of deep venous thrombosis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009;37(3):349-356.. Pubmed Tidsskrift

[114] Prandoni et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood. 2002;100(10):3484-3488.. Pubmed Tidsskrift

[115] Beyth et al. Long-term outcomes of deep-vein thrombosis. Arch Intern Med. 1995;155(10): 1031-1037. Pubmed Tidsskrift

[116] Kahn et al. Relationship between deep venous thrombosis and the postthrombotic syndrome. Arch Intern Med. 2004;164(1):17-26.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon:	Akutt og langtidsbehandling
Intervensjon:	Rivaroksaban
Komparator:	Warfarin+LMWH

Sammendrag

Bibliografi: Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al; EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med. 2010;363(26):2499-2510.

Alle inkluderte pasienter i studien hadde akutt, symptomatisk proksimal DVT som ble objektivt bekreftet: Spontan DVT 62%, kreftrelatert 6%, annengangs DVT 19%. De ble behandlet med rivaroksaban 15 mg x 2 i 3 uker etterfulgt av 20 mg x 1 daglig i totalt 3 mnd (12%), 6 mnd (63%) eller 12 mnd (25%). Kontrollgruppen ble behandlet med enoxaparin 1mg/kg x 2 i ca 8 dager etterfulgt av warfarin (INR-mål 2,5) i 3-12 mnd.

Risiko for systematiske feil: Studien gjennomførte skjult allokering av studiearm. Kun personale som vurderte utfallene var blindet for terapigruppe. Studien gjennomførte en "intention-to-treat" analyse med 1% manglende data fra hver gruppe (loss to follow up). Det er ikke nedgradert for risiko for systematiske feil.

Mortalitet: Lavt antall hendelser i studien gir et upresist effektestimat. Det var én fatal VT-hendelse i hver behandlingsgruppe. Det var én fatal blødning i rivaroksabangruppen og 5 fatale blødninger i warfaringruppen.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Warfarin+LMWH	Rivaroksaban	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet	Hazard ratio 0.67 (CI 95% 0.44 - 1.02) Basert på data fra 3,449 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 6-12 mnd	**29** per 1000	**20** per 1000 Forskjell: **9 færre** per 1000 (CI 95% 16 færre - 1 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Residiv DVT eller lungeemboli	Hazard ratio 0.68 (CI 95% 0.44 - 1.04) Basert på data fra 3,449 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 6-12 mnd	**30** per 1000	**21** per 1000 Forskjell: **9 færre** per 1000 (CI 95% 17 færre - 1 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning	Hazard ratio 0.68 (CI 95% 0.34 - 1.38) Basert på data fra 3,429 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 6-12 mnd	**11** per 1000	**7** per 1000 Forskjell: **4 færre** per 1000 (CI 95% 7 færre - 4 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen					

Referanser

[117] Bauersachs R et al; EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med. 2010;363(26):2499-2510.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Utvidet behandling
Intervensjon: Rivaroksaban
Komparator: Placebo

Sammendrag

Bibliografi: Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al; EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med. 2010;363(26):2499-2510.

Alle inkluderte pasienter i studien hadde akutt, symptomatisk proksimal DVT som ble objektivt bekreftet: Spontan DVT 74%, kreftrelatert 4,5%, annengangs DVT 16%. Pasientene fikk 6-12 mnd behandling med warfarin (78%) eller rivaroksaban (28%) etterfulgt av videre behandling med rivaroksaban i 6 mnd (60%) eller 12 mnd (40%). Kontrollgruppen fikk placebo.

Risiko for systematiske feil: Studien gjennomførte skjult allokering av studiearm. Kun personale som vurderte utfallene var blindet for terapigruppe. Studien gjennomførte en "intention-to-treat" analyse med 0.2% manglende data for hver gruppe (loss to follow up). Det er ikke nedgradert for risiko for systematiske feil.

Mortalitet: Lavt antall hendelser i studien gir et upresist effektestimat. Det var én fatal VT-hendelse i hver behandlingsgruppe. Det var ingen fatale blødninger.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Placebo Rivaroksaban	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet	Relativ risiko 0.49 (CI 95% 0.04 - 5.4) Basert på data fra 1,196 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 6-12 mnd	**3** per 1000 **1** per 1000 Forskjell: **2 færre** per 1000 (CI 95% 3 færre - 15 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Residiv DVT eller lungeemboli	Relativ risiko 0.18 (CI 95% 0.09 - 1.04) Basert på data fra 3,449 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 6-12 mnd	**71** per 1000 **13** per 1000 Forskjell: **58 færre** per 1000 (CI 95% 64 færre - 1 flere)	**Høy**	
Større blødning	Relativ risiko 4.9 (CI 95% 0.58 - 42) Basert på data fra 1,188 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 6-12 mnd	**7** per 1000 Forskjell: **7 færre** (CI 95% 7 færre - 4 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[117] Bauersachs R et al; EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med. 2010;363(26):2499-2510.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Langtidsbehandling
Intervensjon: Dabigatran
Komparator: Warfarin

Sammendrag

Bibliografi: Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al; RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med. 2009;361(24):2342-2352.

Oppsummering av studien: Studien inkluderte pasienter med akutt, symptomatisk og objektivt bekreftet proksimal DVT i underekstremiteten eller lungeemboli.
Intervensjon: Dabigatran 150 mg x 2 i 6 mnd. etter initialbehandling med sc LMWH eller iv UFH.
Kontroll: Warfarin (INR-mål 2-3) i 6 mnd. etter initialbehandling med sc LMWH eller iv UFH

Mortalitet: Det var én fatal tromboemboli og én fatal blødning i dabigatrangruppen vs tre fatale tromboembolier og én fatal blødning i warfaringruppen.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Warfarin	 Dabigatran	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet	Hazard ratio 0.98 (CI 95% 0.53 - 1.79) Basert på data fra 2,539 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 6 mnd	**17** per 1000	**17** per 1000 Forskjell: **0 færre** per 1000 (CI 95% 8 færre - 1 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Residiv DVT eller lungeemboli	Hazard ratio 1.01 (CI 95% 0.65 - 1.84) Basert på data fra 2,539 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 6 mnd	**19** per 1000	**19** per 1000 Forskjell: **0 flere** per 1000 (CI 95% 7 færre - 16 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning	Hazard ratio 0.82 (CI 95% 0.45 - 1.48) Basert på data fra 2,539 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 6 mnd	**19** per 1000	**16** per 1000 Forskjell: **3 færre** per 1000 (CI 95% 10 færre - 9 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[118] Schulman S et al; RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med. 2009;361(24):2342-2352.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Langtidsbehandling
Intervensjon: Rivaroksaban eller dabigatran
Komparator: Warfarin

Sammendrag

Bibliografi: Adam SS, et al. Comparative Effectiveness of Warfarin and New Oral Anticoagulants for the Management of Atrial Fibrillation and venous thromboembolism. A Systematic Review. Annals of Internal Medicine, Online First August 28 2012.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Warfarin	Rivaroksaban eller dabigatran	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet	Relativ risiko 0.97 (CI 95% 0.72 - 1.3) Basert på data fra 10.805 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 6-12 mnd	**22** per 1000	**21** per 1000	**Moderat** Upresise estimater	
		Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 6 færre - 7 flere)			
Residiv DVT eller lungeemboli	Relativ risiko 0.95 (CI 95% 0.71 - 1.27) Basert på data fra 10.805 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 6-12 mnd	**23** per 1000	**22** per 1000	**Moderat** Upresise estimater	
		Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 7 færre - 6 flere)			
Større blødning	Relativ risiko 0.62 (CI 95% 0.45 - 0.86) Basert på data fra 10.805 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 6-12 mnd	**18** per 1000	**11** per 1000	**Høy**	
		Forskjell: **7 færre** per 1000 (CI 95% 10 færre - 3 færre)			

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[119] Adam SS, et al. Comparative Effectiveness of Warfarin and New Oral Anticoagulants for the Management of Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism. A Systematic Review. Annals of Internal Medicine, Online first August 28 2012..
Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: DVT og lungeemboli
Intervensjon: Apixaban
Komparator: Warfarin+enoxaparin

Sammendrag

Bibliografi: Agnelli G., Buller HR., Cohen A., et al. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. N Engl J Med 2013;369:799-808.

Alle inkluderte pasienter i studien hadde akutt, symptomatisk proksimal DVT (ca. 65%) og/eller lungeemboli (ca 25% med isolert lungeemboli). Pasientene ble behandlet med apixaban 10 mg x 2 i 1 uke etterfulgt av 5 mg x 2 eller enoxaparin 1mg/kg x 2 i minimum 5 dager og warfarin med mål-INR 2-3. Total behandlingstid for begge grupper var 6 mnd. INR var i terapeutisk område 61% av tiden.

Pas. ble kontrollert gjentatte ganger under behandlingen og fulgt opp i 30 dager etter endt behandling.

Risiko for systematiske feil: Studien anses ha adevakt randomiseringsprosedyre og var dobbel-blindet. 377 av 2691 og 413 av 2704 pasienter i henholdsvis intervensjons- og kontrollgruppen avbrøt studien før studieslutt; en stor andel pga bivirkninger, og med 14 i hver gruppe som var "lossed-to-follow-up". Det er gjennomført effektanalyse kun på pasienter med dokumenterte utfall ved 6 mnd (82 og 69 pasienter i henholdsvis intervensjons- og kontrollgruppen hadde "missing data"). Det er ved sensitivitetsanalyser ikke påvist at manglende data har vært utslagsgivende for sluttresultatet.

Blødning: Større blødning er definert som fall i Hb > 2g/dl, transfusjon med > 2 SAG, fatal eller i en "kritisk lokalisasjon". 1 pasient i intervensjonsgruppen og 2 pasienter i kontrollgruppen hadde en fatal blødning.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Warfarin+enoxaparin Apixaban	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet	Relativ risiko 0.79 (CI 95% 0.53 - 1.19) Basert på data fra 5,365 pasienter i 1 studier. (Randomisert	**19** per 1000 **15** per 1000 Forskjell: **4 færre** per 1000 (CI 95% 9 færre - 4 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

	kontrollert) Oppfølgingstid 7 mnd			
Residiv DVT eller lungeemboli (fatal og ikke-fatal)	Relativ risiko 0.84 (CI 95% 0.6 - 1.18) Basert på data fra 5,244 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 7 mnd	**27** per 1000 **23** per 1000 Forskjell: **4 færre** per 1000 (CI 95% 11 færre - 5 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning	Relativ risiko 0.31 (CI 95% 0.17 - 0.55) Basert på data fra 5,365 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 7 mnd	**18** per 1000 **6** per 1000 Forskjell: **12 færre** per 1000 (CI 95% 15 færre - 8 færre)	**Høy**	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[132] Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Masiukiewicz U, Pak R, Thompson J, Raskob GE, Weitz JI: Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. N Engl J Med. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Utvidet behandling av DVT og lungeemboli
Intervensjon: Apixaban 5 mg x 2
Komparator: Placebo

Sammendrag

Bibliografi: Agnelli G., Buller HR., Cohen A., et al. Apixaban for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. N Engl J Med 2013;368:699-708.

Alle inkluderte pasienter i studien hadde gjennomgått 6-12 måneder med behandling for DVT (ca 65% av pasientene) eller lungeemboli (ca 35% av pasientene. Pasientene ble behandlet med enten apixaban 2.5 mg x 2, apixaban 5 mg x 2 eller placebo i 12 måneder og fulgt opp i 30 dager etter endt behandling.

Risiko for systematiske feil: Studien anses ha adevakt randomiseringsprosedyre og var dobbel-blindet. 114/840 pasienter i apixaban 2.5 mg-gruppen, 129/811 pasienter i apixaban 5 mg-gruppen og 188/826 pasienter i placbeogruppen avbrøt studien før studieslutt; en stor andel pga bivirkninger. Henholdsvis 13, 20 og 19 pasienter i hver gruppe var "lossed-to-follow-up". Det er

gjennomført effektanalyse på en "intention-to-treat"-populasjon der man antar at alle pasienter som er "lossed-to-follow-up" har gjennomgått et primært endepunkt. Det rapporteres kun risiko for sammensatte endepunkt (primært endepunkt er residiv av DVT/lungeemboli og død uansett årsak) og ikke antall hendelser per pasientviktige utfall. Det er derimot i teksten rapportert 0.8% av pasientene i apixban 2.5mg-gruppen, 0.5% i apixaban 5mg-gruppen og 1.7% i placebogruppen døde.

Blødning: Større blødning er definert som fall i Hb > 2g/dl, transfusjon med > 2 SAG, fatal eller i en "kritisk lokalisasjon". Det er ikke rapporert hvor mange som pasienter som opplevde en fatal blødning.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Placebo Apixaban 5 mg x 2	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Residiv av DVT/ lungeemboli og død	Relativ risiko 0.36 (CI 95% 0.25 - 0.53) Basert på data fra 1,642 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 13 mnd	**116** per 1000 **42** per 1000 Forskjell: **74 færre** per 1000 (CI 95% 87 færre - 55 færre)	**Moderat** Sammensatt endepunkt	
Større blødning	Relativ risiko 0.25 (CI 95% 0.03 - 2.24) Basert på data fra 1,642 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 13 mnd	**5** per 1000 **1** per 1000 Forskjell: **4 færre** per 1000 (CI 95% 5 færre - 8 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[130] Agnelli G et al: Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. N Engl J Med 2013, 368:699-708.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Utvidet behandling av DVT og lungeemboli
Intervensjon: Apixaban 2.5 mg x 2
Komparator: Apixaban 5 mg x 2

Sammendrag

Bibliografi: Agnelli G., Buller HR., Cohen A., et al. Apixaban for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. N Engl J Med 2013;368:699-708.

Alle inkluderte pasienter i studien hadde gjennomgått 6-12 måneder med behandling for DVT (ca 65% av pasientene) eller lungeemboli (ca 35% av pasientene. Pasientene ble behandlet med enten apixaban 2.5 mg x 2, apixaban 5 mg x 2 eller placebo i 12 måneder og fulgt opp i 30 dager etter endt behandling.

Risiko for systematiske feil: Studien anses ha adevakt randomiseringsprosedyre og var dobbel-blindet. 114/840 pasienter i apixaban 2.5 mg-gruppen, 129/811 pasienter i apixaban 5 mg-gruppen og 188/826 pasienter i placbeogruppen avbrøt studien før studieslutt; en stor andel pga bivirkninger. Henholdsvis 13, 20 og 19 pasienter i hver gruppe var "lossed-to-follow-up". Det er gjennomført effektanalyse på en "intention-to-treat"-populasjon der man antar at alle pasienter som er "lossed-to-follow-up" har gjennomgått et primært endepunkt. Det rapporteres kun risiko for sammensatte endepunkt (primært endepunkt er residiv av DVT/lungeemboli og død uansett årsak) og ikke antall hendelser per pasientviktige utfall. Det er derimot i teksten rapportert 0.8% av pasientene i apixban 2.5mg-gruppen, 0.5% i apixaban 5mg-gruppen og 1.7% i placebogruppen døde.

Blødning: Større blødning er definert som fall i Hb > 2g/dl, transfusjon med > 2 SAG, fatal eller i en "kritisk lokalisasjon". Det er ikke rapporert hvor mange som pasienter som opplevde en fatal blødning.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Apixaban 5 mg x 2 Apixaban 2.5 mg x 2	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Residiv av DVT/ lungeemboli og død	Basert på data fra 1,653 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 13 mnd	**42** per 1000 **38** per 1000 Forskjell: **4 færre** per 1000	Relativ effekt ikke tilgjengelig. Absolutte estimater basert på studiehendelser	
Større blødning	Relativ risiko 1.93 (CI 95% 0.18 - 21.25) Basert på data fra 1,653 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 13 mnd	**1** per 1000 **2** per 1000 Forskjell: **1 flere** per 1000 (CI 95% 1 færre - 20 flere)	**Lav** Svært upresise estimater	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[130] Agnelli G et al: Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. N Engl J Med 2013, 368:699-708.. Pubmed Tidsskrift

Sterk Anbefaling

Ved valg av warfarin anbefaler vi oppstart første dag, d.v.s. samme dag som parenteral behandling startes, framfor utsatt oppstart.

Vi anbefaler initial behandling med subkutant lavmolekylært heparin eller intravenøst ufraksjonert heparin i minimum 5 dager og helt til INR er >2.0 i minst 24 timer.

Praktisk Info

Foreslått dosering:

- sc enoxaparin 1.5mg/kg x 1
- sc dalteparin 200 IE/kg x 1 (maks 18.000 IE som én dose)
- sc tinzaparin 175 IE/kg x 1.

Alternativt iv heparin 150 IE/kg etterfulgt av inf. 400 IE/kg/24 timer om det planlegges trombolyse.
Dosereduksjon ved nyresvikt (GFR < 30ml/min). Effekt av iv ufraksjonert heparin monitoreres med APTT eller antiXa.

ACCP AT9 har også s.c. heparin og fondaparinuks som alternativ ved parenteral behandling, dette er utelatt her. S.c. heparin har ikke noen tradisjon i Norge. Behandling av akutt venøs trombose er ikke godkjent indikasjon for fondaparinuks i Norge.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Tidlig oppstart av warfarin vil forkorte parenteral behandling tilsvarende, noe som antas å redusere forekomsten av heparin-indusert trombocytopeni (HIT). Tre randomiserte studier har vist at dette er like effektivt og trygt som å vente med oppstart av warfarin.

Per 1000 pasienter: Initial parenteral behandling vil redusere antall residivtromboser fra 200 til 66 uten økt forekomst av større blødninger.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Moderat for tidlig oppstart med warfarin pga vide konfidensintervaller/upresise estimater i studiene. I 2 av 3 studier var pasienter og leger ikke blindet for hvilken behandling de fikk. Ingen studier har data på ev. forekomst av HIT.

Moderat for initial parenteral behandling. Det foreligger kun data fra en randomisert studie (120 pasienter). Kvaliteten av denne studien vurderes som moderat pga upresise estimater. Studien ble stoppet tidlig pga signifikant færre residivtromboser med parenteral behandling, noe som medførte få hendelser (lavt antall residivtromboser og få tilfeller av større blødninger eller dødsfall).

Verdier og preferanser

Ingen betydelig variasjon forventet

Vi antar at nær sagt alle pasienter vil ønske initial parenteral behandling pga færre residivtromboser uten økt risiko for større blødninger, selv om det vil medføre noe økt ubehag for pasienten (daglige injeksjoner). Imidlertid må praktiske hensyn tas med i vurderingen ved tidlig oppstart av warfarin, f.eks. skal INR måles dag 3 og 5 etter oppstart, slik at disse dagene helst bør falle på hverdager med åpen poliklinikk/legekontor.

Ressursbruk og andre hensyn

Ingen vesentlige problemer med anbefalt alternativ

Behandlingen refunderes etter blåreseptordningen (ICD I26, I80, I82). For oppdaterte opplysninger henvises det til www.legemiddelverket.no.

Begrunnelse

Rask oppstart av warfarin vil medføre kortere tid med parenteral behandling. Dette vil kunne meføre lavere forekomst av HIT. Nå er imidlertid HIT sjelden ved LMWH, så dette bør avveies mot praktiske hensyn slik at innstillingen av INR blir optimal.

På tross av svakhetene ved den ene randomiserte studien som er gjort (tidlig stopp av studien og få hendelser), har vi stor tiltro til nytten av initial parenteral behandling ved oppstart av warfarin. Resultatene av studien er i overensstemmelse med hva vi vet om virkningsmekanisme og farmakologi for warfarin (full antikoagulasjon oppnås først etter minst 4-5 dager).

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Akutt VT
Intervensjon: Parenteral antikoagulasjon
Komparator: Ingen behandling

Sammendrag

Bibliografi: Brandjes DPM, Heijboer H, Buller HR, de Rijk M, Jagt H, ten Cate JW. Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. N Engl J Med. 1992;327(21):1485-1489.

Begge gruppene i studien ble således behandlet med acenocoumarol. Studien ble avbrutt tidlig pga observerte fordeler, hvilket resulterte i at studien fikk et lavt antall tilfeller av venøs tromboemboli og upresise effektestimater (vide konfidensintervaller).

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen behandling	 Parenteral antikoagulasjon	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
DVT + lungeemboli, residiv eller tilvekst	Relativ risiko 0.33 (CI 95% 0.11 - 0.98) Basert på data fra 120 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 6 mnd	**200** per 1000	**66** per 1000 Forskjell: **134 færre** per 1000 (CI 95% 178 færre - 4 færre)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning	Relativ risiko 0.67 (CI 95% 0.12 - 3.85) Basert på data fra 120 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 6 mnd	**50** per 1000	**34** per 1000 Forskjell: **16 færre** per 1000 (CI 95% 44 færre - 142 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Mortalitet	Relativ risiko 0.5 (CI 95% 0.05 - 5.37) Basert på data fra 120 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 6 mnd	**33** per 1000	**17** per 1000 Forskjell: **16 færre** per 1000 (CI 95% 31 færre - 144 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[103] Brandjes DPM et al. Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. N Engl J Med. 1992;327(21):1485-1489.. Pubmed Tidsskrift

Svak Anbefaling

For pasienter som skal behandles med warfarin foreslår vi s.c. lavmolekylært heparin (LMWH) framfor i.v. ufraksjonert heparin (UFH) som initial behandling.

Praktisk Info

Foreslått dosering:

- sc enoxaparin 1.5mg/kg x 1
- sc dalteparin 200 IE/kg x 1
- sc tinzaparin 175IE/kg x 1

Dosereduksjon ved nyresvikt (GFR < 30ml/min). Effekt av iv ufraksjonert heparin monitoreres med APTT eller antiXa. ACCP AT9 foreslår LMWH eller fondaparinux framfor iv UFH eller sc UFH. Behandling av akutt venøs trombose er ikke godkjent indikasjon for fondaparinuks i Norge og sc UFH har vi ingen tradisjon for, så disse preparatene er tatt ut av anbefalingen.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Per 1000 pasienter: 10 færre vil dø med LMWH istedenfor i.v. UFH, 15 færre vil få residivtrombose og 5 færre vil få større blødning.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Lav kvalitet på dokumentasjonen pga risiko for systematiske feil i studier (uklar randomiseringsprosedyre, mulig publikasjonsskjevhet, industridrevne små studier).

Verdier og preferanser

Ingen betydelig variasjon forventet

Vi tror de fleste pasienter vil foretrekke sc LMWH framfor iv UFH fordi de da vil kunne behandles poliklinisk, mobilisering vil være raskere og behandlingen behøver ikke monitoreres med blodprøver. Hvis det er stor blødningsfare eller hvis kateterbasert trombolyse vurderes vil iv UFH være et bedre valg enn LMWH.

Ressursbruk og andre hensyn

Ingen vesentlige problemer med anbefalt alternativ

Medikamentutgiftene vil være høyere med LMWH, men totalutgiftene betydelig lavere siden pasienten kan skrives ut raskt, ev. behandles poliklinisk. Det gis refusjon etter blåreseptordningen for LMWH. Iv UFH brukes kun på sykehus.

Begrunnelse

For hemodynamisk stabile pasienter hvor det ikke er aktuelt med trombolyse, vil behandling med LMWH fremfor iv UFH gi mulighet for poliklinisk behandling, raskere mobilisering og enklere dosering. Muligens vil det også gi færre dødsfall, residivtromboser og større blødninger, men dokumentasjonen for dette er av lav kvalitet.

Doseringshyppighet av lavmolekylært heparin (LMWH)

Svak Anbefaling

Vi foreslår én daglig dose av LMWH framfor to daglige doser.

Merknad: Hos enkelte pasienter (gravide nær termin, ved høy blødningsrisiko eller hvis kateterbasert trombolyse vurderes) gir to-dose framfor en-dose regime trolig større fordeler enn ulemper.

Praktisk Info

Foreslått dosering:

- sc enoxaparin 1.5mg/kg x 1
- sc dalteparin 200 IE/kg x 1 (maks 18.000 IE som én dose)
- sc tinzaparin 175IE/kg x 1

Dosereduksjon ved nyresvikt (GFR < 30ml/min).

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

En-dose vs to-dosebehandling per 1000 pasienter: Ingen signifikant forskjell i dødsfall, residivtromboser eller større blødninger, men effektestimatene er upresise og beheftet med usikkerhet. En studie som sammenliknet en-doseregime med lavere total døgndose mot to-dose behandling (enoxaparin 1,5 mg/kg x 1 vs 1,0 mg/kg x 2) antydet en dårligere effekt av en-dosebehandlingen.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Lav pga upresise estimater (vide konfidensintervall) og inkonsistens i effektresultater på tvers av studiene.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Vi tror pasienter utfra praktiske betraktninger vil foretrekke en injeksjon daglig isteden for to gitt at disse doseringsregimene har lik effekt på residivtromboser og blødninger.

Ressursbruk og andre hensyn

Ingen vesentlige problemer med anbefalt alternativ

En-dose og to-dose regimer kommer likt ut i medikamentkostnader. Medikamentene refunderes etter blåreseptordningen. Hvis pasienten ikke kan sette injeksjonen selv, men f.eks. må ha hjemmesykepleie for dette, vil to-dose regime bli dyrere. For oppdaterte opplysninger henvises det til www.legemiddelverket.no.

Begrunnelse

Tilgjengelig dokumentasjon tilsier lik effektivitet og sikkerhet mellom en-dose og to-dose behandling hvis døgndosen holdes uendret. De fleste pasienter vil da foretrekke å stikke seg en gang daglig. Samfunnsmessige kostnader blir omtrent lik forutsatt at pasienten setter injeksjonen selv.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Akutt VT
Intervensjon: LMWH en gang daglig
Komparator: LMWH to ganger daglig

Sammendrag

Bibliografi: van Dongen CJ, MacGillavry MR, Prins MH. Once versus twice daily LMWH for the initial treatment of venous thromboembolism. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(3): CD003074.

Fire av fem studier i metaanalysen inkluderte kun pasienter med DVT.
I de inkluderte studiene ble det brukt fire ulike typer LMWH: enoxaparin, tinzaparin, dalteparin og nadroparin. I Merli et al. sammenlignet de enoxaparin 1mg/kg x 2 mot 1.5mg/kg x 1. Holmström et al justerte dosen etter anti-Xa-nivåer. I resten av studiene ble det gitt dobbel dose ved administrering en gang per dag.

Kvalitet på dokumentasjonen: Det er heterogene effektestimater for utfallene mortalitet og residiv-trombose, dvs at det er observert varierende resultater på tvers av studiene; Merli et al fant bedre resultater (punktestimat) ved dosering to ganger daglig, mens Charbonnier et al viste det motsatte. (Det statistiske målet I2=37% for mortalitet, I2=65% for residiv-trombose).

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** LMWH to ganger daglig LMWH en gang daglig	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet	Relativ risiko 1.05 (CI 95% 0.57 - 1.94) Basert på data fra 1,261 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 3 mnd	**31** per 1000 **33** per 1000 Forskjell: **2 flere** per 1000 (CI 95% 13 færre - 29 flere)	**Lav** Heterogene og upresise estimater	
Residiv-trombose (DVT+lungeemboli)	Relativ risiko 0.86 (CI 95% 0.52 - 1.42) Basert på data fra 1,261 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 3 mnd	**49** per 1000 **42** per 1000 Forskjell: **7 færre** per 1000 (CI 95% 24 færre - 21 flere)	**Lav** Heterogene og upresise estimater	

Større blødning	Relativ risiko 1.13 (CI 95% 0.48 - 2.66) Basert på data fra 1,522 pasienter i 5 studier. Oppfølgingstid 10 dager	**12** per 1000 **14** per 1000 Forskjell: **2 flere** per 1000 (CI 95% 6 færre - 20 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[104] van Dongen CJJ et al. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(4): CD001100.. Pubmed Tidsskrift

[105] van Dongen CJ et al. Once versus twice daily LMWH for the initial treatment of venous thromboembolism. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(3): CD003074.. Pubmed Tidsskrift

INR-mål

Sterk Anbefaling

For alle behandlingslengder med warfarin anbefaler vi INR-mål 2,5 (2,0-3,0).

Praktisk Info

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Bruk av lavere terapeutisk område (INR <2,0) gir flere residivtromboser, mens høyere INR-område gir flere blødningskomplikasjoner uten å redusere residivrisikoen ytterligere.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Moderat. Hovedsakelig basert på retrospektive kohortestudier der det er sett en viss grad av inkonsistens i effektresultatene på tvers av studiene.

Verdier og preferanser

-

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Warfarin krever som kjent både jevnlig monitorering og diettrestriksjoner. I tilfeller der det kan være vanskelig å oppnå stabile INR-verdier pga interaksjoner, vansker med jevnlige INR-målinger eller annet bør alternativer som LMWH eller nye perorale antikoagulantia (NOAC) vurderes som langtidsbehandling.

Kompresjonsstrømper ved DVT

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler tilpasning av kompresjonsstrømpe klasse II så snart som mulig ved akutt DVT og at den brukes daglig i 2 år.

Praktisk Info

Knestrømper er mest praktisk og kan brukes også ved lårvenetrombose. Ved uttalte symptomer kan man evt starte med høy strømpe (opp på låret) og gå over til knestrømpe når symptomene avtar.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Risikoen for posttrombotisk syndrom (PTS) reduseres med ca 50% ved bruk av kompresjonsstrømper i 2 år etter en akutt DVT (fra 479 til 220/1000 pasienter). Antall residivtromboser er det samme med og uten kompresjonsstrømper.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Moderat fordi vurderingen av PTS ikke var blindet i studiene og fordi estimatet for utgangsrisiko for residivtrombose var upresist.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Vi mener at ulempen ved å bruke daglige kompresjonsstrømper oppveies av nytten av å redusere risiko for PTS. Men vi antar at pasienter med vedvarende symptomer eller som er informert om at de har spesielt høy risiko for PTS, f.eks. fordi de har hatt trombose i samme ben før eller fordi de har utbredt trombosering, vil være mest positive til å følge anbefalingen.

Ressursbruk og andre hensyn

Vesentlige problemer, eller potensielle problemer, men ikke undersøkt

Kompresjonsstrømper klasse II er relativt dyre i innkjøp, og det finnes ikke offentlig refusjonsordning.

Begrunnelse

Omtrent 1/3 av DVT pasienter utvikler posttrombotisk syndrom (PTS) etter DVT. PTS medfører ofte mye plager, og sirkulasjonsforandringer som hud- og pigmentforandringer, hevelse og smerter og ev. kroniske sår medfører økt bruk av helseressurser. Å forsøke å hindre denne utviklingen må således være en prioritert oppgave.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Forebygging av posttrombotisk syndrom
Intervensjon: Kompresjonsstrømper
Komparator: Ingen strømper

Sammendrag

Bibliografi: Kolbach DN, Sandbrink MW, Neumann HA, Prins MH. Compression therapy for treating stage I and II (Widmer) post-thrombotic syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2003; (4):CD004177.

Oppsummering av studiene: Prandoni et al. ekskluderte pasienter med residiv av ipsilateral DVT, leggsår, tegn til kronisk venøs insuffisiens, bilaterale tromber, kort forventet overlevelse eller kontraindikasjon for kompresjonsstrømper. Brandjes et al. ekskluderte pasienter med kort forventet levetid, paralyse, bilaterale tromber, leggsår eller uttalte varicer.
Intervensjon: Brandjes brukte graderte kompresjonsstrømper (40 mm Hg ved ankel, 36 nedre del av legg og 21 øvre del), påbegynt 2-3 uker etter symptomdebut. Prandoni brukte "flat-knitted" strømper (30-40 mm Hg ved ankelen), påbegynt ved utreise (etter i snitt en ukes innleggelse). I begge studiene brukte pasientene strømper i to år.

PTS: Pasientene var ikke blindet og vurdering av utfallet var delvis basert på rapportering av subjektive plager. Risikoen for PTS uten strømper er basert på data i VETO-studien, hvilket sannsynligvis er en underestimering av den reelle risikoen da 52% av pasientene i VETO rapporterte bruk av kompresjonsstrømper.
Prandoni et al viste en kumulativ insidens av PTS på 40% etter 6 mnd, 47% etter 1 år og 49% etter 2 år.

Residivtrombose: Risikoen for residiv uten strømper er basert på gjennomsnittlig insidens i de to inkluderte studiene.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen strømper — Kompresjonsstrømper	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Posttrombotisk syndrom	Relativ risiko 1 (CI 95% 0.81 - 1.24) Basert på data fra 806 pasienter i 1 studier. (Randomisert kontrollert) Oppfølgingstid 2 år	**489** per 1000 — **489** per 1000 Forskjell: **0 færre** per 1000 (CI 95% 93 færre - 117 flere)	**Moderat** Risiko for systematiske feil, Due to serious imprecision	
Residiv av VT	Relativ risiko 1.01 (CI 95% 0.61 - 1.67) Basert på data fra 374 pasienter i 2 studier. Oppfølgingstid 5 år	**210** per 1000 — **212** per 1000 Forskjell: **2 flere** per 1000 (CI 95% 82 færre - 141 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Posttrombotisk syndrom	**Resultater/ effekt av intervensjonen er funnet i**	**Upresise estimater (imprecision): Alvorlig/betydelig** Wide confidence intervals ;

	Systematisk oversikt **Utgangsrisiko/ komparator estimat er funnet i** Primærstudie	

Referanser

[134] Kolbach DN, Sandbrink MWC, Hamulyak K, Neumann HAM, Prins MH Non-pharmaceutical measures for prevention of post-thrombotic syndrome.. Pubmed

Poliklinisk behandling av DVT

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler at pasienter som har adekvat hjemmesituasjon behandles poliklinisk enten fra diagnosetidspunktet eller etter en kort innleggelse, framfor å behandles inneliggende.

Merknad: Ved uttalte symptomer må man vurdere innleggelse. Hvis trombolyse kan bli aktuelt må pasienten innlegges.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Hjemmebehandling med LMWH har stort sett vært sammenliknet med inneliggende pasienter som får iv UFH og medfører da ikke flere dødsfall, residivtromboser eller alvorlige blødninger enn sykehusbehandling. Kun en studie sammenliknet hjemmebehandling og sykehusbehandling med LMWH, det var her få hendelser i begge grupper.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Moderat pga upresise estimater og begrenset appliserbarhet av resultater fra tilgjengelige studier (pasientene var stort sett ikke direkte randomisert til hjemmebehandling).

Verdier og preferanser

Ingen betydelig variasjon forventet

Vi tror de fleste pasienter som har lette til moderate symptomer vil foretrekke hjemmebehandling. Mange pasienter i Norge vil ha lang vei til sykehus/poliklinikk, noe som kan ha betydning for om man velger innleggelse eller poliklinisk oppfølging.

Ressursbruk og andre hensyn

Ingen vesentlige problemer med anbefalt alternativ

De helseøkonomiske evalueringer som er gjort konkluderer alle med at hjemmebehandling er helseøkonomisk gunstig. LMWH refunderes etter blåreseptordningen.

Begrunnelse

Behandling med LMWH krever ikke sykehusinnleggelse for administrering av medikamentet. De fleste pasienter, også eldre, vil med enkel instruksjon kunne administrere sc LMWH selv. De studiene som foreligger viser at behandling med LMWH er minst like effektivt og trygt som UFH. Hjemmebehandling ser ikke ut til å øke risikoen for blødninger eller residivtrombose.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Akutt DVT i benet
Intervensjon: Behandling hjemme
Komparator: Behandling på sykehus

Sammendrag

Bibliografi: Othieno R, Abu Affan M, Okpo E. Home versus in-patient treatment for deep vein thrombosis. Cochrane Database Syst Rev. 2007;(3):CD003076.

De inkluderte pasientene hadde påvist DVT i underekstremitet, mens studiene utelukket pasienter med lungeemboli og gravide. I fire av studiene hadde også intervensjonsgruppen en kortvarig sykehusinnleggelse: Koopman et al (gjennomsnittlig innleggelse 2.7 dager i intervensjonsgruppen vs 8.1 dager i kontrollgruppen), Levine et al (2.1 vs 6.5 d), Boccalon et al (1 vs 9.6 d) og Ramacciotti et al (3 vs 7 d).

Livskvalitet: Det ble ikke funnet noen sikker forskjell i livskvalitet mellom gruppene, men både valg av spørreskjema og resultater varierte mellom studiene.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Behandling på sykehus	Behandling hjemme	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet	Relativ risiko 0.72 (CI 95% 0.45 - 1.15) Basert på data fra 1,708 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 3 mnd	**46** per 1000	**33** per 1000 Forskjell: **13 færre** per 1000 (CI 95% 25 færre - 7 flere)	**Lav** Indirekte og upresise estimater	
Residiv av VT	Relativ risiko 0.61 (CI 95% 0.42 - 0.9) Basert på data fra 1,708 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 3 mnd	**74** per 1000	**35** per 1000 Forskjell: **29 færre** per 1000 (CI 95% 43 færre - 7 færre)	**Moderat** Indirekte data	
Større blødning	Relativ risiko 0.67 (CI 95% 0.33 - 1.36) Basert på data fra 1,708 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 3 mnd	**21** per 1000	**14** per 1000 Forskjell: **7 færre** per 1000 (CI 95% 14 færre - 8 flere)	**Moderat** Indirekte data	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[121] Othieno R et al. Home versus in-patient treatment for deep vein thrombosis. Cochrane Database Syst Rev. 2007;(3):CD003076.. Pubmed Tidsskrift

Mobilisering

Svak Anbefaling

Vi foreslår tidlig mobilisering når det er mulig framfor en periode med sengeleie.

Merknad: Forutsetningen er at pasienten har startet antikoagulasjonsbehandling, fått tilpasset kompresjonsstrømpe og bruker den.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Ingen signifikant forskjell på dødelighet eller lungeemboli. Økt mobilitet gir potensielt bedre livskvalitet og potensielt mindre risiko for PTS; 136 færre med PTS (Villalta-Prandoni score >5) per 1000.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Lav pga upresist estimat og manglende blinding ved randomisering og/eller evaluering av utfall i flere av studiene. Kun 1 studie ga data på PTS (37 pasienter).

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Vi tror at pasienter med lite eller moderate symptomer vil foretrekke tidlig mobilisering med kompresjonsstrømpe framfor sengeleie. Ved mer uttalte symptomer vil kanskje både lege og pasient foretrekke noen dagers sengeleie til symptomene avtar.

Ressursbruk og andre hensyn

Ingen vesentlige problemer med anbefalt alternativ

Tidlig mobilisering muliggjør også tidlig utskrivelse og poliklinisk behandling. Pasienten vil kunne komme tilbake til sine vanlige aktiviteter og arbeid raskere.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Akutt DVT i benet

Intervensjon: Tidlig mobilisering

Komparator: Sen mobilisering

Sammendrag

Bibliografi: Dong B, Jirong Y, Wang Q, Wu T. Thrombolytic treatment for pulmonary embolism. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(2);CD004437
Becattini C, Agnelli G, Salvi A, et al; TIPES Study Group. Bolus tenecteplase for right ventricle dysfunction in hemodynamically stable patients with pulmonary embolism. Thromb Res. 2010;125(3):e82-e86.
Fasullo S, Scalzo S, Maringhini G, et al. Six-month echo-cardiographic study in patients with submassive pulmonary embolism and right ventricle dysfunction: comparison of thrombolysis with heparin. Am J Med Sci. 2010;341(1):33-39.
Agnelli G, Becattini C, Kirschstein T. Thrombolysis vs heparin in the treatment of pulmonary embolism: a clinical outcome-based meta-analysis. Arch Intern Med. 2002; 162(22):2537-2541.
Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, Eikelboom JW. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. Circulation. 2004;110(6):744-749.

Oppsummering av studiene: To av fire studier ekskluderte pasienter med lungeemboli.
To studier behandlet alle pasientene med kompresjonsstrømper tidlig, mens de to øvrige studiene kun startet strømper tidlig til pasienter som skulle utskrives kjapt.

Mortalitet: Tre studier rapporterte ingen hendelser.

Kvalitet på dokumentasjonen: Det var skjult allokering i én studie, blinding og intention-to-treat analyse ble rapportert i to studier.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Sen mobilisering — Tidlig mobilisering	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet	Relativ risiko 1.3 (CI 95% 0.23 - 0) Basert på data fra 385 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 3 mnd	**11** per 1000 — **14** per 1000 Forskjell: **3 flere** per 1000 (CI 95% 8 færre - 70 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og upresise estimater	
Lungeemboli (symptomatisk og asymptomatisk)	Relativ risiko 1.16 (CI 95% 0.66 - 2.05) Basert på data fra 385 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 3 mnd	**118** per 1000 — **137** per 1000 Forskjell: **18 flere** per 1000 (CI 95% 40 færre - 124 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og upresise estimater	
PTS	Relativ risiko 0.66 (CI 95% 0.42 - 1.03) Basert på data fra 37 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2 år	**400** per 1000 — **264** per 1000 Forskjell: **136 færre** per 1000 CI 95% 232 færre -	**Lav** Risiko for systematiske feil og upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[124] Dong B et al. Thrombolytic treatment for pulmonary embolism. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(2);CD004437. Pubmed Tidsskrift

[125] Becattini C et al; TIPES Study Group. Bolus tenecteplase for right ventricle dysfunction in hemodynamically stable patients with pulmonary embolism. Thromb Res. 2010;125(3):e82-e86.. Pubmed Tidsskrift

[126] Fasullo S et al. Six-month echo-cardiographic study in patients with submassive pulmonary embolism and right ventricle dysfunction: comparison of thrombolysis with heparin. Am J Med Sci. 2010;341(1):33-39.. Pubmed Tidsskrift

[127] Agnelli G et al. Thrombolysis vs heparin in the treatment of pulmonary embolism: a clinical outcome-based meta-analysis. Arch Intern Med. 2002; 162(22):2537-2541. . Pubmed Tidsskrift

[128] Wan S et al. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. Circulation. 2004;110(6):744-749. Pubmed Tidsskrift

[130] Agnelli G et al: Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. N Engl J Med 2013, 368:699-708.. Pubmed Tidsskrift

Utskrivning med lungeemboli

Svak Anbefaling

Vi foreslår tidlig utskrivelse (innen 1-2 døgn) for pasienter med lav risiko og uten alvorlige symptomer, som har adekvate hjemmeforhold og lett tilgang til sykehus.

Merknad: Se informasjon under "praktiske råd" for hjelp til å risikostratifisere pasienten.

Praktisk Info

PESI-skår <85 eller forenklet PESI skår 0 må foreligge før utreise.
Ingen av følgende faktorer skal foreligge: Hypoxi, systolisk BT <100, nylig blødning, uttalte brystsmerter, trombocyttall <70 eller alvorlig lever- eller nyresykdom.

Pulmonary Embolism Severity Index (PESI-skår)

Klasse I: Under eller lik 65 poeng = veldig lav risiko. 30-dagers mortalitet 0-1,6%

Klasse II: 66-85 poeng = lav risiko. 30-dagers mortalitet 1,7-3,5%

Klasse III: 86-105 poeng = moderat risiko. 30-dagers mortalitet 3,2-7,1%

Klasse IV: 106-125 poeng = høy risiko. 30-dagers mortalitet 4,0-11,4%

Klasse V: > 125 poeng = veldig høy risiko. 30-dagers mortalitet 10,0-24,5%

1 poeng/år	Pasientens alder
10 poeng	Mannlig pasient
30 poeng	Malign sykdom
10 poeng	Hjertesvikt
10 poeng	Kronisk lungesykdom
20 poeng	Puls 110 eller høyere
30 poeng	Systolisk BT < 100 mg Hg
20 poeng	Respirasjonsfrekvens > 30/min
20 poeng	Temperatur < 36 grader
60 poeng	Påvirket sensorium
20 poeng	Saturasjon < 90% på romluft

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Ingen signifikant forskjell i mortalitet, residivtrombose eller større blødninger (2 studier; 471 pasienter) ved tidlig utskrivelse, sammenlignet med lengre sykehusopphold.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Moderat pga upresise estimater (vide konfidensintervaller).

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Vi tror lavrisiko pasienter med lite symptomer vil foretrekke tidlig utskrivelse. Pasienter med mere uttalte symptomer bør få sykehusbehandling.

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Anbefalingen om tidlig utskrivelse gjelder pasienter uten uttalte symptomer, med lav risiko for komplikasjoner (vurdert ved PESI-skår), med adekvate hjemmeforhold og lett tilgang til sykehus. Blant disse pasientene viser studier ingen signifikant forskjell i mortalitet, residivtrombose eller større blødning sammenlignet med lengre sykehusopphold.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Akutt lungeemboli
Intervensjon: Tidlig utskrivning
Komparator: Standard utskrivning

Sammendrag

Bibliografi: Otero R, Uresandi F, Jimenez D, et al. Home treatment in pulmonary embolism. Thromb Res. 2010;126(1):e1-e5. Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. Lancet. 2011;378(9785):41-48.

Kun pasienter med lav risiko for komplikasjoner ble inkludert: Klasse I og II på PESI-skår.
Gjennomsnittlig innleggelseslengde: 3.4 (SD 1.1) vs 9.3 (SD 5.7) dager i Otero et al og 0.5 (SD 1.0) vs 3.9 (SD 3.1) i Aujesky et al.

Otero et al avbrøt studien tidlig da det var et uventet høyt antall dødsfall i pasientgruppen som ble skrevet ut tidlig (2 (2.8%) vs 0 pasienter).

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Standard utskrivning — Tidlig utskrivning	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet	Relativ risiko 0.58 (CI 95% 0.17 - 1.97) Basert på data fra 471 pasienter i 2 studier. Oppfølgingstid 3 mnd	**26** per 1000 — **15** per 1000 Forskjell: **11 færre** per 1000 (CI 95% 22 færre - 26 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Residiv av VT	Relativ risiko 1.23 (CI 95% 0.25 - 6.03) Basert på data fra 471 pasienter i 2 studier. Oppfølgingstid 3 mnd	**9** per 1000 — **11** per 1000 Forskjell: **2 flere** per 1000 (CI 95% 7 færre - 44 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning	Relativ risiko 2.74 (CI 95% 0.45 - 16.71) Basert på data fra 471 pasienter i 2 studier. Oppfølgingstid 3 mnd	**4** per 1000 — **12** per 1000 Forskjell: **8 flere** per 1000 (CI 95% 2 færre - 69 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[122] Otero R et al. Home treatment in pulmonary embolism. Thromb Res. 2010;126(1):e1-e5.. Pubmed Tidsskrift

7.3 - Mistenkt DVT eller lungeemboli

Høy risiko: Wellsskår ≥ 2 (DVT) eller > 4 (LE) *(alt. klikk på anbefalingen for risikofaktorer - under praktisk informasjon)*

Svak Anbefaling

Ved sterk klinisk mistanke om akutt venøs trombose foreslår vi oppstart av parenteral antikoagulasjon (s.c. LMWH eller i.v. UFH) eller rivaroksaban/apixaban i påvente av resultatet av diagnostiske tester, forutsatt at det ikke foreligger stor blødningsrisiko.

Praktisk Info

Wellsskår for DVT

Høy (-moderat) risiko for DVT: ≥ 2 poeng. Lav risiko: 0-1 poeng

1 poeng	Aktiv malign sykdom
1 poeng	Nylig sengeliggende > 3 dager eller større kirurgi siste 4 uker
1 poeng	Legghevelse > 3 cm
1 poeng	Kollaterale overfladiske vener
1 poeng	Hele leggen hoven
1 poeng	Lokalisert ømhet langs vener
1 poeng	Pittingødem
1 poeng	Paralyse, parese, nylig gipset
1 poeng	Tidligere DVT
-2 poeng	Alternativ diagnose mer sannsynlig

Wellsskår for lungeemboli

Høy risiko for LE: > 4 poeng. Lav risiko: ≤ 4 poeng.

3 poeng	Kliniske tegn og sympt. på DVT
3 poeng	Lungeemboli mest sannsynlig
1,5 poeng	Puls > 100/min
1,5 poeng	Nylig sengeliggende > 3 d. el. større kirurgi siste 4 u.
1,5 poeng	Tidligere DVT eller lungeemboli
1 poeng	Hemoptyse
1 poeng	Aktiv malign sykdom

Faktorer forbundet med **økt blødningsrisiko** (generelt sett anses en faktor gi moderat risiko, to faktorer eller mer høy risiko):

- Alder > 65
- Tidligere blødning
- Kreft med eller uten metastasering
- Lever- eller nyresvikt
- Trombocytopeni, anemi
- Tidligere slag
- Diabetes
- Behandling med platehemmer eller dårlig regulert INR
- Komorbiditet eller redusert funksjonskapasitet
- Nylig kirurgi
- Hyppige fall
- Alkoholmisbruk

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Risikoen for komplikasjoner ved å avvente oppstart av behandling må avveies mot risiko for blødningskomplikasjoner hos pasienter som senere viser seg ikke å ha DVT. Hvis resultatet vil foreligge innen 12 timer bør man gi en halv døgndose (12 timers dose) framfor full døgndose.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Det foreligger ingen studier som har vurdert nytte og risiko ved denne behandlingsstrategien.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Vi tror de fleste pasienter vil velge en enkeltdose med antikoagulasjon i påvente av undersøkelser for å unngå den lille, men potensielt livstruende risikoen for komplikasjoner hvis man avventer oppstart av behandling.

Ressursbruk og andre hensyn

Vesentlige problemer, eller potensielle problemer, men ikke undersøkt

Kostnadene ved 1 ekstra dose LMWH til alle med mulig VT utgjør ca 100,- NOK pr pasient (anno 2013). Kost-nytte beregninger er ikke utført for denne problemstillingen.

Begrunnelse

Risiko for potensielt livstruende komplikasjoner ved utsatt behandling må veies opp mot risiko for unødvendige blødningskomplikasjoner og ressursbruk. Avveiningen bør baseres på klinisk sannsynlighet for at det foreligger akutt VT og vurdering av blødningsrisiko.

Lav risiko: Wellsskår 0-1 (DVT) eller ≤ 4 poeng (LE) *(alt. klikk på anbefalingen for risikofaktorer - under praktisk informasjon)*

Svak Anbefaling

Vi foreslår ingen behandling i påvente av diagnostiske tester hvis det vil ta <24 timer til resultatet foreligger.

Praktisk Info

Wellsskår for DVT

Høy (-moderat) risiko for DVT: ≥ 2 poeng. Lav risiko: 0-1 poeng

1 poeng	Aktiv malign sykdom
1 poeng	Nylig sengeliggende > 3 dager eller større kirurgi siste 4 uker
1 poeng	Legghevelse > 3 cm
1 poeng	Kollaterale overfladiske vener
1 poeng	Hele leggen hoven
1 poeng	Lokalisert ømhet langs vener
1 poeng	Pittingødem
1 poeng	Paralyse, parese, nylig gipset
1 poeng	Tidligere DVT
-2 poeng	Alternativ diagnose mer sannsynlig

Wellsskår for lungeemboli

Høy risiko for LE: > 4 poeng. Lav risiko: ≤ 4 poeng.

3 poeng	Kliniske tegn og sympt. på DVT
3 poeng	Lungeemboli mest sannsynlig
1,5 poeng	Puls > 100/min
1,5 poeng	Nylig sengeliggende > 3 d. el. større kirurgi siste 4 u.
1,5 poeng	Tidligere DVT eller lungeemboli
1 poeng	Hemoptyse
1 poeng	Aktiv malign sykdom

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

En systematisk oversikt (Wells et al. JAMA 2006) fant at prevalensen av DVT ved lav skår for klinisk sannsynlighet var 5 %. Ulempen ved å starte antikoagulasjon i denne gruppen hvor 95 % ikke har VT anses som større enn nytten for de få som viser seg å ha VT.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Lav. Det foreligger ingen effekt-studier for denne problemstillingen.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Noen enkeltpasienter kan tenkes å ville foretrekke en dose med parenteral antikoagulasjon i påvente av resultatet av diagnostiske tester selv om mistanken er liten. I tilfelle må dette ønsket vurderes opp mot pasientens blødningsrisiko.

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Anbefalingen for pasienter med lav klinisk mistanke om VT vektlegger ulempene ved oppstart av parenteral behandling blant pasienter som viser seg ikke å ha VT som større enn risikoen for forverring i påvente av diagnostiske tester hos de få som viser seg å ha akutt VT.

7.4 - Distal DVT

Svak Anbefaling

Vi foreslår antikoagulasjon for alle med objektivt påvist symptomatisk leggvenetrombose framfor gjentatte ultralydundersøkelser for å vurdere ev. trombeprogresjon før initiering av behandling.

Praktisk Info

En av følgende regimer foreslås:
1) Initial behandling med sc LMWH i minimum 5 dager og til INR har vært i målområdet (2,5 +/-0,5) i et døgn.
Kan gi s.c enoxaparin 1,5 mg/kg x1, dalteparin 200 IE/kg x 1 eller tinzaparin 175 IE/kg x 1. I tillegg warfarin 7,5 mg dag 1+2 med videre dosering utfra INR.

2) Sc LMWH hele behandlingsforløpet i dosering som beskrevet over.

3) Rivaroksaban 15 mg p.o. x 2 i tre uker, fulgt av 20 mg x 1.

Se ellers kapittel om praktisk gjennomføring av antikoagulasjonsbehandling.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Hvis man ikke behandler symptomatiske leggvenetromboser vil ca 15 % progrediere til proksimal trombose. Warfarinbehandling de første 3 måneder etter påvist leggvenetrombose kombinert med initial heparinbehandling og kompresjonsstrømper reduserer risikoen for residivtrombose fra 29 % til 0 % ifølge en liten randomisert studie. Warfarin gir økt risiko for større blødninger med 9/1000 pasienter/3 mnd.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Moderat. Anbefalingen er basert på en liten randomisert kontrollert studie med kun 51 pasienter, samt på delvis indirekte data fra en metaanalyse som inkluderer pasienter med proksimal DVT og lungeemboli.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Vi tror fleste pasienter vil ha behandling fra diagnosetidspunktet framfor videre observasjon og gjentatte ultralydundersøkelser for å fange opp progresjon.

Ressursbruk og andre hensyn

Vesentlige problemer, eller potensielle problemer, men ikke undersøkt

Warfarinbehandling krever hyppige kontroller første tiden for innstilling av INR. Rivaroksaban eller LMWH krever ikke kontroller. Alternativet med gjentatte ultralydundersøkelser i 2 uker og økt risiko for posttrombotisk syndrom ved ev. progresjon vil vi anta blir omtrent like ressurskrevende som behandling med warfarin, men mer ressurskrevende enn behandling med rivaroksaban.

Begrunnelse

Vi anser risikoen for progresjon eller residivtrombose med påfølgende økt risiko for komplikasjoner for å være såpass stor at reduksjonen i risiko ved bruk av antikoagulasjon oppveier en økt blødningsrisiko og praktiske ulemper ved behandling. Vi mener det må være riktig å anbefale 3 måneders antikoagulasjonsbehandling for disse pasientene. Her fraviker vi de internasjonale retningslinjene (ACCP AT9) vi har benyttet som utgangspunkt for arbeidet. Hvis det ikke er alvorlige symptomer foreslår AT9 gjentatte ultralydundersøkelser i 2 uker for å påvise ev. progresjon til proksimal trombose framfor å starte behandling.

Ytterligere faktorer som gir støtte for å endre anbefalingen er usikkerhet rundt nytten og den diagnostiske nøyaktigheten av gjentatte ultralydundersøkelser, ev. økte ressurskrav og forventede pasientpreferanser i Norge. Hva gjelder ressursimplikasjoner så er det ikke standard praksis per dags dato å utføre gjentatte ultralydlundersøkelser i Norge og en anbefaling i favør av dette vil således konstituere en stor endring i rådende praksis.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Behandlingslengde
Intervensjon: 6-12 mnd
Komparator: 3 mnd

Sammendrag

Bibliografi: Pinede L, Ninet J, Duhaut P, et al; Investigators of the "Duree Optimale du Traitement AntiVitamines K" (DOTAVK) Study. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. Circulation. 2001;103(20):2453-2460.
Campbell IA, Bentley DP, Prescott RJ, Routledge PA, Shetty HG, Williamson IJ. Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both: randomised trial. BMJ. 2007;334(7595):674-680.
Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, et al; Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idio- pathic deep venous thrombosis. N Engl J Med. 2001;345(3): 165-169.

Det var stor variasjon blant de inkluderte pasientene med provosert og uprovosert DVT/LE, distal og proksimal DVT osv.
I Campbell et al ble 20% av alle suspekte tromboembolier ikke objektivt bekreftet.

Større blødning: Én studie (Campbell et al) kan ha begrenset vurdering av blødning til kun behandlingsperioden og dette kan ha overestimert økt blødningsrisiko ved forlenget behandling.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** 3 mnd — 6-12 mnd	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Residiv av VT	Relativ risiko 0.89 (CI 95% 0.69 - 1.14) Basert på data fra 2,061 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 1-3 år	**115** per 1000 — **102** per 1000 Forskjell: **13 færre** per 1000 (CI 95% 36 færre - 16 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning	Relativ risiko 2.49 (CI 95% 1.2 - 5.16) Basert på data fra 2,061 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 1-3 år	**9** per 1000 — **22** per 1000 Forskjell: **13 flere** per 1000 (CI 95% 2 flere - 37 flere)	**Høy**	

Mortalitet	Relativ risiko 1.3 (CI 95% 0.81 - 2.08) Basert på data fra 1,331 pasienter i 5 studier. Oppfølgingstid 1-3 år	**44** per 1000 **57** per 1000 Forskjell: **13 flere** per 1000 (CI 95% 8 færre - 47 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[223] Pinede L et al; Investigators of the "Durée Optimale du Traitement AntiVitamines K" (DOTAVK) Study. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. Circulation. 2001;103(20):2453-2460. . Pubmed Tidsskrift

[224] Campbell IA et al. Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both: randomised trial. BMJ. 2007;334(7595):674-680.. Pubmed Tidsskrift

[225] Agnelli G et al; Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. N Engl J Med. 2001;345(3): 165-169.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Behandlingslengde
Intervensjon: 4 eller 6 uker
Komparator: 3 eller 6 mnd

Sammendrag

Bibliografi: Levine MN, Hirsh J, Gent M, et al. Optimal duration of oral anticoagulant therapy: a randomized trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with proximal deep vein thrombosis. Thromb Haemost. 1995; 74(2):606-611.
Pinede L, Ninet J, Duhaut P, et al; Investigators of the "Duree Optimale du Traitement AntiVitamines K" (DOTAVK) Study. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. Circulation. 2001;103(20):2453-2460.
Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, et al; Duration of Anticoagulation Trial Study Group. 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(25):1661-1665.
Kearon C, Ginsberg JS, Anderson DR, et al; SOFAST Investigators. Comparison of 1 month with 3 months of anticoagulation for a first episode of venous thromboembolism associated with a transient risk factor. J Thromb Haemost. 2004;2(5):743-749.

Det var stor variasjon blant de inkluderte pasientene i de ulike studiene med distal og proksimal DVT, lungeemboli, provoserte og uprovoserte tilfeller.

For subgruppen av pasienter med isolert distal DVT er det upresise effektestimater for sammenligningen kort vs lenger behandling. Det er således mulig at kortere varighet på behandling kan være tilstrekkelig og ikke er forbundet med en høy grad av

residivtromboser.

Ytterligere referanse lagt til etter AT9: Masuda et al. The controversy of managing calf vein thrombosis. J Vasc Surg. 2012 Feb;55(2):550-61.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** 3 eller 6 mnd 4 eller 6 uker	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Residiv av VT	Relativ risiko 1.83 (CI 95% 1.39 - 2.42) Basert på data fra 2,185 pasienter i 5 studier. Oppfølgingstid 1-2 år	**64** per 1000 **117** per 1000 Forskjell: **53 flere** per 1000 (CI 95% 25 flere - 91 flere)	**Høy**	
Større blødning	Relativ risiko 0.54 (CI 95% 0.22 - 1.32) Basert på data fra 2,185 pasienter i 5 studier. Oppfølgingstid 1-2 år	**12** per 1000 **7** per 1000 Forskjell: **5 færre** per 1000 (CI 95% 9 færre - 4 flere)	**Høy**	
Mortalitet	Relativ risiko 0.97 (CI 95% 0.68 - 1.38) Basert på data fra 2,098 pasienter i 5 studier. Oppfølgingstid 1-3 år	**55** per 1000 **53** per 1000 Forskjell: **2 færre** per 1000 (CI 95% 18 færre - 21 flere)	**Høy**	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[223] Pinede L et al; Investigators of the "Durée Optimale du Traitement AntiVitamines K" (DOTAVK) Study. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. Circulation. 2001;103(20):2453-2460. . Pubmed Tidsskrift

[226] Levine MN 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(2):606-611.. Pubmed

[227] Schulman S et al; Duration of Anticoagulation Trial Study Group. 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(25):1661-1665.. Pubmed Tidsskrift

[228] Kearon C et al; SOFAST Investigators. Comparison of 1 month with 3 months of anticoagulation for a first episode of venous thromboembolism associated with a transient risk factor. J Thromb Haemost. 2004;2(5):743-749.. Pubmed Tidsskrift

[229] Masuda et al. The controversy of managing calf vein thrombosis. J Vasc Surg. 2012 Feb;55(2):550-61.. Pubmed Tidsskrift

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler 3 måneders behandling ved isolert, symptomatisk leggvenetrombose framfor behandling i 4-6 uker eller behandling på ubestemt tid.

Praktisk Info

En av følgende regimer foreslås:
1) Initial behandling med sc LMWH i minimum 5 dager og til INR har vært i målområdet (2,5 +/-0,5) i et døgn.
Kan gi s.c enoxaparin 1,5 mg/kg x1, dalteparin 200 IE/kg x 1 eller tinzaparin 175 IE/kg x 1. I tillegg warfarin 7,5 mg dag 1+2 med videre dosering utfra INR.

2) Sc LMWH hele behandlingsforløpet i dosering som beskrevet over.

3) Rivaroksaban 15 mg p.o. x 2 i tre uker, fulgt av 20 mg x 1.

Se ellers kapittel om praktisk gjennomføring av antikoagulasjonsbehandling.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

1000 pasienter behandlet 3- 6 måneder vs 4-6 uker: Antall residivtromboser reduseres fra 117 til 64, ingen forskjell i større blødninger eller død. Ved postoperative leggvenetromboser er residivrisikoen svært lav, estimert til omlag 1%/år. I disse tilfellene er det usikkert om det foreligger økt nytte ved 3 mnd vs 4-6 ukers behandlingslengde.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Høy. Basert på en metaanalyse som også inkluderer pasienter med proksimal DVT og lungeemboli. Dokumentasjon for postoperative leggvenetromboser er lav, og basert på upresise estimater (vide konfidensintervall) og post hoc analyse.

Verdier og preferanser

Ingen betydelig variasjon forventet

Vi tror de fleste pasienter vil velge behandling i 3 måneder fremfor kortere tid for å redusere risiko for residivtromboser.

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Anbefalingen vektlegger lavere forekomst av residivtrombose uten sikker økning i antall blødningsepisoder. Risiko for ny trombose er høyest etter trombose uten kjent utløsende årsak. Isolert leggvenetrombose gir halvert risiko for residivtrombose etter avsluttet behandling sammenlignet med proksimal DVT. Pasienter med postoperativ leggvenetrombose har lavest risiko for ny trombose etter behandling (ca 1 % per år) og 4-6 ukers behandling kan derfor være et alternativ. Det bør her gjøres individuelle vurderinger i forhold til andre trombogene risikofaktorer, blødningsrisiko og pasientpreferanser.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Behandlingslengde
Intervensjon: 6-12 mnd
Komparator: 3 mnd

Sammendrag

Bibliografi: Pinede L, Ninet J, Duhaut P, et al; Investigators of the "Duree Optimale du Traitement AntiVitamines K" (DOTAVK) Study. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. Circulation. 2001;103(20):2453-2460.
Campbell IA, Bentley DP, Prescott RJ, Routledge PA, Shetty HG, Williamson IJ. Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both: randomised trial. BMJ. 2007;334(7595):674-680.
Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, et al; Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idio- pathic deep venous thrombosis. N Engl J Med. 2001;345(3): 165-169.

Det var stor variasjon blant de inkluderte pasientene med provosert og uprovosert DVT/LE, distal og proksimal DVT osv.
I Campbell et al ble 20% av alle suspekte tromboembolier ikke objektivt bekreftet.

Større blødning: Én studie (Campbell et al) kan ha begrenset vurdering av blødning til kun behandlingsperioden og dette kan ha overestimert økt blødningsrisiko ved forlenget behandling.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** 3 mnd — 6-12 mnd	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Residiv av VT	Relativ risiko 0.89 (CI 95% 0.69 - 1.14) Basert på data fra 2,061 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 1-3 år	**115** per 1000 — **102** per 1000 Forskjell: **13 færre** per 1000 (CI 95% 36 færre - 16 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning	Relativ risiko 2.49 (CI 95% 1.2 - 5.16) Basert på data fra 2,061 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 1-3 år	**9** per 1000 — **22** per 1000 Forskjell: **13 flere** per 1000 (CI 95% 2 flere - 37 flere)	**Høy**	

Mortalitet	Relativ risiko 1.3 (CI 95% 0.81 - 2.08) Basert på data fra 1,331 pasienter i 5 studier. Oppfølgingstid 1-3 år	**44** per 1000 **57** per 1000 Forskjell: **13 flere** per 1000 (CI 95% 8 færre - 47 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[223] Pinede L et al; Investigators of the "Durée Optimale du Traitement AntiVitamines K" (DOTAVK) Study. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. Circulation. 2001;103(20):2453-2460. . Pubmed Tidsskrift

[224] Campbell IA et al. Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both: randomised trial. BMJ. 2007;334(7595):674-680.. Pubmed Tidsskrift

[225] Agnelli G et al; Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. N Engl J Med. 2001;345(3): 165-169.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Behandlingslengde
Intervensjon: 4 eller 6 uker
Komparator: 3 eller 6 mnd

Sammendrag

Bibliografi: Levine MN, Hirsh J, Gent M, et al. Optimal duration of oral anticoagulant therapy: a randomized trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with proximal deep vein thrombosis. Thromb Haemost. 1995; 74(2):606-611.
Pinede L, Ninet J, Duhaut P, et al; Investigators of the "Duree Optimale du Traitement AntiVitamines K" (DOTAVK) Study. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. Circulation. 2001;103(20):2453-2460.
Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, et al; Duration of Anticoagulation Trial Study Group. 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(25):1661-1665.
Kearon C, Ginsberg JS, Anderson DR, et al; SOFAST Investigators. Comparison of 1 month with 3 months of anticoagulation for a first episode of venous thromboembolism associated with a transient risk factor. J Thromb Haemost. 2004;2(5):743-749.

Det var stor variasjon blant de inkluderte pasientene i de ulike studiene med distal og proksimal DVT, lungeemboli, provoserte og uprovoserte tilfeller.

For subgruppen av pasienter med isolert distal DVT er det upresise effektestimater for sammenligningen kort vs lenger behandling. Det er således mulig at kortere varighet på behandling kan være tilstrekkelig og ikke er forbundet med en høy grad av

residivtromboser.

Ytterligere referanse lagt til etter AT9: Masuda et al. The controversy of managing calf vein thrombosis. J Vasc Surg. 2012 Feb;55(2):550-61.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** 3 eller 6 mnd 4 eller 6 uker	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Residiv av VT	Relativ risiko 1.83 (CI 95% 1.39 - 2.42) Basert på data fra 2,185 pasienter i 5 studier. Oppfølgingstid 1-2 år	**64** per 1000 **117** per 1000 Forskjell: **53 flere** per 1000 (CI 95% 25 flere - 91 flere)	**Høy**	
Større blødning	Relativ risiko 0.54 (CI 95% 0.22 - 1.32) Basert på data fra 2,185 pasienter i 5 studier. Oppfølgingstid 1-2 år	**12** per 1000 **7** per 1000 Forskjell: **5 færre** per 1000 (CI 95% 9 færre - 4 flere)	**Høy**	
Mortalitet	Relativ risiko 0.97 (CI 95% 0.68 - 1.38) Basert på data fra 2,098 pasienter i 5 studier. Oppfølgingstid 1-3 år	**55** per 1000 **53** per 1000 Forskjell: **2 færre** per 1000 (CI 95% 18 færre - 21 flere)	**Høy**	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[223] Pinede L et al; Investigators of the "Durée Optimale du Traitement AntiVitamines K" (DOTAVK) Study. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. Circulation. 2001;103(20):2453-2460. . Pubmed Tidsskrift

[226] Levine MN 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(2):606-611.. Pubmed

[227] Schulman S et al; Duration of Anticoagulation Trial Study Group. 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(25):1661-1665.. Pubmed Tidsskrift

[228] Kearon C et al; SOFAST Investigators. Comparison of 1 month with 3 months of anticoagulation for a first episode of venous thromboembolism associated with a transient risk factor. J Thromb Haemost. 2004;2(5):743-749.. Pubmed Tidsskrift

[229] Masuda et al. The controversy of managing calf vein thrombosis. J Vasc Surg. 2012 Feb;55(2):550-61.. Pubmed Tidsskrift

7.5 - Proksimal DVT og LE

Postoperativ proksimal DVT og lungeemboli

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler 3 måneders behandling ved postoperativ proksimal DVT eller LE framfor a) kortere, b) lengre, tidsbegrenset eller c) behandling på ubestemt tid.

Praktisk Info

En av følgende regimer foreslås:

Enten 1) initial behandling med sc LMWH i minimum 5 dager og til INR har vært i målområdet (2,5 +/-0,5) i et døgn.
Kan gi s.c enoxaparin 1,5 mg/kg x1, dalteparin 200 IE/kg x 1 eller tinzaparin 175 IE/kg x 1. I tillegg warfarin 7,5 mg dag 1+2 med videre dosering ut iifra INR.

Eller 2) Rivaroksaban 15 mg p.o. x 2 i tre uker, fulgt av 20 mg x 1.

Se ellers kapittel om praktisk gjennomføring av antikoagulasjonsbehandling.

Faktorer forbundet med **økt blødningsrisiko** (generelt sett anses en faktor gi moderat risiko, to faktorer eller mer høy risiko):

- Alder > 65
- Tidligere blødning
- Kreft med eller uten metastasering
- Lever- eller nyresvikt
- Trombocytopeni, anemi
- Tidligere slag
- Diabetes
- Behandling med platehemmer eller dårlig regulert INR
- Komorbiditet eller redusert funksjonskapasitet
- Nylig kirurgi
- Hyppige fall
- Alkoholmisbruk

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper	Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

3-6 måneders behandling vs 4-6 uker, per 1000 pasienter fulgt i 1-2 år:
64 residivtromboser med 3-6 måneder vs 117 med 4-6 ukers behandling, ingen forskjell i større blødninger eller mortalitet.

3 vs 6-12 måneder, per 1000 pasienter fulgt i 1-3 år:
9 større blødninger med 3 måneders vs 22 med 6-12 måneders behandling, ingen signifikant forskjell i residivtromboser eller mortalitet.

3-6 måneder vs behandling på ubestemt tid, per 1000 pasienter fulgt i 5 år: :
30 residivtromboser (hvorav 1 fatal) ved kortere behandlingslengde sammenlignet med 4 ved behandling på ubestemt tid.

Antall store blødninger per 1000, i løpet av ett år, ved
- Liten blødningsrisiko: øker fra 3 til 8.
- Moderat blødningsrisiko: øker fra 6 til 16.
- Høy blødningsrisiko: øker fra 24 til 63.

Kvalitet på dokumentasjonen Moderat

Studiene har undersøkt ulike studiepopulasjoner med ulik oppfølgingstid.
Høy for 3 måneder vs 4-6 uker; studier inkluderte primært pasienter med førstegangstrombose med utløsende risikofaktor, oppfølging 1-2 år.
Moderat for 3 måneder vs 6-12 måneder pga upresise estimater (vide konfidensintervaller); Studier inkluderte primært pasienter med proksimal DVT eller LE, både provosert og spontan, med oppfølging over 1-3 år
For 3 måneder vs behandling på ubestemt tid: høy kvalitet for residivtromboser, moderat for blødning og mortalitet pga upresise estimater.

Verdier og preferanser Ingen betydelig variasjon forventet

Vi tror de fleste pasienter vil foretrekke 3 måneder behandling framfor kortere tid gitt betydelig færre residivtromboser og samme blødningsrisiko, og at de fleste vil foretrekke 3 måneder framfor lengre behandlingstid grunnet relativt liten ekstra gevinst og høyere forekomst av fatale blødninger.

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Anbefalingen om 3 måneders behandling bygger på studier med varierende kriterier for inklusjon. Det er ikke sett spesifikt på postoperative tromboser, noe som må antas gi færre residivtromboser enn for gruppene totalt. Anbefaling om ikke å behandle utover 3 måneder ved postoperative tromboser ville med denne antakelsen bli forsterket, mens anbefaling om 3 måneder framfor kortere tid blir noe svekket. Ut fra at 3 måneders behandling ikke ga økt forekomst av større blødninger enn ved 4-6 ukers behandling og den gode kvaliteten på dataene for pasientgruppen som helhet, gir vi en sterk anbefaling for 3 måneders behandling.

Problemstilling/ PICO

Populasjon:	Behandlingslengde
Intervensjon:	6-12 mnd
Komparator:	3 mnd

Sammendrag

Bibliografi: Pinede L, Ninet J, Duhaut P, et al; Investigators of the "Duree Optimale du Traitement AntiVitamines K" (DOTAVK) Study. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. Circulation. 2001;103(20):2453-2460.
Campbell IA, Bentley DP, Prescott RJ, Routledge PA, Shetty HG, Williamson IJ. Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both: randomised trial. BMJ. 2007;334(7595):674-680.
Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, et al; Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idio- pathic deep venous thrombosis. N Engl J Med. 2001;345(3): 165-169.

Det var stor variasjon blant de inkluderte pasientene med provosert og uprovosert DVT/LE, distal og proksimal DVT osv.
I Campbell et al ble 20% av alle suspekte tromboembolier ikke objektivt bekreftet.

Større blødning: Én studie (Campbell et al) kan ha begrenset vurdering av blødning til kun behandlingsperioden og dette kan ha overestimert økt blødningsrisiko ved forlenget behandling.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** 3 mnd 6-12 mnd	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Residiv av VT	Relativ risiko 0.89 (CI 95% 0.69 - 1.14) Basert på data fra 2,061 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 1-3 år	**115** per 1000 — **102** per 1000 Forskjell: **13 færre** per 1000 (CI 95% 36 færre - 16 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning	Relativ risiko 2.49 (CI 95% 1.2 - 5.16) Basert på data fra 2,061 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 1-3 år	**9** per 1000 — **22** per 1000 Forskjell: **13 flere** per 1000 (CI 95% 2 flere - 37 flere)	**Høy**	
Mortalitet	Relativ risiko 1.3 (CI 95% 0.81 - 2.08) Basert på data fra 1,331 pasienter i 5 studier. Oppfølgingstid 1-3 år	**44** per 1000 — **57** per 1000 Forskjell: **13 flere** per 1000 (CI 95% 8 færre - 47 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[223] Pinede L et al; Investigators of the “Durée Optimale du Traitement AntiVitamines K” (DOTAVK) Study. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. Circulation. 2001;103(20):2453-2460. . Pubmed Tidsskrift

[224] Campbell IA et al. Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both: randomised trial. BMJ. 2007;334(7595):674-680.. Pubmed Tidsskrift

[225] Agnelli G et al; Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. N Engl J Med. 2001;345(3): 165-169.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Behandlingslengde
Intervensjon: 4 eller 6 uker
Komparator: 3 eller 6 mnd

Sammendrag

Bibliografi: Levine MN, Hirsh J, Gent M, et al. Optimal duration of oral anticoagulant therapy: a randomized trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with proximal deep vein thrombosis. Thromb Haemost. 1995; 74(2):606-611.
Pinede L, Ninet J, Duhaut P, et al; Investigators of the “Duree Optimale du Traitement AntiVitamines K” (DOTAVK) Study. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. Circulation. 2001;103(20):2453-2460.
Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, et al; Duration of Anticoagulation Trial Study Group. 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(25):1661-1665.
Kearon C, Ginsberg JS, Anderson DR, et al; SOFAST Investigators. Comparison of 1 month with 3 months of anticoagulation for a first episode of venous thromboembolism associated with a transient risk factor. J Thromb Haemost. 2004;2(5):743-749.

Det var stor variasjon blant de inkluderte pasientene i de ulike studiene med distal og proksimal DVT, lungeemboli, provoserte og uprovoserte tilfeller.

For subgruppen av pasienter med isolert distal DVT er det upresise effektestimater for sammenligningen kort vs lenger behandling. Det er således mulig at kortere varighet på behandling kan være tilstrekkelig og ikke er forbundet med en høy grad av residivtromboser.

Ytterligere referanse lagt til etter AT9: Masuda et al. The controversy of managing calf vein thrombosis. J Vasc Surg. 2012 Feb;55(2):550-61.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** 3 eller 6 mnd	 4 eller 6 uker	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**

Residiv av VT	Relativ risiko 1.83 (CI 95% 1.39 - 2.42) Basert på data fra 2,185 pasienter i 5 studier. Oppfølgingstid 1-2 år	**64** per 1000 **117** per 1000 Forskjell: **53 flere** per 1000 (CI 95% 25 flere - 91 flere)	**Høy**	
Større blødning	Relativ risiko 0.54 (CI 95% 0.22 - 1.32) Basert på data fra 2,185 pasienter i 5 studier. Oppfølgingstid 1-2 år	**12** per 1000 **7** per 1000 Forskjell: **5 færre** per 1000 (CI 95% 9 færre - 4 flere)	**Høy**	
Mortalitet	Relativ risiko 0.97 (CI 95% 0.68 - 1.38) Basert på data fra 2,098 pasienter i 5 studier. Oppfølgingstid 1-3 år	**55** per 1000 **53** per 1000 Forskjell: **2 færre** per 1000 (CI 95% 18 færre - 21 flere)	**Høy**	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[223] Pinede L et al; Investigators of the "Durée Optimale du Traitement AntiVitamines K" (DOTAVK) Study. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. Circulation. 2001;103(20):2453-2460. . Pubmed Tidsskrift

[226] Levine MN 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(2):606-611.. Pubmed

[227] Schulman S et al; Duration of Anticoagulation Trial Study Group. 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(25):1661-1665.. Pubmed Tidsskrift

[228] Kearon C et al; SOFAST Investigators. Comparison of 1 month with 3 months of anticoagulation for a first episode of venous thromboembolism associated with a transient risk factor. J Thromb Haemost. 2004;2(5):743-749.. Pubmed Tidsskrift

[229] Masuda et al. The controversy of managing calf vein thrombosis. J Vasc Surg. 2012 Feb;55(2):550-61.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Postoperativ proksimal DVT eller lungeemboli
Intervensjon: Forlenget antikoagulasjon
Komparator: Kortvarig antikoagulasjon

Sammendrag

Bibliografi: Palareti G, Cosmi B, Legnani C, et al; PROLONG Investigators. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. N Engl J Med. 2006;355(17): 1780-1789.
Schulman S, Granqvist S, Holmstrom M, et al; The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. N Engl J Med. 1997;336(6):393-398.
Kearon C, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. N Engl J Med. 1999;340(12):901-907.
Farraj RS. Anticoagulation period in idiopathic venous thromboembolism. How long is enough? Saudi Med J. 2004;25(7):848-851.

Studiene hadde ulik oppfølgingstid (10 mnd til 3 år) og lengde på kortvarig behandling med vitamin K antagonist (3-6 mnd).

Mortalitet: Det var få antall hendelser. To studier ble stoppet tidlig pga observert positiv effekt i intervensjongruppen.

Residivtrombose: Det antas at residivrisikoen etter det første året er ca halvparten av risikoen i løpet av det første året. Mortalitetsrisiko ved residivtrombose etter avsluttet behandling er anslått til 3.6% av Carrier et al.

Blødning: Årlig risiko for blødning er basert på data fra kontrollgruppene i de inkluderte studiene. Mortalitetsrisiko ved blødning under pågående initial antikoagulasjonsbehandling er anslått til 11.3% av Carrier et al.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Kortvarig antikoagulasjon	Forlenget antikoagulasjon	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet	Relativ risiko 0.57 (CI 95% 0.31 - 1.03) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**63** per 1000	**36** per 1000 Forskjell: **27 færre** per 1000 (CI 95% 44 færre - 2 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Residiv-trombose (1 år)	Relativ risiko 0.12 (CI 95% 0.09 - 0.38) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**10** per 1000	**0** per 1000 Forskjell: **10 færre** per 1000 (CI 95% 9 færre - 6 færre)	**Høy**	
Residiv-trombose (5 år)	Relativ risiko 0.12 (CI 95% 0.09 - 0.38) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**30** per 1000	**4** per 1000 Forskjell: **26 færre** per 1000 (CI 95% 27 færre - 19 færre)	**Høy**	
Større blødning ved lav risiko (1 år)	Relativ risiko 2.63 (CI 95% 1.02 - 6.76) Basert på data fra 1,184	**3**	**8**	**Moderat** Upresise estimater	

	pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	per 1000 per 1000 Forskjell: **5 flere** per 1000 (CI 95% 0 flere - 15 flere)		
Større blødning ved moderat risiko (1 år)	Relativ risiko 2.63 (CI 95% 1.02 - 6.76) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**6** per 1000 **16** per 1000 Forskjell: **10 flere** per 1000 (CI 95% 1 flere - 29 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning ved høy risiko (1 år)	Relativ risiko 2.63 (CI 95% 1.02 - 6.76) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**25** per 1000 **65** per 1000 Forskjell: **40 flere** per 1000 (CI 95% 3 flere - 122 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[290] Palareti G et al; PROLONG Investigators. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. N Engl J Med. 2006;355(17): 1780-1789.. Pubmed Tidsskrift

[291] Schulman S et al; The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. N Engl J Med. 1997;336(6):393-398.. Pubmed Tidsskrift

[292] Kearon C et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. N Engl J Med. 1999;340(12):901-907.. Pubmed Tidsskrift

[293] Farraj RS. Anticoagulation period in idiopathic venous thromboembolism. How long is enough? Saudi Med J. 2004;25(7):848-851.. Pubmed

Proksimal DVT og lungeemboli utløst av forbigående, ikke-kirurgisk risikofaktor. Høy blødningsrisiko

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler 3 måneders behandling framfor a) kortere behandling, b) behandling i en lengre, tidsbegrenset periode eller c) behandling på ubestemt tid hos pasienter med høy blødningsrisiko.

Praktisk Info

En av følgende regimer foreslås:

Enten 1) initial behandling med sc LMWH i minimum 5 dager og til INR har vært i målområdet (2,5 +/-0,5) i et døgn.
Kan gi s.c enoxaparin 1,5 mg/kg x1, dalteparin 200 IE/kg x 1 eller tinzaparin 175 IE/kg x 1. I tillegg warfarin 7,5 mg dag 1+2 med videre dosering ut iifra INR.

Eller 2) Rivaroksaban 15 mg p.o. x 2 i tre uker, fulgt av 20 mg x 1.

Se ellers kapittel om praktisk gjennomføring av antikoagulasjonsbehandling.

Faktorer forbundet med **økt blødningsrisiko** (generelt sett anses en faktor gi moderat risiko, to faktorer eller mer høy risiko):

- Alder > 65
- Tidligere blødning
- Kreft med eller uten metastasering
- Lever- eller nyresvikt
- Trombocytopeni, anemi
- Tidligere slag
- Diabetes
- Behandling med platehemmer eller dårlig regulert INR
- Komorbiditet eller redusert funksjonskapasitet
- Nylig kirurgi
- Hyppige fall
- Alkoholmisbruk

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

3-6 måneders behandling vs 4-6 uker per 1000 pasienter fulgt i 1-2 år:
64 residivtromboser med 3-6 måneder vs 117 med 4-6 ukers behandling, ingen forskjell i større blødninger eller mortalitet.

3 vs 6-12 måneder per 1000 pasienter fulgt i 1-3 år:
9 større blødninger med 3 måneders vs 22 med 6-12 måneders behandling, ingen signifikant forskjell i residivtromboser eller mortalitet.

3-6 måneder vs behandling på ubestemt tid per 1000 pasienter fulgt i 5 år:
150 residivtromboser (hvorav 5 fatale) ved kortere behandlingslengde sammenlignet med 18 ved behandling på ubestemt tid.

Store blødninger ved høy blødningsrisiko øker fra 24 til 63 per 1000 etter 1 års behandling.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Høy for 3 måneder vs 4-6 uker; moderat for 3 måneder vs 6-12 måneder pga upresise estimater (vide konfidensintervaller); for 3 måneder vs behandling på ubestemt tid: høy tillit til estimatet for residivtromboser, moderat for blødning og mortalitet pga upresise estimater.

Verdier og preferanser

Ingen betydelig variasjon forventet

Vi tror alle eller nær sagt alle pasienter vil velge 3 måneders behandling framfor alternative behandlingslengder gitt klar reduksjon i antall residivtromboser, men betydelig økt antall større blødninger ved langvarig behandling.

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Anbefalingen om behandlingslengde bygger på studier med varierende kriterier for inklusjon. Ut fra at tre måneders behandling ikke ga økt forekomst av større blødninger enn ved 4-6 ukers behandling og den gode kvaliteten på dataene for pasientgruppen som helhet, gir vi en sterk anbefaling for tre måneders behandling.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Behandlingslengde
Intervensjon: 6-12 mnd
Komparator: 3 mnd

Sammendrag

Bibliografi: Pinede L, Ninet J, Duhaut P, et al; Investigators of the "Duree Optimale du Traitement AntiVitamines K" (DOTAVK) Study. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. Circulation. 2001;103(20):2453-2460.
Campbell IA, Bentley DP, Prescott RJ, Routledge PA, Shetty HG, Williamson IJ. Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both: randomised trial. BMJ. 2007;334(7595):674-680.
Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, et al; Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idio- pathic deep venous thrombosis. N Engl J Med. 2001;345(3): 165-169.

Det var stor variasjon blant de inkluderte pasientene med provosert og uprovosert DVT/LE, distal og proksimal DVT osv.
I Campbell et al ble 20% av alle suspekte tromboembolier ikke objektivt bekreftet.

Større blødning: Én studie (Campbell et al) kan ha begrenset vurdering av blødning til kun behandlingsperioden og dette kan ha overestimert økt blødningsrisiko ved forlenget behandling.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** 3 mnd 6-12 mnd	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Residiv av VT	Relativ risiko 0.89 (CI 95% 0.69 - 1.14) Basert på data fra 2,061 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 1-3 år	**115** per 1000 — **102** per 1000 Forskjell: **13 færre** per 1000 (CI 95% 36 færre - 16 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning	Relativ risiko 2.49 (CI 95% 1.2 - 5.16) Basert på data fra 2,061 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 1-3 år	**9** per 1000 — **22** per 1000 Forskjell: **13 flere** per 1000 (CI 95% 2 flere - 37 flere)	**Høy**	

Mortalitet	Relativ risiko 1.3 (CI 95% 0.81 - 2.08) Basert på data fra 1,331 pasienter i 5 studier. Oppfølgingstid 1-3 år	**44** per 1000 **57** per 1000 Forskjell: **13 flere** per 1000 (CI 95% 8 færre - 47 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[223] Pinede L et al; Investigators of the “Durée Optimale du Traitement AntiVitamines K” (DOTAVK) Study. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. Circulation. 2001;103(20):2453-2460. . Pubmed Tidsskrift

[224] Campbell IA et al. Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both: randomised trial. BMJ. 2007;334(7595):674-680.. Pubmed Tidsskrift

[225] Agnelli G et al; Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. N Engl J Med. 2001;345(3): 165-169.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Behandlingslengde
Intervensjon: 4 eller 6 uker
Komparator: 3 eller 6 mnd

Sammendrag

Bibliografi: Levine MN, Hirsh J, Gent M, et al. Optimal duration of oral anticoagulant therapy: a randomized trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with proximal deep vein thrombosis. Thromb Haemost. 1995; 74(2):606-611.
Pinede L, Ninet J, Duhaut P, et al; Investigators of the “Duree Optimale du Traitement AntiVitamines K” (DOTAVK) Study. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. Circulation. 2001;103(20):2453-2460.
Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, et al; Duration of Anticoagulation Trial Study Group. 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(25):1661-1665.
Kearon C, Ginsberg JS, Anderson DR, et al; SOFAST Investigators. Comparison of 1 month with 3 months of anticoagulation for a first episode of venous thromboembolism associated with a transient risk factor. J Thromb Haemost. 2004;2(5):743-749.

Det var stor variasjon blant de inkluderte pasientene i de ulike studiene med distal og proksimal DVT, lungeemboli, provoserte og uprovoserte tilfeller.

For subgruppen av pasienter med isolert distal DVT er det upresise effektestimater for sammenligningen kort vs lenger behandling. Det er således mulig at kortere varighet på behandling kan være tilstrekkelig og ikke er forbundet med en høy grad av

residivtromboser.

Ytterligere referanse lagt til etter AT9: Masuda et al. The controversy of managing calf vein thrombosis. J Vasc Surg. 2012 Feb;55(2):550-61.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** 3 eller 6 mnd 4 eller 6 uker	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Residiv av VT	Relativ risiko 1.83 (CI 95% 1.39 - 2.42) Basert på data fra 2,185 pasienter i 5 studier. Oppfølgingstid 1-2 år	**64** per 1000 **117** per 1000 Forskjell: **53 flere** per 1000 (CI 95% 25 flere - 91 flere)	**Høy**	
Større blødning	Relativ risiko 0.54 (CI 95% 0.22 - 1.32) Basert på data fra 2,185 pasienter i 5 studier. Oppfølgingstid 1-2 år	**12** per 1000 **7** per 1000 Forskjell: **5 færre** per 1000 (CI 95% 9 færre - 4 flere)	**Høy**	
Mortalitet	Relativ risiko 0.97 (CI 95% 0.68 - 1.38) Basert på data fra 2,098 pasienter i 5 studier. Oppfølgingstid 1-3 år	**55** per 1000 **53** per 1000 Forskjell: **2 færre** per 1000 (CI 95% 18 færre - 21 flere)	**Høy**	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[223] Pinede L et al; Investigators of the "Durée Optimale du Traitement AntiVitamines K" (DOTAVK) Study. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. Circulation. 2001;103(20):2453-2460. . Pubmed Tidsskrift

[226] Levine MN 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(2):606-611.. Pubmed

[227] Schulman S et al; Duration of Anticoagulation Trial Study Group. 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(25):1661-1665.. Pubmed Tidsskrift

[228] Kearon C et al; SOFAST Investigators. Comparison of 1 month with 3 months of anticoagulation for a first episode of venous thromboembolism associated with a transient risk factor. J Thromb Haemost. 2004;2(5):743-749.. Pubmed Tidsskrift

[229] Masuda et al. The controversy of managing calf vein thrombosis. J Vasc Surg. 2012 Feb;55(2):550-61.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Førstegangs-VT utløst av forbigående, ikke-kirurgisk risikofaktor med høy blødningsrisiko
Intervensjon: Forlenget antikoagulasjon
Komparator: Kortvarig antikoagulasjon

Sammendrag

Bibliografi: Palareti G, Cosmi B, Legnani C, et al; PROLONG Investigators. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. N Engl J Med. 2006;355(17): 1780-1789.
Schulman S, Granqvist S, Holmstrom M, et al; The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. N Engl J Med. 1997;336(6):393-398.
Kearon C, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. N Engl J Med. 1999;340(12):901-907.
Farraj RS. Anticoagulation period in idiopathic venous thromboembolism. How long is enough? Saudi Med J. 2004;25(7):848-851.

Studiene hadde ulik oppfølgingstid (10 mnd til 3 år) og lengde på kortvarig behandling med vitamin K antagonist (3-6 mnd).

Mortalitet: Det var få antall hendelser. To studier ble stoppet tidlig pga observert positiv effekt i intervensjongruppen.

Residivtrombose: Det antas at residivrisikoen etter det første året er ca halvparten av risikoen i løpet av det første året. Mortalitetsrisiko ved residivtrombose etter avsluttet behandling er anslått til 3.6% av Carrier et al.

Blødning: Årlig risiko for blødning er basert på data fra kontrollgruppene i de inkluderte studiene. Mortalitetsrisiko ved blødning under pågående initial antikoagulasjonsbehandling er anslått til 11.3% av Carrier et al.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Kortvarig antikoagulasjon	 Forlenget antikoagulasjon	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet	Relativ risiko 0.57 (CI 95% 0.31 - 1.03) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**63** per 1000	**36** per 1000 Forskjell: **27 færre** per 1000 (CI 95% 44 færre - 2 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Residiv-trombose (1 år)	Relativ risiko 0.12 (CI 95% 0.09 - 0.38) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**50** per 1000 **6** per 1000 Forskjell: **44 færre** per 1000 (CI 95% 45 færre - 31 færre)	**Høy**	
Residiv-trombose (5 år)	Relativ risiko 0.12 (CI 95% 0.09 - 0.38) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**150** per 1000 **18** per 1000 Forskjell: **132 færre** per 1000 (CI 95% 137 færre - 93 færre)	**Høy**	
Større blødning ved høy risiko (1 år)	Relativ risiko 2.63 (CI 95% 1.02 - 6.76) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**24** per 1000 **63** per 1000 Forskjell: **39 flere** per 1000 (CI 95% 0 flere - 122 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[290] Palareti G et al; PROLONG Investigators. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. N Engl J Med. 2006;355(17): 1780-1789.. Pubmed Tidsskrift

[291] Schulman S et al; The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. N Engl J Med. 1997;336(6):393-398.. Pubmed Tidsskrift

[292] Kearon C et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. N Engl J Med. 1999;340(12):901-907.. Pubmed Tidsskrift

[293] Farraj RS. Anticoagulation period in idiopathic venous thromboembolism. How long is enough? Saudi Med J. 2004;25(7):848-851.. Pubmed

Proksimal DVT og lungeemboli utløst av forbigående, ikke-kirurgisk risikofaktor. Lav eller moderat blødningsrisiko

Svak Anbefaling

Vi foreslår 3 måneders behandling framfor behandling på ubestemt tid.

Praktisk Info

En av følgende regimer foreslås:

Enten 1) initial behandling med sc LMWH i minimum 5 dager og til INR har vært i målområdet (2,5 +/-0,5) i et døgn.
Kan gi s.c enoxaparin 1,5 mg/kg x1, dalteparin 200 IE/kg x 1 eller tinzaparin 175 IE/kg x 1. I tillegg warfarin 7,5 mg dag 1+2 med videre dosering ut iifra INR.

Eller 2) Rivaroksaban 15 mg p.o. x 2 i tre uker, fulgt av 20 mg x 1.

Se ellers kapittel om praktisk gjennomføring av antikoagulasjonsbehandling.

Faktorer forbundet med **økt blødningsrisiko** (generelt sett anses en faktor gi moderat risiko, to faktorer eller mer høy risiko):

- Alder > 65
- Tidligere blødning
- Kreft med eller uten metastasering
- Lever- eller nyresvikt
- Trombocytopeni, anemi
- Tidligere slag
- Diabetes
- Behandling med platehemmer eller dårlig regulert INR
- Komorbiditet eller redusert funksjonskapasitet
- Nylig kirurgi
- Hyppige fall
- Alkoholmisbruk

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

3-6 måneder vs behandling på ubestemt tid per 1000 pasienter fulgt i 5 år: 150 residivtromboser (hvorav 5 fatale) ved kortere behandlingslengde sammenlignet med 18 ved behandling på ubestemt tid.
Ved lav blødningsrisiko øker store blødninger fra 15 til 39 (hvorav 3 fatale), og ved moderat blødningsrisiko ses en økning fra 30 til 79 (hvorav 5 fatale).

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Høy tillit til estimatet for residivtromboser, moderat tillit for blødninger og mortalitet pga upresist estimat (vide konfidensintervaller).

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Vi tror at de fleste pasienter vil foretrekke 3 måneders behandling pga risikoen for blødningskomplikasjoner og ulempene ved daglig medisinering og tilhørende kontroller på ubestemt tid. Men noen pasienter med lav blødningsrisiko vil antakelig legge vekt på den effektive beskyttelsen mot nye tromboser som permanent antikoagulasjon gir.

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Ved lav eller moderat blødningsrisiko vil blødningsrisikoen ved fortsatt behandling langt på vei oppveies av den lave forekomsten av residivtromboser under pågående antikoagulasjon. Pasientens ønsker og preferanser vil her kunne være avgjørende for valg av behandlingstid.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Behandlingslengde
Intervensjon: 6-12 mnd
Komparator: 3 mnd

Sammendrag

Bibliografi: Pinede L, Ninet J, Duhaut P, et al; Investigators of the “Duree Optimale du Traitement AntiVitamines K” (DOTAVK) Study. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. Circulation. 2001;103(20):2453-2460.
Campbell IA, Bentley DP, Prescott RJ, Routledge PA, Shetty HG, Williamson IJ. Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both: randomised trial. BMJ. 2007;334(7595):674-680.
Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, et al; Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idio- pathic deep venous thrombosis. N Engl J Med. 2001;345(3): 165-169.

Det var stor variasjon blant de inkluderte pasientene med provosert og uprovosert DVT/LE, distal og proksimal DVT osv.
I Campbell et al ble 20% av alle suspekte tromboembolier ikke objektivt bekreftet.

Større blødning: Én studie (Campbell et al) kan ha begrenset vurdering av blødning til kun behandlingsperioden og dette kan ha overestimert økt blødningsrisiko ved forlenget behandling.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** 3 mnd — 6-12 mnd	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Residiv av VT	Relativ risiko 0.89 (CI 95% 0.69 - 1.14) Basert på data fra 2,061 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 1-3 år	**115** per 1000 — **102** per 1000 Forskjell: **13 færre** per 1000 (CI 95% 36 færre - 16 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning	Relativ risiko 2.49 (CI 95% 1.2 - 5.16) Basert på data fra 2,061 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 1-3 år	**9** per 1000 — **22** per 1000 Forskjell: **13 flere** per 1000 (CI 95% 2 flere - 37 flere)	**Høy**	
Mortalitet	Relativ risiko 1.3 (CI 95% 0.81 - 2.08) Basert på data fra 1,331 pasienter i 5 studier. Oppfølgingstid 1-3 år	**44** per 1000 — **57** per 1000 Forskjell: **13 flere** per 1000 (CI 95% 8 færre - 47 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[223] Pinede L et al; Investigators of the "Durée Optimale du Traitement AntiVitamines K" (DOTAVK) Study. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. Circulation. 2001;103(20):2453-2460. . Pubmed Tidsskrift

[224] Campbell IA et al. Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both: randomised trial. BMJ. 2007;334(7595):674-680.. Pubmed Tidsskrift

[225] Agnelli G et al; Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. N Engl J Med. 2001;345(3): 165-169.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon:	Behandlingslengde
Intervensjon:	4 eller 6 uker
Komparator:	3 eller 6 mnd

Sammendrag

Bibliografi: Levine MN, Hirsh J, Gent M, et al. Optimal duration of oral anticoagulant therapy: a randomized trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with proximal deep vein thrombosis. Thromb Haemost. 1995; 74(2):606-611.
Pinede L, Ninet J, Duhaut P, et al; Investigators of the "Duree Optimale du Traitement AntiVitamines K" (DOTAVK) Study. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. Circulation. 2001;103(20):2453-2460.
Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, et al; Duration of Anticoagulation Trial Study Group. 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(25):1661-1665.
Kearon C, Ginsberg JS, Anderson DR, et al; SOFAST Investigators. Comparison of 1 month with 3 months of anticoagulation for a first episode of venous thromboembolism associated with a transient risk factor. J Thromb Haemost. 2004;2(5):743-749.

Det var stor variasjon blant de inkluderte pasientene i de ulike studiene med distal og proksimal DVT, lungeemboli, provoserte og uprovoserte tilfeller.

For subgruppen av pasienter med isolert distal DVT er det upresise effektestimater for sammenligningen kort vs lenger behandling. Det er således mulig at kortere varighet på behandling kan være tilstrekkelig og ikke er forbundet med en høy grad av residivtromboser.

Ytterligere referanse lagt til etter AT9: Masuda et al. The controversy of managing calf vein thrombosis. J Vasc Surg. 2012 Feb;55(2):550-61.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon**	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt**	**Konklusjon**

		3 eller 6 mnd	4 eller 6 uker	(kvalitet på dokumentasjonen)	
Residiv av VT	Relativ risiko 1.83 (CI 95% 1.39 - 2.42) Basert på data fra 2,185 pasienter i 5 studier. Oppfølgingstid 1-2 år	**64** per 1000	**117** per 1000 Forskjell: **53 flere** per 1000 (CI 95% 25 flere - 91 flere)	**Høy**	
Større blødning	Relativ risiko 0.54 (CI 95% 0.22 - 1.32) Basert på data fra 2,185 pasienter i 5 studier. Oppfølgingstid 1-2 år	**12** per 1000	**7** per 1000 Forskjell: **5 færre** per 1000 (CI 95% 9 færre - 4 flere)	**Høy**	
Mortalitet	Relativ risiko 0.97 (CI 95% 0.68 - 1.38) Basert på data fra 2,098 pasienter i 5 studier. Oppfølgingstid 1-3 år	**55** per 1000	**53** per 1000 Forskjell: **2 færre** per 1000 (CI 95% 18 færre - 21 flere)	**Høy**	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen					

Referanser

[223] Pinede L et al; Investigators of the “Durée Optimale du Traitement AntiVitamines K” (DOTAVK) Study. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. Circulation. 2001;103(20):2453-2460. . Pubmed Tidsskrift

[226] Levine MN 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(2):606-611.. Pubmed

[227] Schulman S et al; Duration of Anticoagulation Trial Study Group. 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(25):1661-1665.. Pubmed Tidsskrift

[228] Kearon C et al; SOFAST Investigators. Comparison of 1 month with 3 months of anticoagulation for a first episode of venous thromboembolism associated with a transient risk factor. J Thromb Haemost. 2004;2(5):743-749.. Pubmed Tidsskrift

[229] Masuda et al. The controversy of managing calf vein thrombosis. J Vasc Surg. 2012 Feb;55(2):550-61.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Førstegangs-VT utløst av forbigående, ikke-kirurgisk risikofaktor med lav-moderat blødningsrisiko
Intervensjon: Forlenget antikoagulasjon
Komparator: Kortvarig antikoagulasjon

Sammendrag

Bibliografi: Palareti G, Cosmi B, Legnani C, et al; PROLONG Investigators. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. N Engl J Med. 2006;355(17): 1780-1789.
Schulman S, Granqvist S, Holmstrom M, et al; The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. N Engl J Med. 1997;336(6):393-398.
Kearon C, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. N Engl J Med. 1999;340(12):901-907.
Farraj RS. Anticoagulation period in idiopathic venous thromboembolism. How long is enough? Saudi Med J. 2004;25(7):848-851.

Studiene hadde ulik oppfølgingstid (10 mnd til 3 år) og lengde på kortvarig behandling med vitamin K antagonist (3-6 mnd).

Mortalitet: Det var få antall hendelser. To studier ble stoppet tidlig pga observert positiv effekt i intervensjongruppen.

Residivtrombose: Det antas at residivrisikoen etter det første året er ca halvparten av risikoen i løpet av det første året. Mortalitetsrisiko ved residivtrombose etter avsluttet behandling er anslått til 3.6% av Carrier et al.

Blødning: Årlig risiko for blødning er basert på data fra kontrollgruppene i de inkluderte studiene. Mortalitetsrisiko ved blødning under pågående initial antikoagulasjonsbehandling er anslått til 11.3% av Carrier et al.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Kortvarig antikoagulasjon	Forlenget antikoagulasjon	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet	Relativ risiko 0.57 (CI 95% 0.31 - 1.03) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**63** per 1000	**36** per 1000 Forskjell: **27 færre** per 1000 (CI 95% 44 færre - 2 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Residiv-trombose (1 år)	Relativ risiko 0.12 (CI 95% 0.09 - 0.38) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**50** per 1000	**6** per 1000 Forskjell: **44 færre** per 1000 (CI 95% 45 færre - 31 færre)	**Høy**	
Residiv-trombose (5 år)	Relativ risiko 0.12 (CI 95% 0.09 - 0.38) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier.	**161** per 1000	**18** per 1000	**Høy**	

	Oppfølgingstid 10-36 mnd	Forskjell: **132 færre** per 1000 (CI 95% 137 færre - 93 færre)		
Større blødning ved lav risiko (1 år)	Relativ risiko 2.63 (CI 95% 1.02 - 6.76) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**3** per 1000 **8** per 1000 Forskjell: **5 flere** per 1000 (CI 95% 0 flere - 15 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning ved moderat risiko (1 år)	Relativ risiko 2.63 (CI 95% 1.02 - 6.76) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**6** per 1000 **16** per 1000 Forskjell: **10 flere** per 1000 (CI 95% 1 flere - 29 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning ved lav risiko (5 år)	Relativ risiko 2.63 (CI 95% 1.02 - 6.76) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**15** per 1000 **39** per 1000 Forskjell: **24 flere** per 1000 (CI 95% 2 flere - 73 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning ved moderat risiko (5 år)	Relativ risiko 2.63 (CI 95% 1.02 - 6.76) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**30** per 1000 **79** per 1000 Forskjell: **49 flere** per 1000 (CI 95% 1 flere - 0 færre)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[290] Palareti G et al; PROLONG Investigators. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. N Engl J Med. 2006;355(17): 1780-1789.. Pubmed Tidsskrift

[291] Schulman S et al; The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. N Engl J Med. 1997;336(6):393-398.. Pubmed Tidsskrift

[292] Kearon C et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. N Engl J Med. 1999;340(12):901-907.. Pubmed Tidsskrift

[293] Farraj RS. Anticoagulation period in idiopathic venous thromboembolism. How long is enough? Saudi Med J. 2004;25(7):848-851.. Pubmed

Spontan førstegangstrombose

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler minst 3 måneders behandling og deretter ny vurdering med tanke på behandling på ubestemt tid.

Merknad: Til pasienter som ikke ønsker eller kan benytte peroral antikoagulasjon utover 3 måneders behandling, kan man vurdere overgang til langtidsprofylakse med ASA.

Praktisk Info

En av følgende regimer foreslås:

Enten 1) initial behandling med sc LMWH i minimum 5 dager og til INR har vært i målområdet (2,5 +/-0,5) i et døgn.
Kan gi s.c enoxaparin 1,5 mg/kg x1, dalteparin 200 IE/kg x 1 eller tinzaparin 175 IE/kg x 1. I tillegg warfarin 7,5 mg dag 1+2 med videre dosering ut iifra INR.

Eller 2) Rivaroksaban 15 mg p.o. x 2 i tre uker, fulgt av 20 mg x 1.

Se ellers kapittel om praktisk gjennomføring av antikoagulasjonsbehandling.

Faktorer forbundet med **økt blødningsrisiko** (generelt sett anses en faktor gi moderat risiko, to faktorer eller mer høy risiko):

- Alder > 65
- Tidligere blødning
- Kreft med eller uten metastasering
- Lever- eller nyresvikt
- Trombocytopeni, anemi
- Tidligere slag
- Diabetes
- Behandling med platehemmer eller dårlig regulert INR
- Komorbiditet eller redusert funksjonskapasitet
- Nylig kirurgi
- Hyppige fall
- Alkoholmisbruk

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Peroral antikoagulasjon vs ingen behandling per 1000 pasienter fulgt i 5 år:
Med permanent antikoagulasjon vil det være 264 færre residivtromboser enn med 3-6 måneders behandling (36 vs 300 residivtromboser).
Ved lav blødningsrisiko vil det være 24 flere store blødninger (39 vs 15); ved moderat blødningsrisiko 48 flere store blødninger (78 vs 30); og ved høy blødningsrisiko 199 flere store blødninger (324 vs 125).
ASA som langtidsprofylakse vs ingen behandling per 1000 pasienter fulgt i to år: med ASA ses 92 færre residiv-tromboser og ingen flere større blødninger.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Høy tillit til estimatet på residivtromboser; moderat til blødningsestimatet pga upresist estimat.
Moderat kvalitet på dokumentasjonen for ASA grunnet upresise estimater.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Det må gjøres en individuell vurdering etter 3 måneder hvor blødningsrisiko og pasientens preferanser tillegges stor vekt. Vi tror de fleste pasienter som har hatt alvorlig/utbredt trombose, som har lav blødningsrisiko og som ikke tillegger ulempen ved fortsatt behandling avgjørende vekt, vil foretrekke behandling på ubestemt tid.

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Pasienter med førstegangs spontan trombose har en høy risiko for ny trombose i årene etter at behandlingen evt er avsluttet. Vi mener derfor det er nødvendig å evaluere den individuelle trombose- og blødningsrisiko før man tar stilling til ev. seponering og at denne evalueringen fortrinnsvis bør skje av spesialist (hematolog/interessert indremedisiner). Pasientens preferanser må inngå i denne vurderingen.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Førstegangs spontan trombose med lav-moderat blødningsrisiko
Intervensjon: Forlenget antikoagulasjon
Komparator: Kortvarig antikoagulasjon

Sammendrag

Bibliografi: Palareti G, Cosmi B, Legnani C, et al; PROLONG Investigators. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. N Engl J Med. 2006;355(17): 1780-1789.
Schulman S, Granqvist S, Holmstrom M, et al; The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. N Engl J Med. 1997;336(6):393-398.
Kearon C, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. N Engl J Med. 1999;340(12):901-907.
Farraj RS. Anticoagulation period in idiopathic venous thromboembolism. How long is enough? Saudi Med J. 2004;25(7):848-851.

Studiene hadde ulik oppfølgingstid (10 mnd til 3 år) og lengde på kortvarig behandling med vitamin K antagonist (3-6 mnd).

Mortalitet: Det var få antall hendelser. To studier ble stoppet tidlig pga observert positiv effekt i intervensjongruppen.

Residivtrombose: Det antas at residivrisikoen etter det første året er ca halvparten av risikoen i løpet av det første året. Mortalitetsrisiko ved residivtrombose etter avsluttet behandling er anslått til 3.6% av Carrier et al.

Blødning: Årlig risiko for blødning er basert på data fra kontrollgruppene i de inkluderte studiene. Mortalitetsrisiko ved blødning under pågående initial antikoagulasjonsbehandling er anslått til 11.3% av Carrier et al.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Kortvarig antikoagulasjon	 Forlenget antikoagulasjon	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Residiv-trombose (1 år)	Relativ risiko 0.12 (CI 95% 0.09 - 0.38)	**100**	**12**	**Høy**	

	Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	per 1000 per 1000 Forskjell: **88 færre** per 1000 (CI 95% 91 færre - 62 færre)		
Mortalitet	Relativ risiko 0.57 (CI 95% 0.31 - 1.03) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**63** per 1000 **36** per 1000 Forskjell: **27 færre** per 1000 (CI 95% 44 færre - 2 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Residiv-trombose (5 år)	Relativ risiko 0.12 (CI 95% 0.09 - 0.38) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**300** per 1000 **36** per 1000 Forskjell: **264 færre** per 1000 (CI 95% 273 færre - 186 færre)	**Høy**	
Større blødning ved lav risiko (1 år)	Relativ risiko 2.63 (CI 95% 1.02 - 6.76) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**3** per 1000 **8** per 1000 Forskjell: **5 flere** per 1000 (CI 95% 0 flere - 15 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning ved moderat risiko (1 år)	Relativ risiko 2.63 (CI 95% 1.02 - 6.76) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**6** per 1000 **16** per 1000 Forskjell: **10 flere** per 1000 (CI 95% 1 flere - 29 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning ved lav risiko (5 år)	Relativ risiko 2.63 (CI 95% 1.02 - 6.76) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**15** per 1000 **39** per 1000 Forskjell: **24 flere** per 1000 (CI 95% 2 flere - 73 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning ved moderat risiko (5 år)	Relativ risiko 2.63 (CI 95% 1.02 - 6.76) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**30** per 1000 **78** per 1000 Forskjell: **48 flere** per 1000 (CI 95% 4 flere - 146 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[290] Palareti G et al; PROLONG Investigators. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. N Engl J Med. 2006;355(17): 1780-1789.. Pubmed Tidsskrift

[291] Schulman S et al; The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. N Engl J Med. 1997;336(6):393-398.. Pubmed Tidsskrift

[292] Kearon C et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. N Engl J Med. 1999;340(12):901-907.. Pubmed Tidsskrift

[293] Farraj RS. Anticoagulation period in idiopathic venous thromboembolism. How long is enough? Saudi Med J. 2004;25(7):848-851.. Pubmed

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Førstegangs spontan trombose med høy blødningsrisiko
Intervensjon: Forlenget antikoagulasjon
Komparator: Kortvarig antikoagulasjon

Sammendrag

Bibliografi: Palareti G, Cosmi B, Legnani C, et al; PROLONG Investigators. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. N Engl J Med. 2006;355(17): 1780-1789.
Schulman S, Granqvist S, Holmstrom M, et al; The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. N Engl J Med. 1997;336(6):393-398.
Kearon C, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. N Engl J Med. 1999;340(12):901-907.
Farraj RS. Anticoagulation period in idiopathic venous thromboembolism. How long is enough? Saudi Med J. 2004;25(7):848-851.

Studiene hadde ulik oppfølgingstid (10 mnd til 3 år) og lengde på kortvarig behandling med vitamin K antagonist (3-6 mnd).

Mortalitet: Det var få antall hendelser. To studier ble stoppet tidlig pga observert positiv effekt i intervensjongruppen.

Residivtrombose: Det antas at residivrisikoen etter det første året er ca halvparten av risikoen i løpet av det første året. Mortalitetsrisiko ved residivtrombose etter avsluttet behandling er anslått til 3.6% av Carrier et al.

Blødning: Årlig risiko for blødning er basert på data fra kontrollgruppene i de inkluderte studiene. Mortalitetsrisiko ved blødning under pågående initial antikoagulasjonsbehandling er anslått til 11.3% av Carrier et al.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Kortvarig antikoagulasjon	 Forlenget antikoagulasjon	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**

Residiv-trombose (1 år)	Relativ risiko 0.12 (CI 95% 0.09 - 0.38) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**100** per 1000 **12** per 1000 Forskjell: **88 færre** per 1000 (CI 95% 91 færre - 62 færre)	**Høy**	
Mortalitet	Relativ risiko 0.57 (CI 95% 0.31 - 1.03) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**63** per 1000 **36** per 1000 Forskjell: **27 færre** per 1000 (CI 95% 44 færre - 2 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Residiv-trombose (5 år)	Relativ risiko 0.12 (CI 95% 0.09 - 0.38) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**300** per 1000 **36** per 1000 Forskjell: **264 færre** per 1000 (CI 95% 273 færre - 186 færre)	**Høy**	
Større blødning ved høy risiko (1 år)	Relativ risiko 2.63 (CI 95% 1.02 - 6.76) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**24** per 1000 **63** per 1000 Forskjell: **39 flere** per 1000 (CI 95% 0 flere - 138 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning ved høy risiko (5 år)	Relativ risiko 2.63 (CI 95% 1.02 - 6.76) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**120** per 1000 **324** per 1000 Forskjell: **196 flere** per 1000 (CI 95% 2 flere - 692 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[290] Palareti G et al; PROLONG Investigators. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. N Engl J Med. 2006;355(17): 1780-1789.. Pubmed Tidsskrift

[291] Schulman S et al; The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. N Engl J Med. 1997;336(6):393-398.. Pubmed Tidsskrift

[292] Kearon C et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. N Engl J Med. 1999;340(12):901-907.. Pubmed Tidsskrift

[293] Farraj RS. Anticoagulation period in idiopathic venous thromboembolism. How long is enough? Saudi Med J. 2004;25(7):848-851.. Pubmed

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Førstegangs spontan trombose med lav-moderat blødningsrisiko
Intervensjon: ASA som langtidsprofylakse
Komparator: Ingen behandling

Sammendrag

Bibliografi: Becattini et al. Aspirin for Preventing the Recurrence of Venous Thromboembolism. N Engl J Med 2012;366:1959-67.

Risiko for alle utfall uten behandling: Risikoestimatet er basert på antall hendelser i placebogruppen i studien.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen behandling	 ASA som langtidsprofylakse	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (2 år)	Relativ risiko 1.04 (CI 95% 0.32 - 3.42) Basert på data fra 402 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2 år	**6** per 1000	**6** per 1000 Forskjell: **0 færre** per 1000 (CI 95% 4 færre - 15 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Residiv-trombose (2 år)	Relativ risiko 0.58 (CI 95% 0.36 - 0.93) Basert på data fra 402 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2 år	**218** per 1000	**126** per 1000 Forskjell: **92 færre** per 1000 (CI 95% 40 færre - 15 færre)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning (2 år)	Relativ risiko 0.96 (CI 95% 0.06 - 15.26) Basert på data fra 402 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2 år	**1** per 1000	**1** per 1000 Forskjell: **0 færre** per 1000 (CI 95% 1 færre - 14 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen					

Referanser

[294] Becattini et al. Aspirin for Preventing the Recurrence of Venous Thromboembolism. N Engl J Med 2012;366:1959-67..
Pubmed Tidsskrift

Spontan førstegangstrombose. Lav til moderat blødningsrisiko

Svak Anbefaling

Vi foreslår behandling på ubestemt tid hvis det ved 3-månederskontrollen ikke framkommer vektige argumenter mot. Man skal her ta hensyn til om det har vært bivirkninger eller komplikasjoner til behandlingen, alvorlighetsgrad av trombosen, om det er vedvarende symptomer, i tillegg til pasientens mening. Hvis man velger fortsatt behandling foreslår vi årlig vurdering, fortrinnsvis av en spesialist, med tanke på fortsatt behandling eller seponering.

Merknad: Til pasienter som ikke ønsker eller kan benytte peroral antikoagulasjon som langtidsprofylakse, kan man vurdere behandling med ASA.

Praktisk Info

En av følgende regimer foreslås:

Enten 1) initial behandling med sc LMWH i minimum 5 dager og til INR har vært i målområdet (2,5 +/-0,5) i et døgn.
Kan gi s.c enoxaparin 1,5 mg/kg x1, dalteparin 200 IE/kg x 1 eller tinzaparin 175 IE/kg x 1. I tillegg warfarin 7,5 mg dag 1+2 med videre dosering ut iifra INR.

Eller 2) Rivaroksaban 15 mg p.o. x 2 i tre uker, fulgt av 20 mg x 1.

Se ellers kapittel om praktisk gjennomføring av antikoagulasjonsbehandling.

Faktorer forbundet med **økt blødningsrisiko** (generelt sett anses en faktor gi moderat risiko, to faktorer eller mer høy risiko):

- Alder > 65
- Tidligere blødning
- Kreft med eller uten metastasering
- Lever- eller nyresvikt
- Trombocytopeni, anemi
- Tidligere slag
- Diabetes
- Behandling med platehemmer eller dårlig regulert INR
- Komorbiditet eller redusert funksjonskapasitet
- Nylig kirurgi
- Hyppige fall
- Alkoholmisbruk

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Behandling på ubestemt tid vs. 3-6 måneder, per 1000 pasienter:
Etter 1 år: 88 færre residivtromboser (100 vs 12), ved lav blødningsrisiko 5 flere store blødninger (3 vs 8), ved moderat blødningsrisiko 10 flere (6 vs 16).
Etter 5 år: 264 færre residivtromboser (300 vs 36), ved lav blødningsrisiko 24 flere store blødninger (15 vs 39), ved moderat blødningsrisiko 49 flere (30 vs 79).
ASA som langtidsprofylakse vs ingen behandling per 1000 pasienter fulgt i to år: med ASA ses 92 færre residiv-tromboser og ingen flere større blødninger.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Høy for residivtromboser, moderat for blødninger pga upresise estimater (vide konfidensintervaller).
For ASA moderat kvalitet grunnet upresise estimater.

Verdier og preferanser

-

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

ACCPs retningslinjer foreslår behandling på ubestemt tid hos pasienter med førstegangs spontan trombose med lav eller moderat blødningsrisiko. Vi har i Norge i stor grad behandlet pasienter med proksimal DVT/LE i tidsbegrenset tid, oftest 6-12 måneder. Tilgjengelige data indikerer at dette pr 1000 pasienter gir 13 færre residivtromboser på bekostning av 13 flere større blødninger, men det er ikke skilt mellom pasienter med høy og lav blødningsrisiko i disse studiene. Vi mener det her må gjøres en individuell vurdering hvor pasientens preferanser spiller en avgjørende rolle og hvor alternativet er liberal bruk av LMWH i risikosituasjoner. Det finnes imidlertid ikke data på en slik strategi.

Problemstilling/ PICO

Populasjon:	Behandlingslengde
Intervensjon:	6-12 mnd
Komparator:	3 mnd

Sammendrag

Bibliografi: Pinede L, Ninet J, Duhaut P, et al; Investigators of the “Duree Optimale du Traitement AntiVitamines K” (DOTAVK) Study. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. Circulation. 2001;103(20):2453-2460.
Campbell IA, Bentley DP, Prescott RJ, Routledge PA, Shetty HG, Williamson IJ. Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both: randomised trial. BMJ. 2007;334(7595):674-680.
Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, et al; Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idio- pathic deep venous thrombosis. N Engl J Med. 2001;345(3): 165-169.

Det var stor variasjon blant de inkluderte pasientene med provosert og uprovosert DVT/LE, distal og proksimal DVT osv.
I Campbell et al ble 20% av alle suspekte tromboembolier ikke objektivt bekreftet.

Større blødning: Én studie (Campbell et al) kan ha begrenset vurdering av blødning til kun behandlingsperioden og dette kan ha overestimert økt blødningsrisiko ved forlenget behandling.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** 3 mnd 6-12 mnd	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Residiv av VT	Relativ risiko 0.89 (CI 95% 0.69 - 1.14) Basert på data fra 2,061 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 1-3 år	**115** per 1000 **102** per 1000 Forskjell: **13 færre** per 1000 (CI 95% 36 færre - 16 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning	Relativ risiko 2.49 (CI 95% 1.2 - 5.16) Basert på data fra 2,061 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 1-3 år	**9** per 1000 **22** per 1000 Forskjell: **13 flere** per 1000 (CI 95% 2 flere - 37 flere)	**Høy**	
Mortalitet	Relativ risiko 1.3 (CI 95% 0.81 - 2.08) Basert på data fra 1,331 pasienter i 5 studier. Oppfølgingstid 1-3 år	**44** per 1000 **57** per 1000 Forskjell: **13 flere** per 1000 (CI 95% 8 færre - 47 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[223] Pinede L et al; Investigators of the "Durée Optimale du Traitement AntiVitamines K" (DOTAVK) Study. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. Circulation. 2001;103(20):2453-2460. . Pubmed Tidsskrift

[224] Campbell IA et al. Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both: randomised trial. BMJ. 2007;334(7595):674-680.. Pubmed Tidsskrift

[225] Agnelli G et al; Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. N Engl J Med. 2001;345(3): 165-169.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Førstegangs spontan trombose med lav-moderat blødningsrisiko
Intervensjon: Forlenget antikoagulasjon
Komparator: Kortvarig antikoagulasjon

Sammendrag

Bibliografi: Palareti G, Cosmi B, Legnani C, et al; PROLONG Investigators. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. N Engl J Med. 2006;355(17): 1780-1789.
Schulman S, Granqvist S, Holmstrom M, et al; The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. N Engl J Med. 1997;336(6):393-398.
Kearon C, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. N Engl J Med. 1999;340(12):901-907.
Farraj RS. Anticoagulation period in idiopathic venous thromboembolism. How long is enough? Saudi Med J. 2004;25(7):848-851.

Studiene hadde ulik oppfølgingstid (10 mnd til 3 år) og lengde på kortvarig behandling med vitamin K antagonist (3-6 mnd).

Mortalitet: Det var få antall hendelser. To studier ble stoppet tidlig pga observert positiv effekt i intervensjongruppen.

Residivtrombose: Det antas at residivrisikoen etter det første året er ca halvparten av risikoen i løpet av det første året. Mortalitetsrisiko ved residivtrombose etter avsluttet behandling er anslått til 3.6% av Carrier et al.

Blødning: Årlig risiko for blødning er basert på data fra kontrollgruppene i de inkluderte studiene. Mortalitetsrisiko ved blødning under pågående initial antikoagulasjonsbehandling er anslått til 11.3% av Carrier et al.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Kortvarig antikoagulasjon	 Forlenget antikoagulasjon	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Residiv-trombose (1 år)	Relativ risiko 0.12 (CI 95% 0.09 - 0.38) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**100** per 1000	**12** per 1000 Forskjell: **88 færre** per 1000 (CI 95% 91 færre - 62 færre)	**Høy**	
Mortalitet	Relativ risiko 0.57 (CI 95% 0.31 - 1.03) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**63** per 1000	**36** per 1000 Forskjell: **27 færre** per 1000 (CI 95% 44 færre - 2 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Residiv-trombose (5 år)	Relativ risiko 0.12 (CI 95% 0.09 - 0.38) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier.	**300** per 1000	**36** per 1000	**Høy**	

	Oppfølgingstid 10-36 mnd	Forskjell: **264 færre** per 1000 (CI 95% 273 færre - 186 færre)		
Større blødning ved lav risiko (1 år)	Relativ risiko 2.63 (CI 95% 1.02 - 6.76) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**3** per 1000 **8** per 1000 Forskjell: **5 flere** per 1000 (CI 95% 0 flere - 15 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning ved moderat risiko (1 år)	Relativ risiko 2.63 (CI 95% 1.02 - 6.76) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**6** per 1000 **16** per 1000 Forskjell: **10 flere** per 1000 (CI 95% 1 flere - 29 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning ved lav risiko (5 år)	Relativ risiko 2.63 (CI 95% 1.02 - 6.76) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**15** per 1000 **39** per 1000 Forskjell: **24 flere** per 1000 (CI 95% 2 flere - 73 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning ved moderat risiko (5 år)	Relativ risiko 2.63 (CI 95% 1.02 - 6.76) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**30** per 1000 **78** per 1000 Forskjell: **48 flere** per 1000 (CI 95% 4 flere - 146 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[290] Palareti G et al; PROLONG Investigators. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. N Engl J Med. 2006;355(17): 1780-1789.. Pubmed Tidsskrift

[291] Schulman S et al; The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. N Engl J Med. 1997;336(6):393-398.. Pubmed Tidsskrift

[292] Kearon C et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. N Engl J Med. 1999;340(12):901-907.. Pubmed Tidsskrift

[293] Farraj RS. Anticoagulation period in idiopathic venous thromboembolism. How long is enough? Saudi Med J. 2004;25(7):848-851.. Pubmed

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Førstegangs spontan trombose med lav-moderat blødningsrisiko
Intervensjon: ASA som langtidsprofylakse
Komparator: Ingen behandling

Sammendrag

Bibliografi: Becattini et al. Aspirin for Preventing the Recurrence of Venous Thromboembolism. N Engl J Med 2012;366:1959-67.

Risiko for alle utfall uten behandling: Risikoestimatet er basert på antall hendelser i placebogruppen i studien.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen behandling	 ASA som langtidsprofylakse	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (2 år)	Relativ risiko 1.04 (CI 95% 0.32 - 3.42) Basert på data fra 402 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2 år	**6** per 1000	**6** per 1000 Forskjell: **0 færre** per 1000 (CI 95% 4 færre - 15 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Residiv-trombose (2 år)	Relativ risiko 0.58 (CI 95% 0.36 - 0.93) Basert på data fra 402 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2 år	**218** per 1000	**126** per 1000 Forskjell: **92 færre** per 1000 (CI 95% 40 færre - 15 færre)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning (2 år)	Relativ risiko 0.96 (CI 95% 0.06 - 15.26) Basert på data fra 402 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2 år	**1** per 1000	**1** per 1000 Forskjell: **0 færre** per 1000 (CI 95% 1 færre - 14 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[294] Becattini et al. Aspirin for Preventing the Recurrence of Venous Thromboembolism. N Engl J Med 2012;366:1959-67..
Pubmed Tidsskrift

Spontan førstegangstrombose. Høy blødningsrisiko

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler 3 måneders behandling framfor behandling på ubestemt tid.

Praktisk Info

Følgende regime foreslås:
Enten 1) initial behandling med sc LMWH i minimum 5 dager og til INR har vært i målområdet (2,5 +/-0,5) i et døgn.
Kan gi s.c enoxaparin 1,5 mg/kg x1, dalteparin 200 IE/kg x 1 eller tinzaparin 175 IE/kg x 1. I tillegg warfarin 7,5 mg dag 1+2 med videre dosering utfra INR.

Eller 2) Rivaroksaban 15 mg p.o. x 2 i tre uker, fulgt av 20 mg x 1.
Se ellers kapittel om praktisk gjennomføring av antikoagulasjonsbehandling.

Faktorer forbundet med **økt blødningsrisiko** (generelt sett anses en faktor gi moderat risiko, to faktorer eller mer høy risiko):

- Alder > 65
- Tidligere blødning
- Kreft med eller uten metastasering
- Lever- eller nyresvikt
- Trombocytopeni, anemi
- Tidligere slag
- Diabetes
- Behandling med platehemmer eller dårlig regulert INR
- Komorbiditet eller redusert funksjonskapasitet
- Nylig kirurgi
- Hyppige fall
- Alkoholmisbruk

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Behandling på ubestemt tid vs. 3-6 måneder, per 1000 pasienter:
Etter 1 år: 88 færre residivtromboser (100 vs 12), ved høy blødningsrisiko 39 flere store blødninger (24 vs 63).
Etter 5 år: 264 færre residivtromboser (300 vs 36), ved høy blødningsrisiko 196 flere store blødninger (120 vs 316).

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Høy for residivtromboser, moderat for blødninger pga upresise estimater.

Verdier og preferanser

Ingen betydelig variasjon forventet

Ved høy blødningsrisiko antar vi at de fleste pasienter vil foretrekke 3 måneders behandling framfor behandling på ubestemt tid. Imidlertid kan trombosens alvorlighetsgrad og pasientens preferanser i enkelte tilfeller føre til at man forlenger behandlingen.

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Eksisterende data har ikke vist noen fordel ved behandling i 6-12 måneder framfor 3 måneder. Antallet residivtromboser reduseres ikke signifikant, mens antallet store blødninger øker. Behandling på ubestemt tid vil effektivt beskytte mot residivtrombose, men har potensialet for en uakseptabel økning i antall store blødninger. Fornyet vurdering mht blødningsrisiko kan ha betydning for valg av forlenget behandling..

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Førstegangs spontan trombose med høy blødningsrisiko
Intervensjon: Forlenget antikoagulasjon
Komparator: Kortvarig antikoagulasjon

Sammendrag

Bibliografi: Palareti G, Cosmi B, Legnani C, et al; PROLONG Investigators. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. N Engl J Med. 2006;355(17): 1780-1789.
Schulman S, Granqvist S, Holmstrom M, et al; The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. N Engl J Med. 1997;336(6):393-398.
Kearon C, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. N Engl J Med. 1999;340(12):901-907.
Farraj RS. Anticoagulation period in idiopathic venous thromboembolism. How long is enough? Saudi Med J. 2004;25(7):848-851.

Studiene hadde ulik oppfølgingstid (10 mnd til 3 år) og lengde på kortvarig behandling med vitamin K antagonist (3-6 mnd).

Mortalitet: Det var få antall hendelser. To studier ble stoppet tidlig pga observert positiv effekt i intervensjongruppen.

Residivtrombose: Det antas at residivrisikoen etter det første året er ca halvparten av risikoen i løpet av det første året. Mortalitetsrisiko ved residivtrombose etter avsluttet behandling er anslått til 3.6% av Carrier et al.

Blødning: Årlig risiko for blødning er basert på data fra kontrollgruppene i de inkluderte studiene. Mortalitetsrisiko ved blødning under pågående initial antikoagulasjonsbehandling er anslått til 11.3% av Carrier et al.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Kortvarig antikoagulasjon	 Forlenget antikoagulasjon	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Residiv-trombose (1 år)	Relativ risiko 0.12 (CI 95% 0.09 - 0.38) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**100** per 1000	**12** per 1000 Forskjell: **88 færre** per 1000 (CI 95% 91 færre - 62 færre)	**Høy**	
Mortalitet	Relativ risiko 0.57 (CI 95% 0.31 - 1.03) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**63** per 1000	**36** per 1000 Forskjell: **27 færre** per 1000 (CI 95% 44 færre - 2 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Residiv-trombose (5 år)	Relativ risiko 0.12 (CI 95% 0.09 - 0.38) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**300** per 1000 **36** per 1000 Forskjell: **264 færre** per 1000 (CI 95% 273 færre - 186 færre)	**Høy**	
Større blødning ved høy risiko (1 år)	Relativ risiko 2.63 (CI 95% 1.02 - 6.76) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**24** per 1000 **63** per 1000 Forskjell: **39 flere** per 1000 (CI 95% 0 flere - 138 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning ved høy risiko (5 år)	Relativ risiko 2.63 (CI 95% 1.02 - 6.76) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**120** per 1000 **324** per 1000 Forskjell: **196 flere** per 1000 (CI 95% 2 flere - 692 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[290] Palareti G et al; PROLONG Investigators. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. N Engl J Med. 2006;355(17): 1780-1789.. Pubmed Tidsskrift

[291] Schulman S et al; The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. N Engl J Med. 1997;336(6):393-398.. Pubmed Tidsskrift

[292] Kearon C et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. N Engl J Med. 1999;340(12):901-907.. Pubmed Tidsskrift

[293] Farraj RS. Anticoagulation period in idiopathic venous thromboembolism. How long is enough? Saudi Med J. 2004;25(7):848-851.. Pubmed

Spontan annengangstrombose. Lav blødningsrisiko

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler behandling på ubestemt tid framfor 3 måneders behandling.

Praktisk Info

Vi foreslår enten 1) langtidsbehandling med warfarin, INR-mål 2,5 (2,0-3,0) eller 2) rivaroksaban 15 mg x 2 i tre uker, fulgt av 20 mg x 1. For nærmere detaljer se seksjon om "Generelle behandlingsprinsipper" og kapittel om Praktisk gjennomføring av antikoagulasjonsbehandling.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Behandling på ubestemt tid vs. 3-6 måneder, per 1000 pasienter: Etter 5 år ses 396 færre residivtromboser (redusert fra 450 til 54). Samtidig ses ved lav blødningsrisiko 24 flere store blødninger (økt fra 15 til 39).

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Moderat. Anbefalingen er basert på en rekke randomiserte studier, men med upresise estimater for større blødninger (vide konfidensintervall).

Verdier og preferanser

Ingen betydelig variasjon forventet

Gitt en betydelig reduksjon i risiko for residivtrombose satt opp mot en beskjeden økt blødningsrisiko antas de fleste pasienter akseptere behandling på ubestemt tid.

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Pasienter med en annengangstrombose har svært høy residivrisiko ved seponering av behandling, anslagsvis 50% høyere enn etter et første tilfelle av VT. Ved en lav blødningsrisiko vil således fordelene ved behandling på ubestemt tid klart veie opp for ulemper med potensielle bivirkninger og behandlingsbyrde. Det bør årlig foretas fornyet vurdering av videre behandling for å sørge for at det ikke har tilkommet kontraindikasjoner eller andre faktorer som tilsier seponering eller bytte av medikament.

Problemstilling/ PICO

Populasjon:	Annengangs spontan trombose med lav blødningsrisiko
Intervensjon:	Forlenget antikoagulasjon
Komparator:	Kortvarig antikoagulasjon

Sammendrag

Bibliografi: Palareti G, Cosmi B, Legnani C, et al; PROLONG Investigators. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. N Engl J Med. 2006;355(17): 1780-1789.
Schulman S, Granqvist S, Holmstrom M, et al; The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. N Engl J Med. 1997;336(6):393-398.
Kearon C, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. N Engl J Med. 1999;340(12):901-907.
Farraj RS. Anticoagulation period in idiopathic venous thromboembolism. How long is enough? Saudi Med J. 2004;25(7):848-851.

Studiene hadde ulik oppfølgingstid (10 mnd til 3 år) og lengde på kortvarig behandling med vitamin K antagonist (3-6 mnd).

Mortalitet: Det var få antall hendelser. To studier ble stoppet tidlig pga observert positiv effekt i intervensjongruppen.

Residivtrombose: Det antas at residivrisikoen etter det første året er ca halvparten av risikoen i løpet av det første året. Mortalitetsrisiko ved residivtrombose etter avsluttet behandling er anslått til 3.6% av Carrier et al.

Blødning: Årlig risiko for blødning er basert på data fra kontrollgruppene i de inkluderte studiene. Mortalitetsrisiko ved blødning under pågående initial antikoagulasjonsbehandling er anslått til 11.3% av Carrier et al.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Kortvarig antikoagulasjon	 Forlenget antikoagulasjon	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Residiv-trombose (1 år)	Relativ risiko 0.12 (CI 95% 0.09 - 0.38) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**150** per 1000	**18** per 1000 Forskjell: **132 færre** per 1000 (CI 95% 137 færre - 93 færre)	**Høy**	
Mortalitet	Relativ risiko 0.57 (CI 95% 0.31 - 1.03) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**63** per 1000	**36** per 1000 Forskjell: **27 færre** per 1000 (CI 95% 44 færre - 2 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Residiv-trombose (5 år)	Relativ risiko 0.12 (CI 95% 0.09 - 0.38) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**450** per 1000	**54** per 1000 Forskjell: **396 færre** per 1000 (CI 95% 409 færre - 279 færre)	**Høy**	
Større blødning ved lav risiko (1 år)	Relativ risiko 2.63 (CI 95% 1.02 - 6.76) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**3** per 1000	**8** per 1000 Forskjell: **5 flere** per 1000 (CI 95% 0 flere - 15 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning ved lav risiko (5 år)	Relativ risiko 2.63 (CI 95% 1.02 - 6.76) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**15** per 1000	**39** per 1000 Forskjell: **24 flere** per 1000 (CI 95% 2 flere - 73 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[290] Palareti G et al; PROLONG Investigators. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. N Engl J Med. 2006;355(17): 1780-1789.. Pubmed Tidsskrift

[291] Schulman S et al; The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. N Engl J Med. 1997;336(6):393-398.. Pubmed Tidsskrift

[292] Kearon C et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. N Engl J Med. 1999;340(12):901-907.. Pubmed Tidsskrift

[293] Farraj RS. Anticoagulation period in idiopathic venous thromboembolism. How long is enough? Saudi Med J. 2004;25(7):848-851.. Pubmed

Spontan annengangstrombose. Moderat til høy blødningsrisiko

Svak Anbefaling

Ved moderat blødningsrisiko foreslår vi behandling på ubestemt tid framfor 3 måneders behandling.
Ved høy blødningsrisiko foreslår vi 3 måneders behandling framfor behandling på ubestemt tid.

Praktisk Info

En av følgende regimer foreslås:

Enten 1) initial behandling med sc LMWH i minimum 5 dager og til INR har vært i målområdet (2,5 +/-0,5) i et døgn.
Kan gi s.c enoxaparin 1,5 mg/kg x1, dalteparin 200 IE/kg x 1 eller tinzaparin 175 IE/kg x 1. I tillegg warfarin 7,5 mg dag 1+2 med videre dosering ut iifra INR.

Eller 2) Rivaroksaban 15 mg p.o. x 2 i tre uker, fulgt av 20 mg x 1.

Se ellers kapittel om praktisk gjennomføring av antikoagulasjonsbehandling.

Faktorer forbundet med **økt blødningsrisiko** (generelt sett anses en faktor gi moderat risiko, to faktorer eller mer høy risiko):

- Alder > 65
- Tidligere blødning
- Kreft med eller uten metastasering
- Lever- eller nyresvikt
- Trombocytopeni, anemi
- Tidligere slag
- Diabetes
- Behandling med platehemmer eller dårlig regulert INR
- Komorbiditet eller redusert funksjonskapasitet
- Nylig kirurgi

- Hyppige fall
- Alkoholmisbruk

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Behandling på ubestemt tid vs. 3-6 måneder, per 1000 pasienter: Etter 5 år ses 396 færre residivtromboser (redusert fra 450 til 54).
Moderat blødningsrisiko: 49 flere store blødninger (økt fra 30 til 79).
Høy blødningsrisiko: 196 flere store blødninger (økt fra 120 til 316).

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Moderat. Anbefalingen er basert på en rekke randomiserte studier, men med upresise estimater for større blødninger (vide konfidensintervall).

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

En legger her til grunn at pasienter med høy blødningsrisiko vil verdsette å unngå blødninger høyere enn risiko for ny trombose. Denne avveiningen bør diskuteres med den individuelle pasient.

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Pasienter med en spontan annengangstrombose har svært høy residivrisiko ved seponering av behandling, anslagsvis 50% høyere enn etter et første tilfelle av spontan VT. Balansen mellom fordeler og ulemper ved behandling på ubestemt tid er avhengig av pasientens blødningsrisiko. Det bør jevnlig foretas revurdering av behandling for å sørge for at det ikke har tilkommet kontraindikasjoner eller andre faktorer som tilsier seponering eller bytte av medikament. Skulle pasientens blødningsrisiko falle bør det vurderes å kontinuere behandling.

Problemstilling/ PICO

Populasjon:	Annengangs spontan trombose med moderat-høy blødningsrisiko
Intervensjon:	Forlenget antikoagulasjon
Komparator:	Kortvarig antikoagulasjon

Sammendrag

Bibliografi: Palareti G, Cosmi B, Legnani C, et al; PROLONG Investigators. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. N Engl J Med. 2006;355(17): 1780-1789.
Schulman S, Granqvist S, Holmstrom M, et al; The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. N Engl J Med. 1997;336(6):393-398.
Kearon C, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. N Engl J Med. 1999;340(12):901-907.
Farraj RS. Anticoagulation period in idiopathic venous thromboembolism. How long is enough? Saudi Med J. 2004;25(7):848-851.

Studiene hadde ulik oppfølgingstid (10 mnd til 3 år) og lengde på kortvarig behandling med vitamin K antagonist (3-6 mnd).

Mortalitet: Det var få antall hendelser. To studier ble stoppet tidlig pga observert positiv effekt i intervensjongruppen.

Residivtrombose: Det antas at residivrisikoen etter det første året er ca halvparten av risikoen i løpet av det første året. Mortalitetsrisiko ved residivtrombose etter avsluttet behandling er anslått til 3.6% av Carrier et al.

Blødning: Årlig risiko for blødning er basert på data fra kontrollgruppene i de inkluderte studiene. Mortalitetsrisiko ved blødning under pågående initial antikoagulasjonsbehandling er anslått til 11.3% av Carrier et al.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Kortvarig antikoagulasjon	 Forlenget antikoagulasjon	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Residiv-trombose (1 år)	Relativ risiko 0.12 (CI 95% 0.09 - 0.38) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**150** per 1000	**18** per 1000 Forskjell: **132 færre** per 1000 (CI 95% 137 færre - 93 færre)	**Høy**	
Mortalitet	Relativ risiko 0.57 (CI 95% 0.31 - 1.03) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**63** per 1000	**36** per 1000 Forskjell: **27 færre** per 1000 (CI 95% 44 færre - 2 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Residiv-trombose (5 år)	Relativ risiko 0.12 (CI 95% 0.09 - 0.38) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**450** per 1000	**48** per 1000 Forskjell: **396 færre** per 1000 (CI 95% 409 færre - 279 færre)	**Høy**	
Større blødning ved moderat risiko (1 år)	Relativ risiko 2.63 (CI 95% 1.02 - 6.76) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**6** per 1000	**16** per 1000 Forskjell: **10 flere** per 1000 (CI 95% 1 flere - 29 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning ved høy risiko (1 år)	Relativ risiko 2.63 (CI 95% 1.02 - 6.76) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**24** per 1000	**63** per 1000 Forskjell: **39 flere** per 1000 (CI 95% 0 flere - 138 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Større blødning ved moderat risiko (5 år)	Relativ risiko 2.63 (CI 95% 1.02 - 6.76) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**30** per 1000 **78** per 1000 Forskjell: **48 flere** per 1000 (CI 95% 4 flere - 146 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning ved høy risiko (5 år)	Relativ risiko 2.63 (CI 95% 1.02 - 6.76) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**120** per 1000 **316** per 1000 Forskjell: **196 flere** per 1000 (CI 95% 2 flere - 692 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[290] Palareti G et al; PROLONG Investigators. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. N Engl J Med. 2006;355(17): 1780-1789.. Pubmed Tidsskrift

[291] Schulman S et al; The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. N Engl J Med. 1997;336(6):393-398.. Pubmed Tidsskrift

[292] Kearon C et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. N Engl J Med. 1999;340(12):901-907.. Pubmed Tidsskrift

[293] Farraj RS. Anticoagulation period in idiopathic venous thromboembolism. How long is enough? Saudi Med J. 2004;25(7):848-851.. Pubmed

Tilfeldig påvist proksimal DVT eller lungeemboli

Svak Anbefaling

Vi foreslår samme initiale antikoagulasjon og langtidsbehandling ved asymptomatisk venøs trombose som for tilsvarende pasienter med symptomatisk venøs trombose.

Praktisk Info

En av følgende regimer foreslås:

Enten 1) initial behandling med sc LMWH i minimum 5 dager og til INR har vært i målområdet (2,5 +/-0,5) i et døgn.
Kan gi s.c enoxaparin 1,5 mg/kg x1, dalteparin 200 IE/kg x 1 eller tinzaparin 175 IE/kg x 1. I tillegg warfarin 7,5 mg dag 1+2 med videre dosering ut iifra INR.

Eller 2) Rivaroksaban 15 mg p.o. x 2 i tre uker, fulgt av 20 mg x 1.

Se ellers kapittel om praktisk gjennomføring av antikoagulasjonsbehandling.

Faktorer forbundet med **økt blødningsrisiko** (generelt sett anses en faktor gi moderat risiko, to faktorer eller mer høy risiko):

- Alder > 65
- Tidligere blødning
- Kreft med eller uten metastasering
- Lever- eller nyresvikt
- Trombocytopeni, anemi
- Tidligere slag
- Diabetes
- Behandling med platehemmer eller dårlig regulert INR
- Komorbiditet eller redusert funksjonskapasitet
- Nylig kirurgi
- Hyppige fall
- Alkoholmisbruk

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Effekt av behandling kan være mindre enn hos pasienter med symptomatisk VT. Dette da en asymptomatisk VT kan være av kronisk karakter, mindre utbredt og da antall falskt positive svar vil være høyere.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Moderat. Anbefalingen baserer seg på indirekte data på pasienter med symptomatisk VT, da det er mangelfull dokumentasjon på effekt hos pasienter med tilfeldig påvist VT.

Verdier og preferanser

-

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Tilfeldig påvist VT er forbundet med en del falskt positive svar, slik at det bør vurderes behov for ytterligere diagnostikk for å bekrefte funnet.

7.5.1 - Samtidig kreftsykdom

Svak Anbefaling

Vi foreslår LMWH framfor warfarin. Hvis man ikke kan eller ønsker bruke LMWH foreslår vi warfarin framfor dabigatran/rivaroksaban/apixaban.

Praktisk Info

Foreslått dosering: sc. Enoxaparin 1,5mg/kg x 1, dalteparin 200 IE/kg x 1, tinzaparin 175 IE/kg x 1. Dosereduksjon ved nyresvikt (GFR < 30ml/min).

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

LMWH vs warfarin ved metastasert kreft:
Antall venøse tromboembolier (VT) redusert fra 200 til 124 per 1000 pasienter på 6 mnd. Antall tilfeller med post-trombotisk syndrom redusert fra 200 til 130 etter 2 år. Ingen sikker forskjell i død eller antall større blødninger.
Gevinsten ved LMWH sammenlignet med warfarin er noe mindre ved ikke-metastaserende kreftsykdom: 30 færre venøse tromboembolier etter 6 måneder.

Rivaroksaban eller dabigatran vs warfarin:
Ingen sikker forskjell for noen utfall, men det er svært sparsomme data på denne pasientpopulasjonen.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Moderat for LMWH vs warfarin. Manglende blinding i noen av de inkluderte studiene samt upresise estimater for blødninger (vide konfidensintervall). Moderat for rivaroksaban eller dabigatran vs wafarin grunnet upresise estimater (vide konfidensintervall) for alle utfall.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

For pasienter uten malign sykdom er det antatt at de fleste pasienter vil foretrekke warfarin fremfor daglige injeksjoner med LMWH. Derimot vil det av en rekke årsaker (se rasjonale) være tilrådelig at pasienter med malign sykdom bruker LMWH.

Ressursbruk og andre hensyn

Ingen vesentlige problemer med anbefalt alternativ

LMWH refunderes. For oppdaterte opplysninger henvises det til www.legemiddelverket.no.

Begrunnelse

Det foreligger viktige forskjeller mellom pasienter med og uten malign sykdom som påvirker valg av behandling. Pasienter med malign sykdom har både høyere mortalitet, større risiko for residivtrombose og høyere blødningsrisiko. I tillegg kan kjemoterapi være forbundet med anorexi, kvalme og oppkast som kan vanskeliggjøre bruk av, og interagere med, warfarin. Hyppig behov for invasive prosedyrer som krever rask reversering av blodfortynning gjør LMWH til et mer praktisk valg. I studiene på rivaroksaban og dabigatran vs warfarin er det ikke inkludert tilstrekkelig med pasienter med malign sykdom til at man kan konkludere om effekten. Manglende langtidsdata bidrar til at vi foreløpig gir en svak anbefaling mot bruk av nye perorale antikoagulantia.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Langtidsbehandling hos pasienter med ikke-metastasert kreft
Intervensjon: LMWH
Komparator: Warfarin

Sammendrag

Bibliografi: Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al; Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med. 2003;349(2):146-153.
Hull RD, Pineo GF, Brant RF, et al; LITE Trial Investigators. Self-managed long-term low-molecular-weight heparin therapy: the balance of benefits and harms. Am J Med. 2007;120(1):72-82.
Hull RD, Pineo GF, Brant R, et al. Home therapy of venous thrombosis with long-term LMWH versus usual care: patient satisfaction and post-thrombotic syndrome. Am J Med. 2009;122(8):762-769.
Lopaciuk S, Bielska-Falda H, Noszczyk W, et al. Low molecular weight heparin versus acenocoumarol in the secondary prophylaxis of deep vein thrombosis. Thromb Haemost. 1999;81(1):26-31.
López-Beret P, Orgaz A, Fontcuberta J, et al. Low molecular weight heparin versus oral anticoagulants in the long-term treatment of deep venous thrombosis. J Vasc Surg. 2001;33(1):77-90.
Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, Rigas JR, Lyons RM, Fareed J; ONCENOX Investigators. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. Clin Appl Thromb Hemost. 2006;12(4):389-396.
Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. Arch Intern Med. 2002;162(15):1729-1735.
Romera A, Cairols MA, Vila-Coll R, et al. A randomised open-label trial comparing long-term sub-cutaneous low-molecular-weight heparin compared with oral-anticoagulant therapy in the treatment of deep venous thrombosis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009;37(3):349-356.

Oppsummering av studiene: To av studiene inkluderte kun pasienter uten kreft, tre inkluderte kun pasienter med kreft og tre inkluderte begge deler. Det var separat rapportering for pasienter med og uten kreft i én av studiene.
Effektresultater angitt i evidensprofilen er begrenset til data basert på behandlingsregimer som brukte >50% av full behandlingsdose av LMWH.

Mortalitet: Én studie rapporterte ikke død.

Residivtrombose: Ingen av studiene var blindet. Risikoen for residivtrombose med peroral antikoagulasjon er for pasienter uten kreft basert på relativt nye, store RCTer på akuttbehandling av DVT. For pasienter med ikke-metastasert kreft er risikoestimatet basert på gjennomsnittlig antall hendelser i meta-analysen av de referanseførte studiene, mens for pasienter med disseminert kreft er risikoestimatet basert på data fra Prandoni et al (Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood. 2002;100(10):3484-3488).

Blødning: Studiene er ikke blindet. Risiko for blødning med peroral antikoagulasjon er basert på data fra Prandoni et al og Beyth et al (Long-term outcomes of deep-vein thrombosis. Arch Intern Med. 1995;155(10): 1031-1037) og justert for 6 mnd.

Livskvalitet: Hull et al rapporterte ingen signifikant forskjell i livskvalitet, men indikerte en mulig økt tilfredsstillelse med LMWH fremfor peroral antikoagulasjon. Spørreskjemaet som ble brukt etterspurte ikke direkte om en ev. belasting med daglige injeksjoner.

Posttrombotisk syndrom (PTS): De inkluderte studiene er ikke blindet og pasientene rapporterte selv symptomer etter kun 3 mnd. med behandling. Sammenhengen mellom plager ved 3 mnd og utvikling av PTS på lang sikt er usikker. Risiko med peroral antikoagulasjon forutsetter at alle pasienter bruker kompresjonsstrømper og er basert på data fra observasjonsstudier i en oversikt av Kahn et al (Relationship between deep venous thrombosis and the postthrombotic syndrome. Arch Intern Med. 2004;164(1):17-26.), justert for 2 år.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Warfarin	 LMWH	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt**	**Konklusjon**

			(kvalitet på dokumentasjonen)	
Mortalitet	Relativ risiko 0.96 (CI 95% 0.81 - 1.13) Basert på data fra 2,496 pasienter i 7 studier. Oppfølgingstid 6 mnd	**164** per 1000 **157** per 1000 Forskjell: **7 færre** per 1000 (CI 95% 31 færre - 21 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Residiv av DVT, lungeemboli	Relativ risiko 0.62 (CI 95% 0.46 - 0.84) Basert på data fra 2,727 pasienter i 8 studier. Oppfølgingstid 6 mnd	**80** per 1000 **50** per 1000 Forskjell: **30 færre** per 1000 (CI 95% 43 færre - 13 færre)	**Moderat** Risiko for systematiske feil	
Større blødning	Relativ risiko 0.81 (CI 95% 0.55 - 1.2) Basert på data fra 2,737 pasienter i 8 studier. Oppfølgingstid 6 mnd	**20** per 1000 **16** per 1000 Forskjell: **4 færre** per 1000 (CI 95% 9 færre - 4 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Posttrombotisk syndrom	Relativ risiko 0.85 (CI 95% 0.77 - 0.94) Basert på data fra 100 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2 år	**200** per 1000 **170** per 1000 Forskjell: **30 færre** per 1000 (CI 95% 46 færre - 12 færre)	**Lav** Risiko for systematiske feil og indirekte data	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[106] Lee AY et al; Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med. 2003;349(2):146-153.. Pubmed Tidsskrift

[107] Hull RD et al; LITE Trial Investigators. Self-managed long-term low-molecular- weight heparin therapy: the balance of benefits and harms. Am J Med. 2007;120(1):72-82.. Pubmed Tidsskrift

[108] Hull RD et al. Home therapy of venous thrombosis with long-term LMWH versus usual care: patient satisfaction and post-thrombotic syndrome. Am J Med. 2009;122(8):762-769. . Pubmed Tidsskrift

[109] Lopaciuk S et al. Low molecular weight heparin versus acenocoumarol in the secondary prophylaxis of deep vein thrombosis. Thromb Haemost. 1999;81(1):26-31. Pubmed

[110] López-Beret P et al. Low molecular weight heparin versus oral anticoagulants in the long-term treatment of deep venous thrombosis. J Vasc Surg. 2001;33(1):77-90.. Pubmed Tidsskrift

[111] Deitcher SR et al; ONCENOX Investigators. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. Clin Appl Thromb Hemost. 2006;12(4):389-396.. Pubmed Tidsskrift

[112] Meyer G et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. Arch Intern Med. 2002;162(15):1729-1735.. Pubmed Tidsskrift

[113] Romera A et al. A randomised open-label trial comparing long-term sub- cutaneous low-molecular-weight heparin compared with oral-anticoagulant therapy in the treatment of deep venous thrombosis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009;37(3):349-356.. Pubmed Tidsskrift

[114] Prandoni et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood. 2002;100(10):3484-3488.. Pubmed Tidsskrift

[115] Beyth et al. Long-term outcomes of deep-vein thrombosis. Arch Intern Med. 1995;155(10): 1031-1037. Pubmed Tidsskrift

[116] Kahn et al. Relationship between deep venous thrombosis and the postthrombotic syndrome. Arch Intern Med. 2004;164(1):17-26.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon:	Langtidsbehandling hos pasienter med metastasert kreft
Intervensjon:	LMWH
Komparator:	Warfarin

Sammendrag

Bibliografi: Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al; Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med. 2003;349(2):146-153.
Hull RD, Pineo GF, Brant RF, et al; LITE Trial Investigators. Self-managed long-term low-molecular-weight heparin therapy: the balance of benefits and harms. Am J Med. 2007;120(1):72-82.
Hull RD, Pineo GF, Brant R, et al. Home therapy of venous thrombosis with long-term LMWH versus usual care: patient satisfaction and post-thrombotic syndrome. Am J Med. 2009;122(8):762-769.
Lopaciuk S, Bielska-Falda H, Noszczyk W, et al. Low molecular weight heparin versus acenocoumarol in the secondary prophylaxis of deep vein thrombosis. Thromb Haemost. 1999;81(1):26-31.
López-Beret P, Orgaz A, Fontcuberta J, et al. Low molecular weight heparin versus oral anticoagulants in the long-term treatment of deep venous thrombosis. J Vasc Surg. 2001;33(1):77-90.
Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, Rigas JR, Lyons RM, Fareed J; ONCENOX Investigators. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. Clin Appl Thromb Hemost. 2006;12(4):389-396.
Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of

venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. Arch Intern Med. 2002;162(15):1729-1735. Romera A, Cairols MA, Vila-Coll R, et al. A randomised open-label trial comparing long-term sub-cutaneous low-molecular-weight heparin compared with oral-anticoagulant therapy in the treatment of deep venous thrombosis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009;37(3):349-356.

Oppsummering av studiene: To av studiene inkluderte kun pasienter uten kreft, tre inkluderte kun pasienter med kreft og tre inkluderte begge deler. Det var separat rapportering for pasienter med og uten kreft i én av studiene. Effektresultater angitt i evidensprofilen er begrenset til data basert på behandlingsregimer som brukte >50% av full behandlingsdose av LMWH.

Mortalitet: Én studie rapporterte ikke død.

Residivtrombose: Ingen av studiene var blindet. Risikoen for residivtrombose med peroral antikoagulasjon er for pasienter uten kreft basert på relativt nye, store RCTer på akuttbehandling av DVT. For pasienter med ikke-metastasert kreft er risikoestimatet basert på gjennomsnittlig antall hendelser i meta-analysen av de referanseførte studiene, mens for pasienter med disseminert kreft er risikoestimatet basert på data fra Prandoni et al (Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood. 2002;100(10):3484-3488).

Blødning: Studiene er ikke blindet. Risiko for blødning med peroral antikoagulasjon er basert på data fra Prandoni et al og Beyth et al (Long-term outcomes of deep-vein thrombosis. Arch Intern Med. 1995;155(10): 1031-1037) og justert for 6 mnd.

Livskvalitet: Hull et al rapporterte ingen signifikant forskjell i livskvalitet, men indikerte en mulig økt tilfredsstillelse med LMWH fremfor peroral antikoagulasjon. Spørreskjemaet som ble brukt etterspurte ikke direkte om en ev. belasting med daglige injeksjoner.

Posttrombotisk syndrom (PTS): De inkluderte studiene er ikke blindet og pasientene rapporterte selv symptomer etter kun 3 mnd. med behandling. Sammenhengen mellom plager ved 3 mnd og utvikling av PTS på lang sikt er usikker. Risiko med peroral antikoagulasjon forutsetter at alle pasienter bruker kompresjonsstrømper og er basert på data fra observasjonsstudier i en oversikt av Kahn et al (Relationship between deep venous thrombosis and the postthrombotic syndrome. Arch Intern Med. 2004;164(1):17-26.), justert for 2 år.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Warfarin	 LMWH	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet	Relativ risiko 0.96 (CI 95% 0.81 - 1.13) Basert på data fra 2,496 pasienter i 7 studier. Oppfølgingstid 6 mnd	**164** per 1000	**157** per 1000 Forskjell: **7 færre** per 1000 (CI 95% 31 færre - 21 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Residiv av DVT, lungeemboli	Relativ risiko 0.62 (CI 95% 0.46 - 0.84) Basert på data fra 2,727 pasienter i 8 studier. Oppfølgingstid 6 mnd	**200** per 1000	**124** per 1000 Forskjell: **76 færre** per 1000 (CI 95% 108 færre - 32 færre)	**Moderat** Risiko for systematiske feil	

Større blødning	Relativ risiko 0.81 (CI 95% 0.55 - 1.2) Basert på data fra 2,737 pasienter i 8 studier. Oppfølgingstid 6 mnd	**80** per 1000 **65** per 1000 Forskjell: **15 færre** per 1000 (CI 95% 36 færre - 15 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Posttrombotisk syndrom	Relativ risiko 0.85 (CI 95% 0.77 - 0.94) Basert på data fra 100 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2 år	**200** per 1000 **170** per 1000 Forskjell: **30 færre** per 1000 (CI 95% 46 færre - 12 færre)	**Lav** Risiko for systematiske feil og bruk av indirekte data	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[106] Lee AY et al; Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med. 2003;349(2):146-153.. Pubmed Tidsskrift

[107] Hull RD et al; LITE Trial Investigators. Self-managed long-term low-molecular- weight heparin therapy: the balance of benefits and harms. Am J Med. 2007;120(1):72-82.. Pubmed Tidsskrift

[108] Hull RD et al. Home therapy of venous thrombosis with long-term LMWH versus usual care: patient satisfaction and post-thrombotic syndrome. Am J Med. 2009;122(8):762-769. . Pubmed Tidsskrift

[109] Lopaciuk S et al. Low molecular weight heparin versus acenocoumarol in the secondary prophylaxis of deep vein thrombosis. Thromb Haemost. 1999;81(1):26-31. Pubmed

[110] López-Beret P et al. Low molecular weight heparin versus oral anticoagulants in the long-term treatment of deep venous thrombosis. J Vasc Surg. 2001;33(1):77-90.. Pubmed Tidsskrift

[111] Deitcher SR et al; ONCENOX Investigators. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. Clin Appl Thromb Hemost. 2006;12(4):389-396.. Pubmed Tidsskrift

[112] Meyer G et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. Arch Intern Med. 2002;162(15):1729-1735.. Pubmed Tidsskrift

[113] Romera A et al. A randomised open-label trial comparing long-term sub- cutaneous low-molecular-weight heparin compared with oral-anticoagulant therapy in the treatment of deep venous thrombosis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009;37(3):349-356.. Pubmed Tidsskrift

[114] Prandoni et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood. 2002;100(10):3484-3488.. Pubmed Tidsskrift

[115] Beyth et al. Long-term outcomes of deep-vein thrombosis. Arch Intern Med. 1995;155(10): 1031-1037. Pubmed Tidsskrift

[116] Kahn et al. Relationship between deep venous thrombosis and the postthrombotic syndrome. Arch Intern Med. 2004;164(1):17-26.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Akutt og langtidsbehandling
Intervensjon: Rivaroksaban
Komparator: Warfarin+LMWH

Sammendrag

Bibliografi: Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al; EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med. 2010;363(26):2499-2510.

Alle inkluderte pasienter i studien hadde akutt, symptomatisk proksimal DVT som ble objektivt bekreftet: Spontan DVT 62%, kreftrelatert 6%, annengangs DVT 19%. De ble behandlet med rivaroksaban 15 mg x 2 i 3 uker etterfulgt av 20 mg x 1 daglig i totalt 3 mnd (12%), 6 mnd (63%) eller 12 mnd (25%). Kontrollgruppen ble behandlet med enoxaparin 1mg/kg x 2 i ca 8 dager etterfulgt av warfarin (INR-mål 2,5) i 3-12 mnd.

Risiko for systematiske feil: Studien gjennomførte skjult allokering av studiearm. Kun personale som vurderte utfallene var blindet for terapigruppe. Studien gjennomførte en "intention-to-treat" analyse med 1% manglende data fra hver gruppe (loss to follow up). Det er ikke nedgradert for risiko for systematiske feil.

Mortalitet: Lavt antall hendelser i studien gir et upresist effektestimat. Det var én fatal VT-hendelse i hver behandlingsgruppe. Det var én fatal blødning i rivaroksabangruppen og 5 fatale blødninger i warfaringruppen.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Warfarin+LMWH — Rivaroksaban	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet	Hazard ratio 0.67 (CI 95% 0.44 - 1.02) Basert på data fra 3,449 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 6-12 mnd	**29** per 1000 — **20** per 1000 Forskjell: **9 færre** per 1000 (CI 95% 16 færre - 1 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Residiv DVT eller lungeemboli	Hazard ratio 0.68 (CI 95% 0.44 - 1.04) Basert på data fra 3,449 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 6-12 mnd	**30** per 1000 — **21** per 1000 Forskjell: **9 færre** per 1000 (CI 95% 17 færre - 1 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Større blødning	Hazard ratio 0.68 (CI 95% 0.34 - 1.38) Basert på data fra 3,429 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 6-12 mnd	**11** per 1000 **7** per 1000 Forskjell: **4 færre** per 1000 (CI 95% 7 færre - 4 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[117] Bauersachs R et al; EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med. 2010;363(26):2499-2510.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Langtidsbehandling
Intervensjon: Dabigatran
Komparator: Warfarin

Sammendrag

Bibliografi: Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al; RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med. 2009;361(24):2342-2352.

Oppsummering av studien: Studien inkluderte pasienter med akutt, symptomatisk og objektivt bekreftet proksimal DVT i underekstremiteten eller lungeemboli.
Intervensjon: Dabigatran 150 mg x 2 i 6 mnd. etter initialbehandling med sc LMWH eller iv UFH.
Kontroll: Warfarin (INR-mål 2-3) i 6 mnd. etter initialbehandling med sc LMWH eller iv UFH

Mortalitet: Det var én fatal tromboemboli og én fatal blødning i dabigatrangruppen vs tre fatale tromboembolier og én fatal blødning i warfaringruppen.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Warfarin Dabigatran	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet	Hazard ratio 0.98 (CI 95% 0.53 - 1.79) Basert på data fra 2,539 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 6 mnd	**17** per 1000 **17** per 1000 Forskjell: **0 færre** per 1000 (CI 95% 8 færre - 1 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Residiv DVT eller lungeemboli	Hazard ratio 1.01 (CI 95% 0.65 - 1.84) Basert på data fra 2,539 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 6 mnd	**19** per 1000 **19** per 1000 Forskjell: **0 flere** per 1000 (CI 95% 7 færre - 16 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning	Hazard ratio 0.82 (CI 95% 0.45 - 1.48) Basert på data fra 2,539 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 6 mnd	**19** per 1000 **16** per 1000 Forskjell: **3 færre** per 1000 (CI 95% 10 færre - 9 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[118] Schulman S et al; RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med. 2009;361(24):2342-2352.. Pubmed Tidsskrift

Behandlingslengde ved lav eller moderat blødningsrisiko

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler behandling på ubestemt tid framfor 3 måneders behandling.

Merknad: Anbefalingen gjelder ved aktiv kreftsykdom. Hvis det ikke lenger er holdepunkter for malign sykdom kan man behandle som for sammenlignbare pasienter uten kreft. Vi tilrår jevnlig revurdering av fordeler og ulemper ved fortsatt behandling, med vekt på pasientens kliniske status inkludert livskvalitet og forventet levetid.

Praktisk Info

Faktorer forbundet med lavere residivrisiko som muligens kan tilsi kortere behandlingslengde: VT i forbindelse med en reversibel, utløsende faktor som eks operasjon eller kjemoterapi, behandlingsrespons med regress av tumor, ikke-metastasert malignitet, isolert distal DVT.

Faktorer forbundet med **økt blødningsrisiko** (generelt sett anses en faktor gi moderat risiko, to faktorer eller mer høy risiko):

- Metastasert sykdom
- Alder > 65
- Tidligere blødning
- Kreft med eller uten metastasering
- Lever- eller nyresvikt
- Trombocytopeni, anemi

- Tidligere slag
- Diabetes
- Behandling med platehemmer eller dårlig regulert INR
- Komorbiditet eller redusert funksjonskapasitet
- Nylig kirurgi
- Hyppige fall
- Alkoholmisbruk

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Det finnes sparsomt med dokumentasjon på risiko for residivtrombose hos pasienter med en samtidig malign sykdom, da behandling sjelden avbrytes hos denne pasientgruppen. Årlig risiko for residivtrombose anslås til rundt 15%, men dette anslaget antas variere en del mellom ulike maligne tilstander. Høy mortalitet, oppimot 40% etter 6 mnd i én studie, gjør det desto mer utfordrende å finne langtidsdata. Forutsatt en årlig residivrisiko på 150/1000 pasienter, reduseres dette til 11 med fortsatt behandling. Antall større blødninger øker fra 5 til 10/1000/år.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Moderat. Anbefalingen baseres på indirekte data der den relative effekten av behandling delvis er fra studier på pasienter uten malign sykdom. Det er dessuten upresise estimater (vide konfidensintervall) for større blødninger.

Verdier og preferanser

Ingen betydelig variasjon forventet

Nesten alle pasienter antas akseptere anbefalt behandling gitt klare fordeler og relativt sett få komplikasjoner.

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

På tross av noe usikkerhet vedrørende faktisk risiko for residivtrombose hos pasienter med aktiv malign sykdom antas den være såpass høy at vi gir en sterk anbefaling for langtidsbehandling. Vi tilrår jevnlig revurdering av balansen mellom fordeler og ulemper ved fortsatt behandling, med vekt på pasientens kliniske status inkludert livskvalitet og forventet levetid.

Problemstilling/ PICO

Populasjon:	Langtidsbehandling hos pasienter med ikke-metastasert kreft
Intervensjon:	LMWH
Komparator:	Warfarin

Sammendrag

Bibliografi: Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al; Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med. 2003;349(2):146-153.
Hull RD, Pineo GF, Brant RF, et al; LITE Trial Investigators. Self-managed long-term low-molecular-weight heparin therapy: the balance of benefits and harms. Am J Med. 2007;120(1):72-82.

Hull RD, Pineo GF, Brant R, et al. Home therapy of venous thrombosis with long-term LMWH versus usual care: patient satisfaction and post-thrombotic syndrome. Am J Med. 2009;122(8):762-769.
Lopaciuk S, Bielska-Falda H, Noszczyk W, et al. Low molecular weight heparin versus acenocoumarol in the secondary prophylaxis of deep vein thrombosis. Thromb Haemost. 1999;81(1):26-31.
López-Beret P, Orgaz A, Fontcuberta J, et al. Low molecular weight heparin versus oral anticoagulants in the long-term treatment of deep venous thrombosis. J Vasc Surg. 2001;33(1):77-90.
Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, Rigas JR, Lyons RM, Fareed J; ONCENOX Investigators. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. Clin Appl Thromb Hemost. 2006;12(4):389-396.
Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. Arch Intern Med. 2002;162(15):1729-1735.
Romera A, Cairols MA, Vila-Coll R, et al. A randomised open-label trial comparing long-term sub-cutaneous low-molecular-weight heparin compared with oral-anticoagulant therapy in the treatment of deep venous thrombosis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009;37(3):349-356.

Oppsummering av studiene: To av studiene inkluderte kun pasienter uten kreft, tre inkluderte kun pasienter med kreft og tre inkluderte begge deler. Det var separat rapportering for pasienter med og uten kreft i én av studiene.
Effektresultater angitt i evidensprofilen er begrenset til data basert på behandlingsregimer som brukte >50% av full behandlingsdose av LMWH.

Mortalitet: Én studie rapporterte ikke død.

Residivtrombose: Ingen av studiene var blindet. Risikoen for residivtrombose med peroral antikoagulasjon er for pasienter uten kreft basert på relativt nye, store RCTer på akuttbehandling av DVT. For pasienter med ikke-metastasert kreft er risikoestimatet basert på gjennomsnittlig antall hendelser i meta-analysen av de referanseførte studiene, mens for pasienter med disseminert kreft er risikoestimatet basert på data fra Prandoni et al (Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood. 2002;100(10):3484-3488).

Blødning: Studiene er ikke blindet. Risiko for blødning med peroral antikoagulasjon er basert på data fra Prandoni et al og Beyth et al (Long-term outcomes of deep-vein thrombosis. Arch Intern Med. 1995;155(10): 1031-1037) og justert for 6 mnd.

Livskvalitet: Hull et al rapporterte ingen signifikant forskjell i livskvalitet, men indikerte en mulig økt tilfredsstillelse med LMWH fremfor peroral antikoagulasjon. Spørreskjemaet som ble brukt etterspurte ikke direkte om en ev. belasting med daglige injeksjoner.

Posttrombotisk syndrom (PTS): De inkluderte studiene er ikke blindet og pasientene rapporterte selv symptomer etter kun 3 mnd. med behandling. Sammenhengen mellom plager ved 3 mnd og utvikling av PTS på lang sikt er usikker. Risiko med peroral antikoagulasjon forutsetter at alle pasienter bruker kompresjonsstrømper og er basert på data fra observasjonsstudier i en oversikt av Kahn et al (Relationship between deep venous thrombosis and the postthrombotic syndrome. Arch Intern Med. 2004;164(1):17-26.), justert for 2 år.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Warfarin	 LMWH	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet	Relativ risiko 0.96 (CI 95% 0.81 - 1.13) Basert på data fra 2,496 pasienter i 7 studier. Oppfølgingstid 6 mnd	**164** per 1000	**157** per 1000 Forskjell: **7 færre** per 1000	**Moderat** Upresise estimater	

		(CI 95% 31 færre - 21 flere)		
Residiv av DVT, lungeemboli	Relativ risiko 0.62 (CI 95% 0.46 - 0.84) Basert på data fra 2,727 pasienter i 8 studier. Oppfølgingstid 6 mnd	**80** per 1000 **50** per 1000 Forskjell: **30 færre** per 1000 (CI 95% 43 færre - 13 færre)	**Moderat** Risiko for systematiske feil	
Større blødning	Relativ risiko 0.81 (CI 95% 0.55 - 1.2) Basert på data fra 2,737 pasienter i 8 studier. Oppfølgingstid 6 mnd	**20** per 1000 **16** per 1000 Forskjell: **4 færre** per 1000 (CI 95% 9 færre - 4 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Posttrombotisk syndrom	Relativ risiko 0.85 (CI 95% 0.77 - 0.94) Basert på data fra 100 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2 år	**200** per 1000 **170** per 1000 Forskjell: **30 færre** per 1000 (CI 95% 46 færre - 12 færre)	**Lav** Risiko for systematiske feil og indirekte data	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[106] Lee AY et al; Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med. 2003;349(2):146-153.. Pubmed Tidsskrift

[107] Hull RD et al; LITE Trial Investigators. Self-managed long-term low-molecular- weight heparin therapy: the balance of benefits and harms. Am J Med. 2007;120(1):72-82.. Pubmed Tidsskrift

[108] Hull RD et al. Home therapy of venous thrombosis with long-term LMWH versus usual care: patient satisfaction and post-thrombotic syndrome. Am J Med. 2009;122(8):762-769. . Pubmed Tidsskrift

[109] Lopaciuk S et al. Low molecular weight heparin versus acenocoumarol in the secondary prophylaxis of deep vein thrombosis. Thromb Haemost. 1999;81(1):26-31. Pubmed

[110] López-Beret P et al. Low molecular weight heparin versus oral anticoagulants in the long-term treatment of deep venous thrombosis. J Vasc Surg. 2001;33(1):77-90.. Pubmed Tidsskrift

[111] Deitcher SR et al; ONCENOX Investigators. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. Clin Appl Thromb Hemost. 2006;12(4):389-396.. Pubmed Tidsskrift

[112] Meyer G et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. Arch Intern Med. 2002;162(15):1729-1735.. Pubmed Tidsskrift

[113] Romera A et al. A randomised open-label trial comparing long-term sub- cutaneous low-molecular-weight heparin compared with oral-anticoagulant therapy in the treatment of deep venous thrombosis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009;37(3):349-356.. Pubmed Tidsskrift

[114] Prandoni et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood. 2002;100(10):3484-3488.. Pubmed Tidsskrift

[115] Beyth et al. Long-term outcomes of deep-vein thrombosis. Arch Intern Med. 1995;155(10): 1031-1037. Pubmed Tidsskrift

[116] Kahn et al. Relationship between deep venous thrombosis and the postthrombotic syndrome. Arch Intern Med. 2004;164(1):17-26.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon:	Langtidsbehandling hos pasienter med metastasert kreft
Intervensjon:	LMWH
Komparator:	Warfarin

Sammendrag

Bibliografi: Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al; Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med. 2003;349(2):146-153.
Hull RD, Pineo GF, Brant RF, et al; LITE Trial Investigators. Self-managed long-term low-molecular-weight heparin therapy: the balance of benefits and harms. Am J Med. 2007;120(1):72-82.
Hull RD, Pineo GF, Brant R, et al. Home therapy of venous thrombosis with long-term LMWH versus usual care: patient satisfaction and post-thrombotic syndrome. Am J Med. 2009;122(8):762-769.
Lopaciuk S, Bielska-Falda H, Noszczyk W, et al. Low molecular weight heparin versus acenocoumarol in the secondary prophylaxis of deep vein thrombosis. Thromb Haemost. 1999;81(1):26-31.
López-Beret P, Orgaz A, Fontcuberta J, et al. Low molecular weight heparin versus oral anticoagulants in the long-term treatment of deep venous thrombosis. J Vasc Surg. 2001;33(1):77-90.
Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, Rigas JR, Lyons RM, Fareed J; ONCENOX Investigators. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. Clin Appl Thromb Hemost. 2006;12(4):389-396.
Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. Arch Intern Med. 2002;162(15):1729-1735.
Romera A, Cairols MA, Vila-Coll R, et al. A randomised open-label trial comparing long-term sub-cutaneous low-molecular-weight heparin compared with oral-anticoagulant therapy in the treatment of deep venous thrombosis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009;37(3):349-356.

Oppsummering av studiene: To av studiene inkluderte kun pasienter uten kreft, tre inkluderte kun pasienter med kreft og tre inkluderte begge deler. Det var separat rapportering for pasienter med og uten kreft i én av studiene.

Effektresultater angitt i evidensprofilen er begrenset til data basert på behandlingsregimer som brukte >50% av full behandlingsdose av LMWH.

Mortalitet: Én studie rapporterte ikke død.

Residivtrombose: Ingen av studiene var blindet. Risikoen for residivtrombose med peroral antikoagulasjon er for pasienter uten kreft basert på relativt nye, store RCTer på akuttbehandling av DVT. For pasienter med ikke-metastasert kreft er risikoestimatet basert på gjennomsnittlig antall hendelser i meta-analysen av de referanseførte studiene, mens for pasienter med disseminert kreft er risikoestimatet basert på data fra Prandoni et al (Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood. 2002;100(10):3484-3488).

Blødning: Studiene er ikke blindet. Risiko for blødning med peroral antikoagulasjon er basert på data fra Prandoni et al og Beyth et al (Long-term outcomes of deep-vein thrombosis. Arch Intern Med. 1995;155(10): 1031-1037) og justert for 6 mnd.

Livskvalitet: Hull et al rapporterte ingen signifikant forskjell i livskvalitet, men indikerte en mulig økt tilfredsstillelse med LMWH fremfor peroral antikoagulasjon. Spørreskjemaet som ble brukt etterspurte ikke direkte om en ev. belasting med daglige injeksjoner.

Posttrombotisk syndrom (PTS): De inkluderte studiene er ikke blindet og pasientene rapporterte selv symptomer etter kun 3 mnd. med behandling. Sammenhengen mellom plager ved 3 mnd og utvikling av PTS på lang sikt er usikker. Risiko med peroral antikoagulasjon forutsetter at alle pasienter bruker kompresjonsstrømper og er basert på data fra observasjonsstudier i en oversikt av Kahn et al (Relationship between deep venous thrombosis and the postthrombotic syndrome. Arch Intern Med. 2004;164(1):17-26.), justert for 2 år.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Warfarin LMWH	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet	Relativ risiko 0.96 (CI 95% 0.81 - 1.13) Basert på data fra 2,496 pasienter i 7 studier. Oppfølgingstid 6 mnd	**164** per 1000 **157** per 1000 Forskjell: **7 færre** per 1000 (CI 95% 31 færre - 21 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Residiv av DVT, lungeemboli	Relativ risiko 0.62 (CI 95% 0.46 - 0.84) Basert på data fra 2,727 pasienter i 8 studier. Oppfølgingstid 6 mnd	**200** per 1000 **124** per 1000 Forskjell: **76 færre** per 1000 (CI 95% 108 færre - 32 færre)	**Moderat** Risiko for systematiske feil	
Større blødning	Relativ risiko 0.81 (CI 95% 0.55 - 1.2) Basert på data fra 2,737 pasienter i 8 studier. Oppfølgingstid 6 mnd	**80** per 1000 **65** per 1000 Forskjell: **15 færre** per 1000 (CI 95% 36 færre - 15 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Posttrombotisk syndrom	Relativ risiko 0.85 (CI 95% 0.77 - 0.94) Basert på data fra 100 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2 år	**200** per 1000 **170** per 1000 Forskjell: **30 færre** per 1000 (CI 95% 46 færre - 12 færre)	**Lav** Risiko for systematiske feil og bruk av indirekte data	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[106] Lee AY et al; Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med. 2003;349(2):146-153.. Pubmed Tidsskrift

[107] Hull RD et al; LITE Trial Investigators. Self-managed long-term low-molecular- weight heparin therapy: the balance of benefits and harms. Am J Med. 2007;120(1):72-82.. Pubmed Tidsskrift

[108] Hull RD et al. Home therapy of venous thrombosis with long-term LMWH versus usual care: patient satisfaction and post-thrombotic syndrome. Am J Med. 2009;122(8):762-769. . Pubmed Tidsskrift

[109] Lopaciuk S et al. Low molecular weight heparin versus acenocoumarol in the secondary prophylaxis of deep vein thrombosis. Thromb Haemost. 1999;81(1):26-31. Pubmed

[110] López-Beret P et al. Low molecular weight heparin versus oral anticoagulants in the long-term treatment of deep venous thrombosis. J Vasc Surg. 2001;33(1):77-90.. Pubmed Tidsskrift

[111] Deitcher SR et al; ONCENOX Investigators. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. Clin Appl Thromb Hemost. 2006;12(4):389-396.. Pubmed Tidsskrift

[112] Meyer G et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. Arch Intern Med. 2002;162(15):1729-1735.. Pubmed Tidsskrift

[113] Romera A et al. A randomised open-label trial comparing long-term sub- cutaneous low-molecular-weight heparin compared with oral-anticoagulant therapy in the treatment of deep venous thrombosis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009;37(3):349-356.. Pubmed Tidsskrift

[114] Prandoni et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood. 2002;100(10):3484-3488.. Pubmed Tidsskrift

[115] Beyth et al. Long-term outcomes of deep-vein thrombosis. Arch Intern Med. 1995;155(10): 1031-1037. Pubmed Tidsskrift

[116] Kahn et al. Relationship between deep venous thrombosis and the postthrombotic syndrome. Arch Intern Med. 2004;164(1):17-26.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Annengangs spontan trombose med lav blødningsrisiko
Intervensjon: Forlenget antikoagulasjon
Komparator: Kortvarig antikoagulasjon

Sammendrag

Bibliografi: Palareti G, Cosmi B, Legnani C, et al; PROLONG Investigators. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. N Engl J Med. 2006;355(17): 1780-1789.
Schulman S, Granqvist S, Holmstrom M, et al; The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. N Engl J Med. 1997;336(6):393-398.
Kearon C, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. N Engl J Med. 1999;340(12):901-907.
Farraj RS. Anticoagulation period in idiopathic venous thromboembolism. How long is enough? Saudi Med J. 2004;25(7):848-851.

Studiene hadde ulik oppfølgingstid (10 mnd til 3 år) og lengde på kortvarig behandling med vitamin K antagonist (3-6 mnd).

Mortalitet: Det var få antall hendelser. To studier ble stoppet tidlig pga observert positiv effekt i intervensjongruppen.

Residivtrombose: Det antas at residivrisikoen etter det første året er ca halvparten av risikoen i løpet av det første året. Mortalitetsrisiko ved residivtrombose etter avsluttet behandling er anslått til 3.6% av Carrier et al.

Blødning: Årlig risiko for blødning er basert på data fra kontrollgruppene i de inkluderte studiene. Mortalitetsrisiko ved blødning under pågående initial antikoagulasjonsbehandling er anslått til 11.3% av Carrier et al.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Kortvarig antikoagulasjon	 Forlenget antikoagulasjon	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Residiv-trombose (1 år)	Relativ risiko 0.12 (CI 95% 0.09 - 0.38) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**150** per 1000	**18** per 1000 Forskjell: **132 færre** per 1000 (CI 95% 137 færre - 93 færre)	**Høy**	
Mortalitet	Relativ risiko 0.57 (CI 95% 0.31 - 1.03) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**63** per 1000	**36** per 1000 Forskjell: **27 færre** per 1000 (CI 95% 44 færre - 2 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Residiv-trombose (5 år)	Relativ risiko 0.12 (CI 95% 0.09 - 0.38) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier.	**450** per 1000	**54** per 1000	**Høy**	

	Oppfølgingstid 10-36 mnd	Forskjell: **396 færre** per 1000 (CI 95% 409 færre - 279 færre)		
Større blødning ved lav risiko (1 år)	Relativ risiko 2.63 (CI 95% 1.02 - 6.76) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**3** per 1000 **8** per 1000 Forskjell: **5 flere** per 1000 (CI 95% 0 flere - 15 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning ved lav risiko (5 år)	Relativ risiko 2.63 (CI 95% 1.02 - 6.76) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**15** per 1000 **39** per 1000 Forskjell: **24 flere** per 1000 (CI 95% 2 flere - 73 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[290] Palareti G et al; PROLONG Investigators. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. N Engl J Med. 2006;355(17): 1780-1789.. Pubmed Tidsskrift

[291] Schulman S et al; The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. N Engl J Med. 1997;336(6):393-398.. Pubmed Tidsskrift

[292] Kearon C et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. N Engl J Med. 1999;340(12):901-907.. Pubmed Tidsskrift

[293] Farraj RS. Anticoagulation period in idiopathic venous thromboembolism. How long is enough? Saudi Med J. 2004;25(7):848-851.. Pubmed

Behandlingslengde ved høy blødningsrisiko

Svak Anbefaling

Ved høy blødningsrisiko foreslår vi behandling på ubestemt tid framfor 3 måneders behandling.

Merknad: Anbefalingen gjelder ved aktiv kreftsykdom. Hvis det ikke lenger er holdepunkter for malign sykdom kan man behandle som for sammenlignbare pasienter uten kreft. Vi tilrår jevnlig revurdering av fordeler og ulemper ved fortsatt behandling, med vekt på pasientens kliniske status inkludert livskvalitet og forventet levetid.

Praktisk Info

Faktorer forbundet med lavere residivrisiko som muligens kan tilsi kortere behandlingslengde: VT i forbindelse med en reversibel, utløsende faktor som eks operasjon eller kjemoterapi, behandlingsrespons med regress av tumor, ikke-metastasert malignitet, isolert distal DVT.

Faktorer forbundet med **økt blødningsrisiko** (generelt sett anses en faktor gi moderat risiko, to faktorer eller mer høy risiko):

- Metastasert sykdom
- Alder > 65
- Tidligere blødning
- Kreft med eller uten metastasering
- Lever- eller nyresvikt
- Trombocytopeni, anemi
- Tidligere slag
- Diabetes
- Behandling med platehemmer eller dårlig regulert INR
- Komorbiditet eller redusert funksjonskapasitet
- Nylig kirurgi
- Hyppige fall
- Alkoholmisbruk

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Det finnes lite data på risiko for residivtrombose hos pasienter med en samtidig malign sykdom da behandling sjelden avbrytes hos denne pasientgruppen. Årlig risiko for residivtrombose anslås til rundt 15%, men dette anslaget antas variere en del mellom ulike maligne tilstander. Høy mortalitet., oppimot 40% etter 6 mnd i én studie, gjør det utfordrende å finne langtidsdata. Antas en årlig residivrisiko på 150/1000 pasienter, reduseres dette til 11 med fortsatt behandling. Antall store blødninger øker fra 24 til 51/1000/år.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Moderat. Anbefalingen baseres på indirekte data der den relative effekten av behandling delvis er basert på studier på pasienter uten malign sykdom. Det er dessuten upresise estimater (vide konfidensintervall) for større blødninger.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Indikasjonen for videre behandling bør jevnlig revurderes i samråd med pasienten, basert på dennes preferanser og risiko for både blødning og trombose.

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

På tross av noe usikkerhet vedrørende faktisk risiko for residivtrombose hos pasienter med aktiv malign sykdom antas den være såpass høy at vi foreslår langtidsbehandling er anbefalt. Risiko for trombose må dog jevnlig vurderes opp mot risiko for større blødning.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Langtidsbehandling hos pasienter med ikke-metastasert kreft

Intervensjon: LMWH
Komparator: Warfarin

Sammendrag

Bibliografi: Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al; Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med. 2003;349(2):146-153.
Hull RD, Pineo GF, Brant RF, et al; LITE Trial Investigators. Self-managed long-term low-molecular-weight heparin therapy: the balance of benefits and harms. Am J Med. 2007;120(1):72-82.
Hull RD, Pineo GF, Brant R, et al. Home therapy of venous thrombosis with long-term LMWH versus usual care: patient satisfaction and post-thrombotic syndrome. Am J Med. 2009;122(8):762-769.
Lopaciuk S, Bielska-Falda H, Noszczyk W, et al. Low molecular weight heparin versus acenocoumarol in the secondary prophylaxis of deep vein thrombosis. Thromb Haemost. 1999;81(1):26-31.
López-Beret P, Orgaz A, Fontcuberta J, et al. Low molecular weight heparin versus oral anticoagulants in the long-term treatment of deep venous thrombosis. J Vasc Surg. 2001;33(1):77-90.
Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, Rigas JR, Lyons RM, Fareed J; ONCENOX Investigators. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. Clin Appl Thromb Hemost. 2006;12(4):389-396.
Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. Arch Intern Med. 2002;162(15):1729-1735.
Romera A, Cairols MA, Vila-Coll R, et al. A randomised open-label trial comparing long-term sub-cutaneous low-molecular-weight heparin compared with oral-anticoagulant therapy in the treatment of deep venous thrombosis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009;37(3):349-356.

Oppsummering av studiene: To av studiene inkluderte kun pasienter uten kreft, tre inkluderte kun pasienter med kreft og tre inkluderte begge deler. Det var separat rapportering for pasienter med og uten kreft i én av studiene.
Effektresultater angitt i evidensprofilen er begrenset til data basert på behandlingsregimer som brukte >50% av full behandlingsdose av LMWH.

Mortalitet: Én studie rapporterte ikke død.

Residivtrombose: Ingen av studiene var blindet. Risikoen for residivtrombose med peroral antikoagulasjon er for pasienter uten kreft basert på relativt nye, store RCTer på akuttbehandling av DVT. For pasienter med ikke-metastasert kreft er risikoestimatet basert på gjennomsnittlig antall hendelser i meta-analysen av de referanseførte studiene, mens for pasienter med disseminert kreft er risikoestimatet basert på data fra Prandoni et al (Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood. 2002;100(10):3484-3488).

Blødning: Studiene er ikke blindet. Risiko for blødning med peroral antikoagulasjon er basert på data fra Prandoni et al og Beyth et al (Long-term outcomes of deep-vein thrombosis. Arch Intern Med. 1995;155(10): 1031-1037) og justert for 6 mnd.

Livskvalitet: Hull et al rapporterte ingen signifikant forskjell i livskvalitet, men indikerte en mulig økt tilfredsstillelse med LMWH fremfor peroral antikoagulasjon. Spørreskjemaet som ble brukt etterspurte ikke direkte om en ev. belasting med daglige injeksjoner.

Posttrombotisk syndrom (PTS): De inkluderte studiene er ikke blindet og pasientene rapporterte selv symptomer etter kun 3 mnd. med behandling. Sammenhengen mellom plager ved 3 mnd og utvikling av PTS på lang sikt er usikker. Risiko med peroral antikoagulasjon forutsetter at alle pasienter bruker kompresjonsstrømper og er basert på data fra observasjonsstudier i en oversikt av Kahn et al (Relationship between deep venous thrombosis and the postthrombotic syndrome. Arch Intern Med. 2004;164(1):17-26.), justert for 2 år.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Warfarin LMWH	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet	Relativ risiko 0.96 (CI 95% 0.81 - 1.13) Basert på data fra 2,496 pasienter i 7 studier. Oppfølgingstid 6 mnd	**164** per 1000 **157** per 1000 Forskjell: **7 færre** per 1000 (CI 95% 31 færre - 21 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Residiv av DVT, lungeemboli	Relativ risiko 0.62 (CI 95% 0.46 - 0.84) Basert på data fra 2,727 pasienter i 8 studier. Oppfølgingstid 6 mnd	**80** per 1000 **50** per 1000 Forskjell: **30 færre** per 1000 (CI 95% 43 færre - 13 færre)	**Moderat** Risiko for systematiske feil	
Større blødning	Relativ risiko 0.81 (CI 95% 0.55 - 1.2) Basert på data fra 2,737 pasienter i 8 studier. Oppfølgingstid 6 mnd	**20** per 1000 **16** per 1000 Forskjell: **4 færre** per 1000 (CI 95% 9 færre - 4 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Posttrombotisk syndrom	Relativ risiko 0.85 (CI 95% 0.77 - 0.94) Basert på data fra 100 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2 år	**200** per 1000 **170** per 1000 Forskjell: **30 færre** per 1000 (CI 95% 46 færre - 12 færre)	**Lav** Risiko for systematiske feil og indirekte data	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[106] Lee AY et al; Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med. 2003;349(2):146-153.. Pubmed Tidsskrift

[107] Hull RD et al; LITE Trial Investigators. Self-managed long-term low-molecular- weight heparin therapy: the balance of benefits and harms. Am J Med. 2007;120(1):72-82.. Pubmed Tidsskrift

[108] Hull RD et al. Home therapy of venous thrombosis with long-term LMWH versus usual care: patient satisfaction and post-thrombotic syndrome. Am J Med. 2009;122(8):762-769. . Pubmed Tidsskrift

[109] Lopaciuk S et al. Low molecular weight heparin versus acenocoumarol in the secondary prophylaxis of deep vein thrombosis. Thromb Haemost. 1999;81(1):26-31. Pubmed

[110] López-Beret P et al. Low molecular weight heparin versus oral anticoagulants in the long-term treatment of deep venous thrombosis. J Vasc Surg. 2001;33(1):77-90.. Pubmed Tidsskrift

[111] Deitcher SR et al; ONCENOX Investigators. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. Clin Appl Thromb Hemost. 2006;12(4):389-396.. Pubmed Tidsskrift

[112] Meyer G et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. Arch Intern Med. 2002;162(15):1729-1735.. Pubmed Tidsskrift

[113] Romera A et al. A randomised open-label trial comparing long-term sub- cutaneous low-molecular-weight heparin compared with oral-anticoagulant therapy in the treatment of deep venous thrombosis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009;37(3):349-356.. Pubmed Tidsskrift

[114] Prandoni et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood. 2002;100(10):3484-3488.. Pubmed Tidsskrift

[115] Beyth et al. Long-term outcomes of deep-vein thrombosis. Arch Intern Med. 1995;155(10): 1031-1037. Pubmed Tidsskrift

[116] Kahn et al. Relationship between deep venous thrombosis and the postthrombotic syndrome. Arch Intern Med. 2004;164(1):17-26.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon:	Langtidsbehandling hos pasienter med metastasert kreft
Intervensjon:	LMWH
Komparator:	Warfarin

Sammendrag

Bibliografi: Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al; Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med. 2003;349(2):146-153.
Hull RD, Pineo GF, Brant RF, et al; LITE Trial Investigators. Self-managed long-term low-molecular-weight heparin therapy: the balance of benefits and harms. Am J Med. 2007;120(1):72-82.
Hull RD, Pineo GF, Brant R, et al. Home therapy of venous thrombosis with long-term LMWH versus usual care: patient satisfaction and post-thrombotic syndrome. Am J Med. 2009;122(8):762-769.
Lopaciuk S, Bielska-Falda H, Noszczyk W, et al. Low molecular weight heparin versus acenocoumarol in the secondary prophylaxis of deep vein thrombosis. Thromb Haemost. 1999;81(1):26-31.
López-Beret P, Orgaz A, Fontcuberta J, et al. Low molecular weight heparin versus oral anticoagulants in the long-term treatment of deep venous thrombosis. J Vasc Surg. 2001;33(1):77-90.
Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, Rigas JR, Lyons RM, Fareed J; ONCENOX Investigators. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. Clin Appl Thromb Hemost. 2006;12(4):389-396.
Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of

venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. Arch Intern Med. 2002;162(15):1729-1735. Romera A, Cairols MA, Vila-Coll R, et al. A randomised open-label trial comparing long-term sub-cutaneous low-molecular-weight heparin compared with oral-anticoagulant therapy in the treatment of deep venous thrombosis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009;37(3):349-356.

Oppsummering av studiene: To av studiene inkluderte kun pasienter uten kreft, tre inkluderte kun pasienter med kreft og tre inkluderte begge deler. Det var separat rapportering for pasienter med og uten kreft i én av studiene. Effektresultater angitt i evidensprofilen er begrenset til data basert på behandlingsregimer som brukte >50% av full behandlingsdose av LMWH.

Mortalitet: Én studie rapporterte ikke død.

Residivtrombose: Ingen av studiene var blindet. Risikoen for residivtrombose med peroral antikoagulasjon er for pasienter uten kreft basert på relativt nye, store RCTer på akuttbehandling av DVT. For pasienter med ikke-metastasert kreft er risikoestimatet basert på gjennomsnittlig antall hendelser i meta-analysen av de referanseførte studiene, mens for pasienter med disseminert kreft er risikoestimatet basert på data fra Prandoni et al (Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood. 2002;100(10):3484-3488).

Blødning: Studiene er ikke blindet. Risiko for blødning med peroral antikoagulasjon er basert på data fra Prandoni et al og Beyth et al (Long-term outcomes of deep-vein thrombosis. Arch Intern Med. 1995;155(10): 1031-1037) og justert for 6 mnd.

Livskvalitet: Hull et al rapporterte ingen signifikant forskjell i livskvalitet, men indikerte en mulig økt tilfredsstillelse med LMWH fremfor peroral antikoagulasjon. Spørreskjemaet som ble brukt etterspurte ikke direkte om en ev. belasting med daglige injeksjoner.

Posttrombotisk syndrom (PTS): De inkluderte studiene er ikke blindet og pasientene rapporterte selv symptomer etter kun 3 mnd. med behandling. Sammenhengen mellom plager ved 3 mnd og utvikling av PTS på lang sikt er usikker. Risiko med peroral antikoagulasjon forutsetter at alle pasienter bruker kompresjonsstrømper og er basert på data fra observasjonsstudier i en oversikt av Kahn et al (Relationship between deep venous thrombosis and the postthrombotic syndrome. Arch Intern Med. 2004;164(1):17-26.), justert for 2 år.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Warfarin LMWH	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet	Relativ risiko 0.96 (CI 95% 0.81 - 1.13) Basert på data fra 2,496 pasienter i 7 studier. Oppfølgingstid 6 mnd	**164** per 1000 **157** per 1000 Forskjell: **7 færre** per 1000 (CI 95% 31 færre - 21 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Residiv av DVT, lungeemboli	Relativ risiko 0.62 (CI 95% 0.46 - 0.84) Basert på data fra 2,727 pasienter i 8 studier. Oppfølgingstid 6 mnd	**200** per 1000 **124** per 1000 Forskjell: **76 færre** per 1000 (CI 95% 108 færre - 32 færre)	**Moderat** Risiko for systematiske feil	

Større blødning	Relativ risiko 0.81 (CI 95% 0.55 - 1.2) Basert på data fra 2,737 pasienter i 8 studier. Oppfølgingstid 6 mnd	**80** per 1000 **65** per 1000 Forskjell: **15 færre** per 1000 (CI 95% 36 færre - 15 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Posttrombotisk syndrom	Relativ risiko 0.85 (CI 95% 0.77 - 0.94) Basert på data fra 100 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2 år	**200** per 1000 **170** per 1000 Forskjell: **30 færre** per 1000 (CI 95% 46 færre - 12 færre)	**Lav** Risiko for systematiske feil og bruk av indirekte data	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[106] Lee AY et al; Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med. 2003;349(2):146-153.. Pubmed Tidsskrift

[107] Hull RD et al; LITE Trial Investigators. Self-managed long-term low-molecular- weight heparin therapy: the balance of benefits and harms. Am J Med. 2007;120(1):72-82.. Pubmed Tidsskrift

[108] Hull RD et al. Home therapy of venous thrombosis with long-term LMWH versus usual care: patient satisfaction and post-thrombotic syndrome. Am J Med. 2009;122(8):762-769. . Pubmed Tidsskrift

[109] Lopaciuk S et al. Low molecular weight heparin versus acenocoumarol in the secondary prophylaxis of deep vein thrombosis. Thromb Haemost. 1999;81(1):26-31. Pubmed

[110] López-Beret P et al. Low molecular weight heparin versus oral anticoagulants in the long-term treatment of deep venous thrombosis. J Vasc Surg. 2001;33(1):77-90.. Pubmed Tidsskrift

[111] Deitcher SR et al; ONCENOX Investigators. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. Clin Appl Thromb Hemost. 2006;12(4):389-396.. Pubmed Tidsskrift

[112] Meyer G et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. Arch Intern Med. 2002;162(15):1729-1735.. Pubmed Tidsskrift

[113] Romera A et al. A randomised open-label trial comparing long-term sub- cutaneous low-molecular-weight heparin compared with oral-anticoagulant therapy in the treatment of deep venous thrombosis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009;37(3):349-356.. Pubmed Tidsskrift

[114] Prandoni et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood. 2002;100(10):3484-3488.. Pubmed Tidsskrift

[115] Beyth et al. Long-term outcomes of deep-vein thrombosis. Arch Intern Med. 1995;155(10): 1031-1037. Pubmed Tidsskrift

[116] Kahn et al. Relationship between deep venous thrombosis and the postthrombotic syndrome. Arch Intern Med. 2004;164(1):17-26.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Annengangs spontan trombose med moderat-høy blødningsrisiko
Intervensjon: Forlenget antikoagulasjon
Komparator: Kortvarig antikoagulasjon

Sammendrag

Bibliografi: Palareti G, Cosmi B, Legnani C, et al; PROLONG Investigators. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. N Engl J Med. 2006;355(17): 1780-1789.
Schulman S, Granqvist S, Holmstrom M, et al; The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. N Engl J Med. 1997;336(6):393-398.
Kearon C, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. N Engl J Med. 1999;340(12):901-907.
Farraj RS. Anticoagulation period in idiopathic venous thromboembolism. How long is enough? Saudi Med J. 2004;25(7):848-851.

Studiene hadde ulik oppfølgingstid (10 mnd til 3 år) og lengde på kortvarig behandling med vitamin K antagonist (3-6 mnd).

Mortalitet: Det var få antall hendelser. To studier ble stoppet tidlig pga observert positiv effekt i intervensjongruppen.

Residivtrombose: Det antas at residivrisikoen etter det første året er ca halvparten av risikoen i løpet av det første året. Mortalitetsrisiko ved residivtrombose etter avsluttet behandling er anslått til 3.6% av Carrier et al.

Blødning: Årlig risiko for blødning er basert på data fra kontrollgruppene i de inkluderte studiene. Mortalitetsrisiko ved blødning under pågående initial antikoagulasjonsbehandling er anslått til 11.3% av Carrier et al.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Kortvarig antikoagulasjon	 Forlenget antikoagulasjon	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Residiv-trombose (1 år)	Relativ risiko 0.12 (CI 95% 0.09 - 0.38) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**150** per 1000	**18** per 1000 Forskjell: **132 færre** per 1000 (CI 95% 137 færre - 93 færre)	**Høy**	
Mortalitet	Relativ risiko 0.57 (CI 95% 0.31 - 1.03) Basert på data fra 1,184	**63**	**36**	**Moderat** Upresise estimater	

	pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	per 1000 per 1000 Forskjell: **27 færre** per 1000 (CI 95% 44 færre - 2 flere)		
Residiv-trombose (5 år)	Relativ risiko 0.12 (CI 95% 0.09 - 0.38) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**450** per 1000 **48** per 1000 Forskjell: **396 færre** per 1000 (CI 95% 409 færre - 279 færre)	**Høy**	
Større blødning ved moderat risiko (1 år)	Relativ risiko 2.63 (CI 95% 1.02 - 6.76) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**6** per 1000 **16** per 1000 Forskjell: **10 flere** per 1000 (CI 95% 1 flere - 29 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning ved høy risiko (1 år)	Relativ risiko 2.63 (CI 95% 1.02 - 6.76) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**24** per 1000 **63** per 1000 Forskjell: **39 flere** per 1000 (CI 95% 0 flere - 138 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning ved moderat risiko (5 år)	Relativ risiko 2.63 (CI 95% 1.02 - 6.76) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**30** per 1000 **78** per 1000 Forskjell: **48 flere** per 1000 (CI 95% 4 flere - 146 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning ved høy risiko (5 år)	Relativ risiko 2.63 (CI 95% 1.02 - 6.76) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**120** per 1000 **316** per 1000 Forskjell: **196 flere** per 1000 (CI 95% 2 flere - 692 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[290] Palareti G et al; PROLONG Investigators. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. N Engl J Med. 2006;355(17): 1780-1789.. Pubmed Tidsskrift

[291] Schulman S et al; The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. N Engl J Med. 1997;336(6):393-398.. Pubmed Tidsskrift

[292] Kearon C et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. N Engl J Med. 1999;340(12):901-907.. Pubmed Tidsskrift

[293] Farraj RS. Anticoagulation period in idiopathic venous thromboembolism. How long is enough? Saudi Med J. 2004;25(7):848-851.. Pubmed

7.6 - Trombolytisk eller mekanisk behandling av venøs tromboemboli

Akutt, proksimal DVT i underekstremitet

Svak Anbefaling

Vi foreslår antikoagulasjonsbehandling alene framfor kateterbasert trombolyse.
Vi foreslår at pasienter med affeksjon av bekkenvener og/eller v. cava og/eller med alvorlige symptomer som vedvarer etter oppstart av behandling, vurderes med tanke på kateterbasert trombolyse.

Praktisk Info

Listen under gir oversikt over faktorer som gir økt blødningsrisiko og kontraindikasjoner for systemisk og kateterbasert trombolyse:

Absolutte kontraindikasjoner:

- Strukturell intrakraniell sykdom
- Tidligere hjerneblødning
- Iskemisk slag siste 3 mnd
- Aktiv blødning
- Nylig hjerne- eller spinalkirurgi
- Nylig hodetraume med fraktur eller hjerneskade
- Blødningsdiastese

Relative kontraindikasjoner:

- Systolisk BT > 180 mm Hg eller diastolisk > 110 mm Hg
- Nylig blødning (ikke intrakraniell)
- Nylig kirurgi eller annen invasiv prosedyre
- Iskemisk slag for mer enn 3 mnd siden
- Antikoagulasjon
- Traumatisk hjertekompresjon
- Perikarditt eller perikardvæske
- Diabetes retinopati
- Graviditet
- Alder > 75 år
- Lav kroppsvekt, eks < 60 kg
- Kvinne

- Afrikansk opprinnelse

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Kateterbasert trombolyse vs standard behandling: Posttrombotisk syndrom (PTS) etter to år redusert fra 588 til 423 per 1000 pasienter. Klinisk relevant blødning i løpet av første uken økt fra 10 til 89 per 1000 pasienter. Ingen effekt på mortalitet.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Moderat. Basert på en randomisert studie med upresise estimater (vide konfidensintervall) for alle utfall.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

En nøye selektert gruppe pasienter, som vektlegger risiko for PTS mer enn risiko for blødninger, vil nok foretrekke kateterbasert trombolyse.

Ressursbruk og andre hensyn

Vesentlige problemer, eller potensielle problemer, men ikke undersøkt

Økt ressurskrav; krever innleggelse på sykehus med ekspertise som tilbyr denne behandlingen.

Begrunnelse

Det er foreløpig sparsomt med dokumentasjon på effekten av kateterbasert trombolyse, og det foreligger heller ikke en standardisert metode for å utføre kateterbasert trombolyse eller farmakomekanisk trombolyse (med mekanisk fragmentering av tromben). Det er gjennomført en randomisert studie i Norge med denne problemstillingen som eksplisitt har vurdert utvikling av PTS etter to år ved bruk av Villalta-skår. Denne viser som nevnt en reduksjon i antall tilfeller av PTS. I spesielle situasjoner, da spesielt pasienter med uttalte plager og lite komorbiditet, kan således trombolyse vurderes. For øvrige pasienter vil sannsynligvis konservativ behandling med orale antikoagulantia være et likeverdig alternativ.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Ileofemoral DVT
Intervensjon: Kateterbasert trombolyse
Komparator: Standard antikoagulasjon

Sammendrag

Bibliografi: Tone Enden, Ylva Haig, Nils-Einar Kløw, Carl-Erik Slagsvold, Leiv Sandvik, Waleed Ghanima, Geir Hafsahl, Pa?l Andre Holme, Lars Olaf Holmen, Anne Mette Njaastad, Gunnar Sandbæk, Per Morten Sandset, on behalf of the CaVenT Study Group. Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): a randomised controlled trial. Lancet 2012; 379: 31-38.

Risiko for systematiske feil: Pasientene var ikke blindet og endel av evalueringen var basert på subjektive plager. Vurdering av PTS ble heller ikke utført på morgenen, slik det er anbefalt i Villalta-skåren. Behandlere som utførte skåringen var ikke blindet for hvilket ben som var affisert av DVT.

Utgangsrisiko (risiko med standard antikoagulasjon): Risikoestimatet for ikke-fatal, tilbakevendende VT og for større blødning er basert på Douketis et al (referansenr. 108 i originalpublikasjonen). Risikoen for PTS er basert på funn i VETO-studien (Venous Thrombosis Outcomes, referansenr. 102 i originalpublikasjonen). Da 52% av pasientene i denne studien brukte kompresjonsstrømper, blir sannsynligvis risikoen for PTS undervurdert.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Standard antikoagulasjon	 Kateterbasert trombolyse	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
PTS (24 mnd) **Vurdert ved Villalta-skår**	Relativ risiko 0.72 (CI 95% 0.52 - 0.99) Basert på data fra 209 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2 år	**588** per 1000	**423** per 1000 Forskjell: **165 færre** per 1000 (CI 95% 282 færre - 6 færre)	**Moderat** Risiko for systematiske feil og upresise estimater	
Mortalitet	Relativ risiko 0.43 (CI 95% 0.08 - 2.16) Basert på data fra 209 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2 år	**39** per 1000	**17** per 1000 Forskjell: **22 færre** per 1000 (CI 95% 36 færre - 45 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning	Relativ risiko 7.48 (CI 95% 0.39 - 143) Basert på data fra 209 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2 år	**29** per 1000	**217** per 1000 Forskjell: **188 flere** per 1000 (CI 95% 18 færre - 4,118 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[303] T Enden et al, on behalf of the CaVenT Study Group. Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): a randomised controlled trial. Lancet 2012; 379: 31-38. . Pubmed Tidsskrift

[304] Kahn SR et al. Determinants and time course of the postthrombotic syndrome after acute deep venous thrombosis. Ann Intern Med. 2008;149(10):698-707.. Pubmed Tidsskrift

[305] Douketis JD et al. Clinical risk factors and timing of recurrent venous thromboembolism during the initial 3 months of anticoagulant therapy. Arch Intern Med. 2000;160(22): 3431-3436.. Pubmed Tidsskrift

Systemisk trombolyse ved venøs trombose i underekstremitet

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler behandling med antikoagulasjon alene framfor systemisk trombolyse.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Systemisk trombolyse vs ingen systemisk trombolyse: Det er ikke vist sikker effekt på verken mortalitet, residivtrombose eller utvikling av posttrombotisk syndrom. Tendens til økt antall store blødninger: fra 29 til 53 pr 1000 pasienter.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Lav. Basert på en metaanalyse som viste upresise estimater (vide konfidensintervall) for alle målte utfall. Intervensjon (type, dose etc) varierte mellom de ulike studiene.

Verdier og preferanser

-

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Det er relativt lite dokumentasjon på effekten av systemisk trombolyse ved proksimal DVT og ingen randomiserte studier som har vurdert kateterbasert mot systemisk trombolyse. En retrospektiv studie tyder dog på at kateterbasert behandling gir bedre resultater. For de aller fleste pasienter vil det være tilstrekkelig med standard behandling med antikoagulantia, der hvor trombolyse er aktuelt bør det gjøres kateterbasert trombolyse.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: DVT i underekstremitet
Intervensjon: Systemisk trombolyse
Komparator: Standard antikoagulasjon

Sammendrag

Bibliografi: Watson LI, Armon MP. Thrombolysis for acute deep vein thrombosis. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(4): CD002783.

Det var svært variabel oppfølgingstid i studiene; for mortalitet fra 1-72 mnd, for tromboemboli og blødning 1-30 dager, for posttrombotisk syndrom (PTS) 1-6 år.
Schulman et al inkl. pasienter med leggvenetrombose.
Valg av intervensjon (type trombolytisk agens, dose, lengde, samtidig annen medikamentell behandling) varierte mellom studiene.

Risiko for residivtrombose og større blødning med standard antikoagulasjon er basert på data fra Douketis et al.

Blødning: 4% av alle større blødninger var intrakranielle.

PTS: Det ble ikke benyttet et validert standarverktøy for å vurdere forekomst av PTS. Utgangsrisiko er basert på data fra VETO-studien. Ved å gjøre dette underestimeres sannsynligvis den reelle risikoen for PTS da 52% av pasientene i VETO brukte kompresjonsstrømper.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Standard antikoagulasjon	 Systemisk trombolyse	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet	Relativ risiko 0.86 (CI 95% 0.27 - 2.68) Basert på data fra 688 pasienter i 5 studier. Oppfølgingstid 3 mnd	**21** per 1000	**18** per 1000 Forskjell: **3 færre** per 1000 (CI 95% 16 færre - 36 flere)	**Lav** Upresise estimater	
PTS	Relativ risiko 0.71 (CI 95% 0.49 - 1.04) Basert på data fra 678 pasienter i 2 studier. Oppfølgingstid 2 år	**588** per 1000	**417** per 1000 Forskjell: **171 færre** per 1000 (CI 95% 300 færre - 75 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og upresise estimater	
Større blødning (6 dager)	Relativ risiko 1.84 (CI 95% 0.94 - 3.59) Basert på data fra 688 pasienter i 10 studier. Oppfølgingstid 3 mnd	**29** per 1000	**53** per 1000 Forskjell: **24 flere** per 1000 (CI 95% 2 færre - 75 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Residiv-trombose	Relativ risiko 1.28 (CI 95% 0.25 - 6.68) Basert på data fra 687 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 3 mnd	**48** per 1000 **61** per 1000 Forskjell: **13 flere** per 1000 (CI 95% 36 færre - 273 flere)	**Lav** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[306] Watson LI et al. Thrombolysis for acute deep vein thrombosis. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(4): CD002783.. Pubmed Tidsskrift

Systemisk trombolyse ved lungeemboli uten sirkulatorisk påvirkning

Sterk Anbefaling

Vi fraråder systemisk trombolyse til de fleste pasienter med akutt lungeemboli uten hypotensjon (systolisk BT >90 mm Hg).

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Trombolyse vs antikoagulantia per 1000 pasienter (oppfølging 10-30 dager): Ingen sikker effekt på mortalitet eller residiverende lungeemboli. Økt antall større blødninger; i beste fall fra 1 til 2/1000, i verste fall fra 62 til 101/1000.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Lav. Basert på en metaanalyse der det var både upresise estimater (vide konfidensintervall) for alle utfall, risiko for systematiske feil i enkelte av de inkluderte studiene og tegn til publiseringsskjevhet.

Verdier og preferanser

Ingen betydelig variasjon forventet

Gitt usikker effekt av trombolyse og klart økt risiko for alvorlige bivirkninger antas de færreste pasienter ønske trombolytisk behandling når dette ikke er på vital indikasjon.

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Det er enn så lenge uavklart om raskere tilbakegang av lungeemboli med trombolyse veier opp for et økt antall større blødninger. Det er dessuten stor variasjon i pasientgruppen hva gjelder prognose og mortalitet og det foreligger ingen validert risikoskår for å skille mellom disse. Det anbefales i lys av dette at stabile pasienter ikke gis trombolytisk behandling.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Akutt lungeemboli, lav risiko
Intervensjon: Systemisk trombolyse
Komparator: Standard antikoagulasjon

Sammendrag

Bibliografi: Dong B, Jirong Y, Wang Q, Wu T. Thrombolytic treatment for pulmonary embolism. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(2);CD004437
Becattini C, Agnelli G, Salvi A, et al; TIPES Study Group. Bolus tenecteplase for right ventricle dysfunction in hemodynamically stable patients with pulmonary embolism. Thromb Res. 2010;125(3):e82-e86.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Standard antikoagulasjon	 Systemisk trombolyse	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet	Relativ risiko 0.7 (CI 95% 0.37 - 1.31) Basert på data fra 847 pasienter i 12 studier. Oppfølgingstid 30 dager	**11** per 1000	**8** per 1000 Forskjell: **3 færre** per 1000 (CI 95% 7 færre - 3 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og upresise estimater	
Residiv	Relativ risiko 0.7 (CI 95% 0.4 - 1.21) Basert på data fra 801 pasienter i 9 studier. Oppfølgingstid 30 dager	**57** per 1000	**40** per 1000 Forskjell: **17 færre** per 1000 (CI 95% 34 færre - 12 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og upresise estimater	
Større blødning ved lav risiko	Relativ risiko 1.63 (CI 95% 1 - 2.68) Basert på data fra 847 pasienter i 12 studier. Oppfølgingstid 10 dager	**1** per 1000	**2** per 1000 Forskjell: **1 flere** per 1000 (CI 95% 0 færre - 2 flere)	**Moderat** Risiko for systematiske feil og upresise estimater	
Større blødning ved høy risiko	Relativ risiko 1.63 (CI 95% 1 - 2.68) Basert på data fra 847 pasienter i 12 studier. Oppfølgingstid 10 dager	**62** per 1000	**101** per 1000 Forskjell: **39 flere** per 1000	**Moderat** Risiko for systematiske feil og upresise estimater	

		(CI 95% 0 færre - 104 flere)		

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[307] Dong B et al. Thrombolytic treatment for pulmonary embolism. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(2);CD004437. Pubmed Tidsskrift

[308] Becattini C et al; TIPES Study Group. Bolus tenecteplase for right ventricle dysfunction in hemodynamically stable patients with pulmonary embolism. Thromb Res. 2010;125(3):e82-e86.. Pubmed Tidsskrift

Systemisk trombolyse ved lungeemboli med hypotensjon

Svak Anbefaling

Ved akutt lungeemboli som er forbundet med hypotensjon (BT <90 mm Hg) foreslår vi systemisk trombolyse til pasienter uten høy blødningsrisiko.
Til selekterte pasienter uten hypotensjon, men med sentrale lungeembolier, lav blødningsrisiko og med tegn til klinisk forverring, foreslår vi at det vurderes systemisk trombolyse.

Praktisk Info

Kliniske tegn på ustabil pasient der trombolyse bør vurderes:
Fall i systolisk blodtrykk, takykardi, halsvenestuvning, hypoxi, tegn til redusert vevsperfusjon, manglende bedring på konservativ behandling.
Iv UFH i fulldose bør gis før trombolyse. Det er ikke utført noen direkte sammenligning mellom å ta pause eller kontinuere UFH under trombolytisk behandling, og begge alternativer kan således vurderes.

Risikofaktorer for blødning og kontraindikasjoner for trombolyse:
Absolutte kontraindikasjoner:

- Strukturell intrakraniell sykdom
- Tidligere intracerebral bldning
- Iskemisk slag < 3 mnd
- Pågående blødning
- Nylig hjerne- eller spinal kirurgi
- Nylig hodetraume med fraktur eller hjerneskade
- Blødningsdiatese

Relative kontraindikasjoner:

- Systolisk BT > 180 mm Hg eller diastolisk BT > 110 mm Hg
- Nylig ekstrakraniell blødning
- Nylig kirurgi eller annen invasiv prosedyre

- Iskemisk slag for mer enn 3 mnd siden
- Antikoagulasjon (eks warfarin)
- Hjertekompresjon
- Perikarditt eller perikardvæske
- Diabetes retinopati
- Graviditet
- Alder > 75 år
- Lav kroppsvekt (eks < 60 kg)
- Kvinne
- Afrikansk opprinnelse

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Trombolyse vs antikoagulantia per 1000 pasienter (oppfølging 10-30 dager): Ingen sikker effekt på mortalitet eller residiverende lungeemboli. Økt antall større blødninger; i beste fall fra 1 til 2/1000, i verste fall fra 62 til 101/1000.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Lav. Basert på en metaanalyse der det var både upresise estimater (vide konfidensintervall) for alle utfall, risiko for systematiske feil i enkelte av de inkluderte studiene og tegn til publiseringsskjevhet.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Hos de aller dårligste pasientene, med høyest mortalitet, anses selv en beskjeden reduksjon i død å oppveie for økt blødningstendens. Tatt i betraktning denne gevinsten antas flertallet pasienter ønske behandling.

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Det er enn så lenge uavklart om raskere tilbakegang av lungeemboli med trombolyse veier opp for et økt antall større blødninger. Det er dessuten stor variasjon i pasientgruppen hva gjelder prognose og mortalitet, og det foreligger ingen validert risikoskår for å skille mellom disse. Det finnes derimot dokumentasjon av lav kvalitet som tyder på at trombolyse reduserer død og residiverende lungeemboli hos de dårligste pasientene. Det anbefales i lys av dette at ustabile pasienter gis trombolytisk behandling på vital indikasjon.

Problemstilling/ PICO

Populasjon:	Akutt lungeemboli, høy risiko
Intervensjon:	Systemisk trombolyse
Komparator:	Standard antikoagulasjon

Sammendrag

Bibliografi: Dong B, Jirong Y, Wang Q, Wu T. Thrombolytic treatment for pulmonary embolism. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(2);CD004437

Becattini C, Agnelli G, Salvi A, et al; TIPES Study Group. Bolus tenecteplase for right ventricle dysfunction in hemodynamically stable patients with pulmonary embolism. Thromb Res. 2010;125(3):e82-e86.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Standard antikoagulasjon	 Systemisk trombolyse	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Større blødning ved lav risiko	Relativ risiko 1.63 (CI 95% 1 - 2.68) Basert på data fra 847 pasienter i 12 studier. Oppfølgingstid 10 dager	**1** per 1000	**2** per 1000 Forskjell: **1 flere** per 1000 (CI 95% 0 færre - 2 flere)	**Moderat** Risiko for systematiske feil og upresise estimater	
Større blødning ved høy risiko	Relativ risiko 1.63 (CI 95% 1 - 2.68) Basert på data fra 847 pasienter i 12 studier. Oppfølgingstid 10 dager	**62** per 1000	**101** per 1000 Forskjell: **39 flere** per 1000 (CI 95% 0 færre - 104 flere)	**Moderat** Risiko for systematiske feil og upresise estimater	
Mortalitet	Relativ risiko 0.7 (CI 95% 0.37 - 1.31) Basert på data fra 847 pasienter i 12 studier. Oppfølgingstid 30 dager	**89** per 1000	**62** per 1000 Forskjell: **27 færre** per 1000 (CI 95% 56 færre - 28 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og upresise estimater	
Residiv	Relativ risiko 0.7 (CI 95% 0.4 - 1.21) Basert på data fra 801 pasienter i 9 studier. Oppfølgingstid 30 dager	**57** per 1000	**40** per 1000 Forskjell: **17 færre** per 1000 (CI 95% 34 færre - 12 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[307] Dong B et al. Thrombolytic treatment for pulmonary embolism. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(2);CD004437. Pubmed Tidsskrift

[308] Becattini C et al; TIPES Study Group. Bolus tenecteplase for right ventricle dysfunction in hemodynamically stable patients with pulmonary embolism. Thromb Res. 2010;125(3):e82-e86.. Pubmed Tidsskrift

Svak Anbefaling

Til pasienter med akutt lungeemboli som behandles med trombolyse, foreslår vi kort infusjonstid (mindre eller lik 2 timers infusjon) framfor lengre infusjonstider. Når trombolyse gis til pasienter med akutt lungeemboli, foreslår vi administrering via perifer vene framfor gjennom lungearteriekateter.

Praktisk Info

Hos pasienter med truende eller faktisk hjertestans kan det gis bolusbehandling med 50 mg rt-PA/15 min. I øvrige tilfeller er 100 mg rt-PA/2 timer den behandlingen som er mest brukt og evaluert. Iv UFH i fulldose bør gis før trombolyse. Det er ikke utført noen direkte sammenligning mellom å ta pause eller kontinuere UFH under trombolytisk behandling, og begge alternativer kan således vurderes.

Risikofaktorer for blødning og kontraindikasjoner for trombolyse:
Absolutte kontraindikasjoner:

- Strukturell intrakraniell sykdom
- Tidligere intracerebral blødning
- Iskemisk slag < 3 mnd
- Pågående blødning
- Nylig hjerne- eller spinal kirurgi
- Nylig hodetraume med fraktur eller hjerneskade
- Blødningsdiatese

Relative kontraindikasjoner:

- Systolisk BT > 180 mm Hg eller diastolisk BT > 110 mm Hg
- Nylig ekstrakraniell blødning
- Nylig kirurgi eller annen invasiv prosedyre
- Iskemisk slag for mer enn 3 mnd siden
- Antikoagulasjon (eks warfarin)
- Hjertekompresjon
- Perikarditt eller perikardvæske
- Diabetes retinopati
- Graviditet
- Alder > 75 år
- Lav kroppsvekt (eks < 60 kg)
- Kvinne
- Afrikansk opprinnelse

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Kortere infusjonstid fører til færre blødninger og raskere lyse av tromben. Administrering i en pulmonalarterie vs perifer vene gir ikke bedret trombolytisk resultat, men er forbundet med flere blødninger fra innstikkstedet.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Lav. Basert på totalt 12 randomiserte studier der det er svært upresise estimater, risiko for systematiske feil og publiseringsskjevhet.

Verdier og preferanser

-

Ressursbruk og andre hensyn

-

Kateterbasert embolektomi

Svak Anbefaling

Ved akutt lungeemboli forbundet med hypotensjon hvor det foreligger a) kontraindikasjoner til trombolyse, b) mislykket trombolyse eller c) sjokk som må antas å forårsake død før ev. trombolyse vil ha effekt (d.v.s. i løpet av få timer), foreslår vi kateterassistert trombefjerning hvis nødvendig ekspertise og ressurser er tilgjengelig.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Ingen effektestimater finnes.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Lav. Ingen randomiserte studier finnes. De fleste observasjonsstudier er retrospektive og har inkludert færre enn 30 pasienter.

Verdier og preferanser

-

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Kateterassistert trombefjerning vil kun være et alternativ under de forbeholdene som er nevnt i anbefalingen. Behandlingen tilbys ikke ved alle sykehus, og transporttid må da tas med i betraktningen. Spesifikt valg av teknikk er opp til lokal ekspertise da det ikke foreligger studier som har vurdert de ulike teknikkene mot hverandre.

Kirurgisk embolektomi

Svak Anbefaling

Ved akutt lungeemboli forbundet med hypotensjon hvor det foreligger a) kontraindikasjoner til trombolyse, b) mislykket trombolyse eller kateterbasert embolektomi, eller c) sjokk som må antas å forårsake død før ev. trombolyse vil ha effekt (d.v.s. i løpet av få timer), foreslår vi kirurgisk embolektomi hvis nødvendig kirurgisk ekspertise og ressurser er tilgjengelig.

Praktisk Info

Denne prosedyren kan egne seg for pasienter med annen samtidig operativ indikasjon.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Det finnes ingen effektestimater.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Lav. Det finnes ingen randomiserte studier eller prospektive observasjonsstudier.

Verdier og preferanser

-

Ressursbruk og andre hensyn

-

7.6.1 - Vena cava filter

Sterk Anbefaling

Vi fraråder vena cava filter hos pasienter som får antikoagulasjonsbehandling.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Vena cava filter vs intet filter hos pasienter under behandling med antikoagulantia: lungeemboli (LE) reduseres fra 151 til 62/1000 pasienter, oppfølging over 8 år. Ingen sikker effekt er sett på mortalitet, PTS eller blødninger. Det er vist en tendens til økt antall residiverende DVT og således ses det ingen effekt på det sammensatte utfallet residiverende tromboembolisme (DVT + LE).

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Moderat. Basert på en randomisert studie med upresise estimater for alle utfall.

Verdier og preferanser

-

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

En randomisert studie har vurdert tillegg av vena cava filter hos pasienter som får konvensjonell antikoagulasjon. Det er vist at filter resulterer i færre emboliseringer, men sannsynligvis på bekostning av økt antall DVT?er. Av denne grunn anbefales ikke tillegg av vena cava filter hos pasienter som tolererer antikoagulasjon. Derimot foreligger det usikkerhet rundt nytten av vena cava filter hos en selektert gruppe pasienter med LE og sirkulatorisk ustabilitet. I International Cooperative Pulmonary Embolism Registry viste bruk av vena cava filter en reduksjon i tidlig residiv av LE og død. Hos denne gruppen kan det derfor vurderes bruk av filter på tross av pågende antikoagulasjon.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Proksimal DVT i underekstremitet på antikoagulasjonsbehandling
Intervensjon: Vena cava filter
Komparator: Ingen filter

Sammendrag

Bibliografi: Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. N Engl J Med. 1998;338(7):409-415.
PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. Circulation. 2005;112(3):416-422.

Pasientene fikk initialbehandling med LMWH eller UFH etterfulgt av peroral antikoagulasjon i minst 3 mnd.
Fire ulike filtre ble brukt: Vena Tech LGM (B. Braun Melsugen AG), titanium Greenfield (Boston Scientific Corporation), Cardial (C.R. Bard, Inc) og Bird's Nest (Cook Group Incorporated).

Posttrombotisk syndrom: Det ble ikke brukt et standardisert verktøy for å måle PTS.

Komplikasjoner: I PREPIC-studien ble det ikke rapportert noen komplikasjoner direkte relatert til filteret. Mismetti et al (prospektiv studie) rapporterte en komplikasjonsinsidens på 3.2% (ekskludert sårhematom og "filter tilting") blant 220 pasienter som fikk et ikke-permanent filter. Athanasoulis et al (retrospektiv studie) rapporterte en insidens på 0.3% for større komplikasjoner blant 1731 pasienter.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen filter / Vena cava filter	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet	Relativ risiko 0.95 (CI 95% 0.78 - 1.16) Basert på data fra 400 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 8 år	**515** per 1000 / **89** per 1000 Forskjell: **26 færre** per 1000 (CI 95% 113 færre - 82 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Lungeemboli	Relativ risiko 0.41 (CI 95% 0.2 - 0.86) Basert på data fra 304	**151** per 1000 / **62** per 1000	**Moderat** Upresise estimater	

	pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 8 år	Forskjell: **89 færre** per 1000 (CI 95% 121 færre - 21 færre)		
Residiv DVT	Relativ risiko 1.3 (CI 95% 0.93 - 1.82) Basert på data fra 310 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 8 år	**273** per 1000 **355** per 1000 Forskjell: **82 flere** per 1000 (CI 95% 19 færre - 224 færre)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning	Relativ risiko 0.83 (CI 95% 0.52 - 1.34) Basert på data fra 337 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 8 år	**185** per 1000 **154** per 1000 Forskjell: **31 færre** per 1000 (CI 95% 89 færre - 63 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
PTS	Relativ risiko 0.87 (CI 95% 0.66 - 1.13) Basert på data fra 379 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2 år	**699** per 1000 **608** per 1000 Forskjell: **91 færre** per 1000 (CI 95% 238 færre - 91 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[3] Decousus H et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Pre?vention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. N Engl J Med. 1998;338(7):409-415.. Pubmed Tidsskrift

[4] PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. Circulation. 2005;112(3):416-422.. Pubmed Tidsskrift

Sterk Anbefaling

Hos pasienter med akutt tromboembolisme (DVT eller lungeemboli (LE)) hvor det er kontraindisert med antikoagulasjon, anbefaler vi innsetting av vena cava filter.

Praktisk Info

Bruk av vena cavafilter vurderes hos pasienter som av ulike grunner ikke kan bruke antikoagulasjon. Pasienten bør følges jevnlig for revurdering av mulighet for å starte antikoagulasjon, med ev. etterfølgende fjerning av filter ved endt behandling. For pasienter med

primært presenterende lungeemboli, kortvarig kontraindikasjon for antikoagulasjon og ingen påvist proksimal DVT på UL, kan det vurderes å avvente innsetting av vena cavafilter.

Ved forventet midlertidig kontraindikasjon til antikoagulasjon er et alternativ å sette inn et temporært filter og fjerne dette når standard antikoagulasjonsbehandling kan gjenopptas. Det må dog has i mente at ikke-permanente filtre som ikke fjernes kan ha høyere komplikasjonsrate på sikt enn permanente filtre. Ved ev. senere oppstart av antikoagulasjon foreslås det at pasienten behandles på sedvanlig vis, dvs. med samme medikasjon og tidslengde som pasienter uten filter. Vena cavafilter anses ikke i seg selv å være indikasjon for forlenget medikamentell behandling.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Den relative effekten av filterbehandling antas være lik for pasienter med og uten antikoagulasjon. Dog vil utgangsrisikoen for venøs tromboemboli hos ikke-antikoagulerte pasienter være høyere, slik at filterbehandling vil redusere et høyere absolutt antall lungeembolier.
Ulempe: En systematisk oversikt over 89 retrospektive "case series" indikerte at opptil 10% av pasientene utviklet tromber i tilknytning til filteret.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Moderat. Basert på indirekte data (randomisert studie på pasienter behandlet med antikoagulasjon) med upresise estimater for alle utfall. I tillegg er det lagt til grunn en rekke mindre observasjonsstudier.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Ved kontraindikasjon til standard antikoagulasjonsbehandling antas nesten alle pasienter akseptere innsetting av filter da dette vil redusere antall tilfeller av lungeemboli.

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Problemstilling/ PICO

Populasjon:	Proksimal DVT i underekstremitet på antikoagulasjonsbehandling
Intervensjon:	Vena cava filter
Komparator:	Ingen filter

Sammendrag

Bibliografi: Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. N Engl J Med. 1998;338(7):409-415.
PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. Circulation. 2005;112(3):416-422.

Pasientene fikk initialbehandling med LMWH eller UFH etterfulgt av peroral antikoagulasjon i minst 3 mnd.
Fire ulike filtre ble brukt: Vena Tech LGM (B. Braun Melsugen AG), titanium Greenfield (Boston Scientific Corporation), Cardial (C.R. Bard, Inc) og Bird's Nest (Cook Group Incorporated).

Posttrombotisk syndrom: Det ble ikke brukt et standardisert verktøy for å måle PTS.

Komplikasjoner: I PREPIC-studien ble det ikke rapportert noen komplikasjoner direkte relatert til filteret. Mismetti et al (prospektiv studie) rapporterte en komplikasjonsinsidens på 3.2% (ekskludert sårhematom og "filter tilting") blant 220 pasienter som fikk et ikke-permanent filter. Athanasoulis et al (retrospektiv studie) rapporterte en insidens på 0.3% for større komplikasjoner blant 1731 pasienter.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen filter — Vena cava filter	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet	Relativ risiko 0.95 (CI 95% 0.78 - 1.16) Basert på data fra 400 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 8 år	**515** per 1000 — **89** per 1000 Forskjell: **26 færre** per 1000 (CI 95% 113 færre - 82 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Lungeemboli	Relativ risiko 0.41 (CI 95% 0.2 - 0.86) Basert på data fra 304 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 8 år	**151** per 1000 — **62** per 1000 Forskjell: **89 færre** per 1000 (CI 95% 121 færre - 21 færre)	**Moderat** Upresise estimater	
Residiv DVT	Relativ risiko 1.3 (CI 95% 0.93 - 1.82) Basert på data fra 310 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 8 år	**273** per 1000 — **355** per 1000 Forskjell: **82 flere** per 1000 (CI 95% 19 færre - 224 færre)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning	Relativ risiko 0.83 (CI 95% 0.52 - 1.34) Basert på data fra 337 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 8 år	**185** per 1000 — **154** per 1000 Forskjell: **31 færre** per 1000 (CI 95% 89 færre - 63 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
PTS	Relativ risiko 0.87 (CI 95% 0.66 - 1.13) Basert på data fra 379	**699** — **608**	**Lav**	

	pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2 år	per 1000 per 1000 Forskjell: **91 færre** per 1000 (CI 95% 238 færre - 91 flere)	Risiko for systematiske feil og upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[3] Decousus H et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Pre?vention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. N Engl J Med. 1998;338(7):409-415.. Pubmed Tidsskrift

[4] PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. Circulation. 2005;112(3):416-422.. Pubmed Tidsskrift

Svak Anbefaling

Til pasienter med akutt tromboembolisme (DVT eller LE) som har fått vena cava filter fordi de ikke kunne antikoaguleres, foreslår vi at man starter opp antikoagulasjon hvis blødningsrisikoen avtar.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Per 1000 pasienter fulgt i 8 år: Vena cava filter vs ingen filter hos pasienter som har fått minst 3 måneders behandling med antikoagulantia: lungeemboli (LE) reduseres fra 151 til 62. Ingen sikker effekt er sett på mortalitet, posttrombotisk syndrom (PTS) eller blødninger. Det er vist en tendens til økt antall residiverende DVT og således ses det ingen effekt på det sammensatte utfallet residiverende tromboembolisme (DVT + LE).

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Moderat. Basert på en randomisert studie med upresise estimater for alle utfall.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Da filter kun reduserer antall tilfeller av LE, men samtidig sannsynligvis gir flere residiv-DVT'er, antar man at flertallet av pasienter ville ønske å starte antikoagulasjonsbehandling når blødningsrisikoen er akseptabel.

Ressursbruk og andre hensyn

-

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Proksimal DVT i underekstremitet på antikoagulasjonsbehandling
Intervensjon: Vena cava filter
Komparator: Ingen filter

Sammendrag

Bibliografi: Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. N Engl J Med. 1998;338(7):409-415.
PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. Circulation. 2005;112(3):416-422.

Pasientene fikk initialbehandling med LMWH eller UFH etterfulgt av peroral antikoagulasjon i minst 3 mnd.
Fire ulike filtre ble brukt: Vena Tech LGM (B. Braun Melsugen AG), titanium Greenfield (Boston Scientific Corporation), Cardial (C.R. Bard, Inc) og Bird's Nest (Cook Group Incorporated).

Posttrombotisk syndrom: Det ble ikke brukt et standardisert verktøy for å måle PTS.

Komplikasjoner: I PREPIC-studien ble det ikke rapportert noen komplikasjoner direkte relatert til filteret. Mismetti et al (prospektiv studie) rapporterte en komplikasjonsinsidens på 3.2% (ekskludert sårhematom og "filter tilting") blant 220 pasienter som fikk et ikke-permanent filter. Athanasoulis et al (retrospektiv studie) rapporterte en insidens på 0.3% for større komplikasjoner blant 1731 pasienter.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen filter — Vena cava filter	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet	Relativ risiko 0.95 (CI 95% 0.78 - 1.16) Basert på data fra 400 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 8 år	**515** per 1000 — **89** per 1000 Forskjell: **26 færre** per 1000 (CI 95% 113 færre - 82 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Lungeemboli	Relativ risiko 0.41 (CI 95% 0.2 - 0.86) Basert på data fra 304 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 8 år	**151** per 1000 — **62** per 1000 Forskjell: **89 færre** per 1000 (CI 95% 121 færre - 21 færre)	**Moderat** Upresise estimater	
Residiv DVT	Relativ risiko 1.3 (CI 95% 0.93 - 1.82) Basert på data fra 310	**273** per 1000 — **355** per 1000	**Moderat** Upresise estimater	

	pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 8 år	Forskjell: **82 flere** per 1000 (CI 95% 19 færre - 224 færre)		
Større blødning	Relativ risiko 0.83 (CI 95% 0.52 - 1.34) Basert på data fra 337 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 8 år	**185** per 1000 **154** per 1000 Forskjell: **31 færre** per 1000 (CI 95% 89 færre - 63 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
PTS	Relativ risiko 0.87 (CI 95% 0.66 - 1.13) Basert på data fra 379 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2 år	**699** per 1000 **608** per 1000 Forskjell: **91 færre** per 1000 (CI 95% 238 færre - 91 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og upresise estimater	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[3] Decousus H et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Pre?vention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. N Engl J Med. 1998;338(7):409-415.. Pubmed Tidsskrift

[4] PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. Circulation. 2005;112(3):416-422.. Pubmed Tidsskrift

7.7 - Posttrombotisk syndrom etter DVT og pulmonal hypertensjon etter lungeemboli

Posttrombotisk syndrom

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler at man forsøker kompresjonsstrømpe klasse II (30-40 mm Hg) hos pasienter som har utviklet posttrombotisk syndrom. Hos de fleste vil knestrømper være et like godt alternativ som strømpe opp på låret, ev. kan man forsøke lårstrømpe hvis pasienten er mye plaget med spreng og hevelse i låret.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper	Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Det er ikke vist noen sikker effekt på symptomer ved bruk av kompresjonsstrømper sammenlignet med ingen strømper.

Kvalitet på dokumentasjonen Lav

Lav. Basert på to mindre randomiserte studier med upresise estimater for symptomlindring og mulighet for systematiske feil.

Verdier og preferanser Ingen betydelig variasjon forventet

Gitt lite bivirkninger (hudkomplikasjoner) antas nesten alle pasienter være villige til å prøve kompresjonsstrømper for en gitt tidsperiode for å se om dette kan gi symptomlette på spesielt hevelse og tyngdefølelse. Kompresjonsstrømper skal ikke brukes ved moderat-alvorlig perifer arteriell okklusjon i underekstremiteter.

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Det foreligger svært lite dokumentasjon på nytteverdi av kompresjonsstrømper ved utviklet PTS. Dog tilsier klinisk erfaring symptomlindrende effekt av kompresjonsstrømper. Da det i tillegg er lite bivirkninger forbundet med bruk av strømper anses det foreligge god grunn for å gi dette et behandlingsforsøk, med seponering hvis det ikke har effekt.

Problemstilling/ PICO

Populasjon:	Posttrombotisk syndrom
Intervensjon:	Kompresjonsstrømper
Komparator:	Ingen kompresjonsstrømper

Sammendrag

Bibliografi: Ginsberg JS, Hirsh J, Julian J, et al. Prevention and treatment of postphlebitic syndrome: results of a 3-part study. Arch Intern Med. 2001;161(17):2105-2109.
Frulla M, Marchiori A, Sartor D, et al. Elastic stockings, hydroxyethylrutosides or both for the treatment of post-thrombotic syndrome. Thromb Haemost. 2005;93(1): 183-185.
CLOTS1 = Clots in Legs or Stocking After Stroke.

Ginsberg et al benyttet kompresjonsstrømper på 30-40 mm Hg i kne- eller lårhøyde, avhengig av symptomer og rapporterte behandlingssvikt.
Frulla et al benyttet knehøye kompresjonsstrømper på 30-40 mm Hg og rapporterte etter Villalta-skalaen.

Kvalitet på dokumentasjonen: I Ginsberg et al var det uklart hvilken allokeringsprosedyre som ble brukt, om det var gjennomført en intention-to-treat analyse og hvor mange pasienter som ikke ble fulgt studietiden ut. I Frulla et al var det manglende skjult allokering og pasientene var ikke blindet.
Det var dessuten få antall hendelser.

Komplikasjoner: Indirekte evidens fra CLOTS-studien (kompresjonsstrømper vs ingen strømper hos slagpasienter) tyder på at strømper gir en 4-ganger økt risiko for hudkomplikasjoner.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen kompresjonsstrømper	 Kompresjonsstrømper	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Symptomatisk bedring	Relativ risiko 0.96 (CI 95% 0.7 - 1.31) Basert på data fra 115 pasienter i 2 studier. Oppfølgingstid 12-26 mnd	**579** per 1000	**556** per 1000 Forskjell: **23 færre** per 1000 (CI 95% 174 færre - 179 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og upresise estimater	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen					

Referanser

[323] Ginsberg JS et al. Prevention and treatment of postphlebitic syndrome: results of a 3-part study. Arch Intern Med. 2001;161(17):2105-2109.. Pubmed Tidsskrift

[324] Frulla M et al. Elastic stockings, hydroxyethylrutosides or both for the treatment of post-thrombotic syndrome. Thromb Haemost. 2005;93(1): 183-185.. Pubmed

Pulmonal hypertensjon (PHT)

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler antikoagulasjon på ubestemt tid hos pasienter med pulmonal hypertensjon.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Prospektive studier tyder på at kronisk pulmonal hypertensjon forekommer hos opptil 3 % av pasienter som behandles for lungeemboli. Det antas at denne pasientgruppen har høyere risiko for residiv gitt tidligere tromboembolisk hendelse med permanent skade. Residivtrombose i denne settingen kan og ha høyere dødelighet.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Moderat. Det finnes ingen randomiserte studier som har vurdert behandling av pulmonal hypertensjon. Indirekte evidens fra andre pasientgrupper med lungeemboli og DVT viser derimot god effekt av antikoagulasjon.

Verdier og preferanser

-

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Gitt at pasienter som har utviklet kronisk pulmonal hypertensjon sannsynligvis har en høyere risiko for både residivtrombose og høyere dødelighet forbundet med et residiv, vil de og ha større nytte av fortsatt behandling med antikoagulasjon. Det gis derfor en sterk anbefaling for dette.

Pulmonal trombendarterektomi ved PHT

Svak Anbefaling

Vi foreslår at utvalgte pasienter med alvorlig pulmonal hypertensjon vurderes med tanke på pulmonal trombendarterektomi. Både vurdering og eventuell kirurgi må gjøres ved et senter som har et erfarent trombendarterektomi-team.

Praktisk Info

Det operative inngrepet er omfattende. Inkluderer ofte samtidig innsetting av vena cava filter og permanent antikoagulasjon.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Prospektive studier tyder på at kronisk pulmonal hypertensjon forekommer hos opptil 3 % av pasienter som behandles for lungeemboli. Det antas at denne pasientgruppen har høyere risiko for residiv gitt tidligere tromboembolisk hendelse med permanent skade. Residivtrombose i denne settingen kan og ha høyere dødelighet. Trombendarterektomi kan redusere og i beste fall kurere pulmonal hypertensjon. Dødeligheten ved pulmonal trombendarterektomi ligger ved de beste europeiske sentrene på ca 5 %.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Lav. Det finnes ingen randomiserte studier som har vurdert optimal behandling av kronisk pulmonal hypertensjon.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Pulmonal trombendarterektomi er et svært omfattende inngrep med en signifikant perioperativ mortalitet. Da inngrepet imidlertid gir mulighet for kurasjon antas enkelte, selekterte pasienter foretrekke operasjon.

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Pulmonal trombendarterektomi kan i beste fall kurere en kronisk pulmonal hypertensjon. En nøye utvalgt pasientgruppe kan således ha stor nytte av et slikt inngrep. Vurdering ved avdeling med nødvendig ekspertise kan uansett være nyttig, da det finnes alternative, mindre invasive behandlingsalternativer som kan vurderes (ballongdilatasjon etc).

Venekirurgi

Informasjon/Råd

Yngre pasienter med posttrombotisk problematikk og alvorlig funksjonsbegrensende symptomer (smerter, sår, venøs klaudikasjon og lignende) kan henvises til vurdering for dyp venøs rekonstruksjon eller andre tiltak ved Nasjonal behandlingstjeneste for rekonstruktiv dyp venekirugi (RVS-Center) ved Hjerte-/lunge-/karklinikken OUS-Aker.

7.8 - Overfladisk tromboflebitt

Svak Anbefaling

Ved overfladisk tromboflebitt på minst 5 cm eller nær innmunning i dyp vene foreslås behandling med LMWH eller fondaparinuks i profylakse- eller intermediærdose i 45 dager framfor ingen antikoagulasjon.

Praktisk Info

En prospektiv studie av pasienter med overfladisk tromboflebitt >5 cm viste ved diagnosetidspunktet at 4% hadde lungeemboli, 10% hadde proksimal DVT og 13% distal DVT. Det bør derfor vurderes UL hos alle med proksimal tromboflebitt for å ekskludere/bekrefte en høy DVT. Risiko for trombose har vist seg være størst ved affeksjon av vena saphena magna eller vener proksimalt for kneet. Andre faktorer som taler for nytte av behandling inkluderer omfattende tromboflebitt, uttalte symptomer, tidligere DVT/LE, aktiv malign sykdom og nylig kirurgi.
Øvrig terapi som kan vurderes: kompresjonsstrømper. NSAIDs; enten lokalbehandling kombinert med antikoagulasjon, alternativt peroralt som symptomlindring om man velger å avstå fra antikoagulasjon. Tromboflebitt i forbindelse med veneflon behandles som oftest ikke med antikoagulasjon.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Fondaparinuks vs ingen behandling per 1000 pasienter fulgt i tre måneder: utvikling av tromboemboli redusert fra 33 til 6. Residiv av overfladisk tromboflebitt redusert fra 19 til 6. Ingen effekt på mortalitet eller antall blødninger.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Moderat. For LMWH: Vi har redusert tillit til effektestimatene som er basert på indirekte data fra en stor randomisert studie som vurderte effekt av fondaparinuks vs placebo. Effekt av LMWH har i andre populasjoner vist seg ha likeverdig effekt som fondaparinuks.

Verdier og preferanser

Ingen betydelig variasjon forventet

Pasienter antas ønske foreslått behandling gitt klare fordeler og lite ulemper utover behandlingsbyrden med daglige injeksjoner.

Ressursbruk og andre hensyn

Vesentlige problemer, eller potensielle problemer, men ikke undersøkt

Det er gjort en kost-nytteanalyse av bruk av fondaparinuks som konkluderte med at dette ikke var kostnadseffektivt. Det er usikkert om dette er overførbart til bruk av LMWH i Norge. Det bemerkes at tromboflebitt er utenfor indikasjoner listet i preparatomtalen for

LMWH. Overfladisk tromboflebitt er godkjent indikasjon for fondaparinuks, men det foreligger ikke forhåndsgodkjenning i blåreseptordningen. For oppdaterte opplysninger henvises det til www.legemiddelverket.no.

Begrunnelse

Observasjonsstudier har vist at risiko for utvikling av tromboembolisme ved overfladisk tromboflebitt er betydelig, spesielt hos enkelte pasientgrupper. Kortvarig bruk av antikoagulasjon reduserer risikoen for dette uten signifikant økt antall blødninger. Det er i AT9 foreslått fondaparinuks fremfor LMWH da det kun finnes direkte evidens for førstnevnte. Indirekte data fra flere studier har vist at den relative effekten av LMWH er jevngod med fondaparinuks uten økt antall bivirkninger. Vi avviker her fra AT9 og likestiller LMWH med fondaparinuks.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Overfladisk tromboflebitt
Intervensjon: Fondaparinuks
Komparator: Placebo

Sammendrag

Bibliografi: Decousus H, Prandoni P, Mismetti P, et al; CALISTO Study Group. Fondaparinux for the treatment of superficial-vein thrombosis in the legs. N Engl J Med. 2010;363(13):1222-1232.

Utgangsrisiko (risiko med placebo): For alle utfall med unntak av blødning er risikoestimatet basert pa? data fra en større prospektiv kohortestudie (Decousus H, Quere I, Presles E, et al; POST (Prospective Observational Superficial Thrombophlebitis) Study Group. Superficial venous thrombosis and venous thromboembolism: a large, prospective epidemiologic study. Ann Intern Med. 2010;152(4):218-224).

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Placebo	 Fondaparinuks	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet	Relativ risiko 1.99 (CI 95% 0.18 - 21.87) Basert på data fra 3,002 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 3 mnd	**4** per 1000	**8** per 1000 Forskjell: **4 flere** per 1000 (CI 95% 3 færre - 83 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Venøs tromboemboli	Relativ risiko 0.18 (CI 95% 0.06 - 0.53) Basert på data fra 3,002 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 3 mnd	**33** per 1000	**5** per 1000 Forskjell: **27 færre** per 1000 (CI 95% 31 færre - 16 færre)	**Høy**	

Residiv av overfladisk tromboflebitt	Relativ risiko 0.31 (CI 95% 0.14 - 0.68) Basert på data fra 3,002 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 3 mnd	**19** per 1000 **6** per 1000 Forskjell: **13 færre** per 1000 (CI 95% 16 færre - 6 færre)	**Høy**	
Større blødning	Relativ risiko 0.99 (CI 95% 0.06 - 15.86) Basert på data fra 2,987 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 47 dager	**1** per 1000 **1** per 1000 Forskjell: **0 færre** per 1000 (CI 95% 1 færre - 10 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[325] Decousus H et al; CALISTO Study Group. Fondaparinux for the treatment of superficial-vein thrombosis in the legs. N Engl J Med. 2010;363(13):1222-1232.. Pubmed Tidsskrift

[326] Decousus H et al; POST (Prospective Observational Superficial Thrombophlebitis) Study Group. Superficial venous thrombosis and venous thromboembolism: a large, prospective epidemiologic study. Ann Intern Med. 2010;152(4):218-224. Pubmed Tidsskrift

[327] Di Nisio M et al: Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg. Cochrane Database Syst Rev 2013, 4:CD004982.. Pubmed Tidsskrift

7.9 - DVT i overekstremitet

Ingen randomiserte studier har vurdert initial- eller langtidsbehandling ved DVT i overekstremitet. DVT i overekstremitet behandles derfor likt som DVT i underekstremiteter, både initialt og ved langtidsbehandling, som angitt i anbefalinger tidligere i dette kapittelet. Under omtaler vi anbefalt behandlingslengde for ulike pasientgrupper.

Proksimal DVT (affeksjon av vena axillaris eller mer proksimalt)

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler minimum 3 måneder med antikoagulasjon.

Merknad: denne anbefalingen gjelder selv om sentralt venekateter ble fjernet raskt etter diagnosen.

Praktisk Info

En av følgende regimer foreslås:

1) Initial behandling med sc LMWH i minimum 5 dager og inntil INR i målområde (2,5 +/-0,5) i et døgn. Kan gi sc enoxaparin 1,5 mg/kg x1, dalteparin 200 IE/kg x 1 eller tinzaparin 175 IE/kg x 1. I tillegg warfarin 7,5 mg dag 1+2 med videre dosering utfra INR.

2) Rivaroksaban 15 mg x 2 i tre uker, fulgt av 20 mg x 1 om pasienten ikke har aktiv kreftsykdom.

Se ellers kapittel om Praktisk gjennomføring av antitrombotisk behandling.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Følgende estimater er basert på effektstudier av førstegangs proksimal DVT i *underekstremitet*, utløst av risikofaktor. Risiko for residivtrombose ved DVT i overekstremitet er sannsynligvis lavere (observert 8% etter 5 år). Uten behandling er det rapportert at 5% utvikler lungeemboli og 20% posttrombotisk syndrom.
Per 1000 pasienter fulgt i 1-2 år:
64 residivtromboser med 3-6 måneders behandling vs 117 med 4-6 ukers behandling med warfarin, ingen forskjell i større blødninger eller mortalitet.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Moderat, pga bruk av indirekte dokumentasjon fra studier på pasienter med DVT i underekstremiteter.

Verdier og preferanser

Ingen betydelig variasjon forventet

Vi tror de fleste pasienter vil foretrekke 3 måneders behandling framfor kortere tid gitt betydelig færre residivtromboser og samme blødningsrisiko, og at de fleste vil foretrekke 3 måneder framfor lengre behandlingstid grunnet relativt liten ekstra gevinst og høyere forekomst av fatale blødninger.

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Det er gjort lite forskning på det naturlige forløpet av tromber i overekstremitetene og enda mindre på effekten av ulike behandlingsmodaliteter. 75% av DVT i overekstremiteter oppstår sekundært til en utløsende faktor, som oftest CVK, malignitet eller pacemaker. Vår anbefaling for 3 måneders antikoagulasjon er basert på observasjonsstudier og indirekte data fra randomiserte studier på DVT i underekstremitetene. Disse studiene gir dokumentasjon av moderat kvalitet for at antikoagulasjonsbehandling reduserer risiko for lungeemboli og residivtrombose, og muligens reduserer risiko for utvikling av PTS med beskjeden økning i blødningsrisiko.

Problemstilling/ PICO

Populasjon:	Behandlingslengde
Intervensjon:	4 eller 6 uker
Komparator:	3 eller 6 mnd

Sammendrag

Bibliografi: Levine MN, Hirsh J, Gent M, et al. Optimal duration of oral anticoagulant therapy: a randomized trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with proximal deep vein thrombosis. Thromb Haemost. 1995; 74(2):606-611.
Pinede L, Ninet J, Duhaut P, et al; Investigators of the "Duree Optimale du Traitement AntiVitamines K" (DOTAVK) Study. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. Circulation. 2001;103(20):2453-2460.
Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, et al; Duration of Anticoagulation Trial Study Group. 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(25):1661-1665.
Kearon C, Ginsberg JS, Anderson DR, et al; SOFAST Investigators. Comparison of 1 month with 3 months of anticoagulation for a first episode of venous thromboembolism associated with a transient risk factor. J Thromb Haemost. 2004;2(5):743-749.

Det var stor variasjon blant de inkluderte pasientene i de ulike studiene med distal og proksimal DVT, lungeemboli, provoserte og uprovoserte tilfeller.

For subgruppen av pasienter med isolert distal DVT er det upresise effektestimater for sammenligningen kort vs lenger behandling. Det er således mulig at kortere varighet på behandling kan være tilstrekkelig og ikke er forbundet med en høy grad av residivtromboser.

Ytterligere referanse lagt til etter AT9: Masuda et al. The controversy of managing calf vein thrombosis. J Vasc Surg. 2012 Feb;55(2):550-61.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** 3 eller 6 mnd — 4 eller 6 uker	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Residiv av VT	Relativ risiko 1.83 (CI 95% 1.39 - 2.42) Basert på data fra 2,185 pasienter i 5 studier. Oppfølgingstid 1-2 år	**64** per 1000 — **117** per 1000 Forskjell: **53 flere** per 1000 (CI 95% 25 flere - 91 flere)	**Høy**	
Større blødning	Relativ risiko 0.54 (CI 95% 0.22 - 1.32) Basert på data fra 2,185 pasienter i 5 studier. Oppfølgingstid 1-2 år	**12** per 1000 — **7** per 1000 Forskjell: **5 færre** per 1000 (CI 95% 9 færre - 4 flere)	**Høy**	
Mortalitet	Relativ risiko 0.97 (CI 95% 0.68 - 1.38) Basert på data fra 2,098 pasienter i 5 studier. Oppfølgingstid 1-3 år	**55** per 1000 — **53** per 1000 Forskjell: **2 færre** per 1000 (CI 95% 18 færre - 21 flere)	**Høy**	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[223] Pinede L et al; Investigators of the "Durée Optimale du Traitement AntiVitamines K" (DOTAVK) Study. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. Circulation. 2001;103(20):2453-2460. . Pubmed Tidsskrift

[226] Levine MN 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(2):606-611.. Pubmed

[227] Schulman S et al; Duration of Anticoagulation Trial Study Group. 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(25):1661-1665.. Pubmed Tidsskrift

[228] Kearon C et al; SOFAST Investigators. Comparison of 1 month with 3 months of anticoagulation for a first episode of venous thromboembolism associated with a transient risk factor. J Thromb Haemost. 2004;2(5):743-749.. Pubmed Tidsskrift

[229] Masuda et al. The controversy of managing calf vein thrombosis. J Vasc Surg. 2012 Feb;55(2):550-61.. Pubmed Tidsskrift

DVT i overekstremitet ikke utløst av sentralt venekateter eller kreft

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler 3 måneder med antikoagulasjon, fremfor lengre varighet på behandlingen.

Merknad: Pasienter med kronisk stenose i v.subclavia/"thoracic outlet syndrome" kan vurderes for lengre varighet av behandling enn 3 måneder

Praktisk Info

En av følgende regimer foreslås:

1) Initial behandling med sc LMWH i minimum 5 dager og inntil INR i målområde (2,5 +/-0,5) i et døgn. Kan gi sc enoxaparin 1,5 mg/kg x1, dalteparin 200 IE/kg x 1 eller tinzaparin 175 IE/kg x 1. I tillegg warfarin 7,5 mg dag 1+2 med videre dosering utfra INR.

2) Rivaroksaban 15 mg x 2 i tre uker, fulgt av 20 mg x 1 om pasienten ikke har aktiv kreftsykdom.

Se ellers kapittel om Praktisk gjennomføring av antitrombotisk behandling.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Følgende estimater er basert på effektstudier av førstegangs proksimal DVT i *underekstremitet*, utløst av risikofaktor. Risiko for residivtrombose ved DVT i overekstremitet er sannsynligvis lavere (observert 8% etter 5 år). Uten behandling er det rapportert at 5% utvikler lungeemboli og 20% posttrombotisk syndrom.

3 vs 6-12 måneder, per 1000 pasienter fulgt i 1-3 år:
9 større blødninger med 3 måneders vs 22 med 6-12 måneders behandling, ingen signifikant forskjell i residivtromboser eller mortalitet.

3-6 måneder vs behandling på ubestemt tid, per 1000 pasienter fulgt i 5 år:
56 residivtromboser (hvorav 1 fatal) ved kortere behandlingslengde sammenlignet med 30 ved behandling på ubestemt tid.

Store blødninger per 1000 (1 år) ved:
Liten blødningsrisiko øker fra 3 til 8.
Moderat blødningsrisiko øker fra 6 til 16.
Høy blødningsrisiko øker fra 24 til 63.

Kvalitet på dokumentasjonen Moderat

Moderat, basert på indirekte men appliserbar dokumentasjon fra meta-analyser av randomiserte studier med pasienter med DVT i underekstremiteter.

Verdier og preferanser Ingen betydelig variasjon forventet

Vi tror alle eller nær sagt alle pasienter vil foretrekke 3 måneder behandling framfor lengre behandlingstid grunnet relativt liten ekstra gevinst og høyere forekomst av fatale blødninger.

Ressursbruk og andre hensyn

-

Problemstilling/ PICO

Populasjon:	Behandlingslengde
Intervensjon:	6-12 mnd
Komparator:	3 mnd

Sammendrag

Bibliografi: Pinede L, Ninet J, Duhaut P, et al; Investigators of the “Duree Optimale du Traitement AntiVitamines K” (DOTAVK) Study. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. Circulation. 2001;103(20):2453-2460.
Campbell IA, Bentley DP, Prescott RJ, Routledge PA, Shetty HG, Williamson IJ. Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both: randomised trial. BMJ. 2007;334(7595):674-680.
Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, et al; Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idio- pathic deep venous thrombosis. N Engl J Med. 2001;345(3): 165-169.

Det var stor variasjon blant de inkluderte pasientene med provosert og uprovosert DVT/LE, distal og proksimal DVT osv.
I Campbell et al ble 20% av alle suspekte tromboembolier ikke objektivt bekreftet.

Større blødning: Én studie (Campbell et al) kan ha begrenset vurdering av blødning til kun behandlingsperioden og dette kan ha overestimert økt blødningsrisiko ved forlenget behandling.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** 3 mnd 6-12 mnd	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Residiv av VT	Relativ risiko 0.89 (CI 95% 0.69 - 1.14) Basert på data fra 2,061 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 1-3 år	**115** per 1000 **102** per 1000 Forskjell: **13 færre** per 1000 (CI 95% 36 færre - 16 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning	Relativ risiko 2.49 (CI 95% 1.2 - 5.16) Basert på data fra 2,061 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 1-3 år	**9** per 1000 **22** per 1000 Forskjell: **13 flere** per 1000 (CI 95% 2 flere - 37 flere)	**Høy**	
Mortalitet	Relativ risiko 1.3 (CI 95% 0.81 - 2.08) Basert på data fra 1,331 pasienter i 5 studier. Oppfølgingstid 1-3 år	**44** per 1000 **57** per 1000 Forskjell: **13 flere** per 1000 (CI 95% 8 færre - 47 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[223] Pinede L et al; Investigators of the “Durée Optimale du Traitement AntiVitamines K” (DOTAVK) Study. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. Circulation. 2001;103(20):2453-2460. . Pubmed Tidsskrift

[224] Campbell IA et al. Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both: randomised trial. BMJ. 2007;334(7595):674-680.. Pubmed Tidsskrift

[225] Agnelli G et al; Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. N Engl J Med. 2001;345(3): 165-169.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Førstegangs-VT utløst av forbigående, ikke-kirurgisk risikofaktor med lav-moderat blødningsrisiko
Intervensjon: Forlenget antikoagulasjon
Komparator: Kortvarig antikoagulasjon

Sammendrag

Bibliografi: Palareti G, Cosmi B, Legnani C, et al; PROLONG Investigators. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. N Engl J Med. 2006;355(17): 1780-1789.
Schulman S, Granqvist S, Holmstrom M, et al; The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. N Engl J Med. 1997;336(6):393-398.
Kearon C, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. N Engl J Med. 1999;340(12):901-907.
Farraj RS. Anticoagulation period in idiopathic venous thromboembolism. How long is enough? Saudi Med J. 2004;25(7):848-851.

Studiene hadde ulik oppfølgingstid (10 mnd til 3 år) og lengde på kortvarig behandling med vitamin K antagonist (3-6 mnd).

Mortalitet: Det var få antall hendelser. To studier ble stoppet tidlig pga observert positiv effekt i intervensjongruppen.

Residivtrombose: Det antas at residivrisikoen etter det første året er ca halvparten av risikoen i løpet av det første året. Mortalitetsrisiko ved residivtrombose etter avsluttet behandling er anslått til 3.6% av Carrier et al.

Blødning: Årlig risiko for blødning er basert på data fra kontrollgruppene i de inkluderte studiene. Mortalitetsrisiko ved blødning under pågående initial antikoagulasjonsbehandling er anslått til 11.3% av Carrier et al.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Kortvarig antikoagulasjon	Forlenget antikoagulasjon	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet	Relativ risiko 0.57 (CI 95% 0.31 - 1.03) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**63** per 1000	**36** per 1000 Forskjell: **27 færre** per 1000 (CI 95% 44 færre - 2 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Residiv-trombose (1 år)	Relativ risiko 0.12 (CI 95% 0.09 - 0.38) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**50** per 1000	**6** per 1000 Forskjell: **44 færre** per 1000 (CI 95% 45 færre - 31 færre)	**Høy**	
Residiv-trombose (5 år)	Relativ risiko 0.12 (CI 95% 0.09 - 0.38) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**161** per 1000	**18** per 1000 Forskjell: **132 færre** per 1000 (CI 95% 137 færre - 93 færre)	**Høy**	
Større blødning ved lav risiko (1 år)	Relativ risiko 2.63 (CI 95% 1.02 - 6.76) Basert på data fra 1,184	**3**	**8**	**Moderat** Upresise estimater	

	pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	per 1000 per 1000 Forskjell: **5 flere** per 1000 (CI 95% 0 flere - 15 flere)		
Større blødning ved moderat risiko (1 år)	Relativ risiko 2.63 (CI 95% 1.02 - 6.76) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**6** per 1000 **16** per 1000 Forskjell: **10 flere** per 1000 (CI 95% 1 flere - 29 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning ved lav risiko (5 år)	Relativ risiko 2.63 (CI 95% 1.02 - 6.76) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**15** per 1000 **39** per 1000 Forskjell: **24 flere** per 1000 (CI 95% 2 flere - 73 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning ved moderat risiko (5 år)	Relativ risiko 2.63 (CI 95% 1.02 - 6.76) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**30** per 1000 **79** per 1000 Forskjell: **49 flere** per 1000 (CI 95% 1 flere - 0 færre)	**Moderat** Upresise estimater	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[290] Palareti G et al; PROLONG Investigators. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. N Engl J Med. 2006;355(17): 1780-1789.. Pubmed Tidsskrift

[291] Schulman S et al; The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. N Engl J Med. 1997;336(6):393-398.. Pubmed Tidsskrift

[292] Kearon C et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. N Engl J Med. 1999;340(12):901-907.. Pubmed Tidsskrift

[293] Farraj RS. Anticoagulation period in idiopathic venous thromboembolism. How long is enough? Saudi Med J. 2004;25(7):848-851.. Pubmed

Svak Anbefaling

Vi foreslår antikoagulasjonsbehandling uten tillegg av kateterbasert trombolyse.

Merknad: Pasienter bør få samme dose og varighet av antikoagulasjonsbehandling som øvrige pasienter med DVT. Dette gjelder og pasienter som av ulike grunner allikevel blir gitt trombolyse (se anbefalinger for dette).

Praktisk Info

Systemisk trombolyse brukes ikke. Følgende kriterier bør være oppfylt dersom kateterbasert trombolyse skal gis:

- Uttalte symptomer
- Symptomvarighet mindre enn 14 dager
- Trombe som fyller det meste av vena subclavia og vena axillaris
- God funksjonell status og forventet levetid >1 år
- Lav risiko for blødning

Listen under gir oversikt over faktorer som gir økt blødningsrisiko og kontraindikasjoner for kateterbasert trombolyse:

Absolutte kontraindikasjoner:

- Strukturell intrakraniell sykdom
- Tidligere hjerneblødning
- Iskemisk slag siste 3 mnd
- Aktiv blødning
- Nylig hjerne- eller spinalkirurgi
- Nylig hodetraume med fraktur eller hjerneskade
- Blødningsdiastese

Relative kontraindikasjoner:

- Systolisk BT > 180 mm Hg eller diastolisk > 110 mm Hg
- Nylig blødning (ikke intrakraniell)
- Nylig kirurgi eller annen invasiv prosedyre
- Iskemisk slag for mer enn 3 mnd siden
- Antikoagulasjon
- Traumatisk hjertekompresjon
- Perikarditt eller perikardvæske
- Diabetes retinopati
- Graviditet
- Alder > 75 år
- Lav kroppsvekt, eks < 60 kg
- Kvinne
- Afrikansk opprinnelse

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

I fravær av randomiserte studier er det ikke mulig å gi effektestimater for trombolyse ved DVT i overekstremitet. De to tilgjengelige observasjonsstudiene rapporterer ulike utfall og gir svært usikre estimater mht fordeler og ulemper.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Lav, basert på to små observasjonsstudier av pasienter som fikk antikoagulasjon (1 kohortestudie med 18 pasienter, 1 kasusserie med 35 pasienter) med metodiske svakheter, blant annet selektiv rapportering av utfall.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Vi tror de fleste pasienter vil ønske antikoagulasjon uten tillegg av trombolyse, gitt mangelen på dokumentasjon mht effekt, de praktiske ulempene med behandlingen og risiko for komplikasjoner.

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Det finnes ingen randomiserte studier som har vurdert kateterbasert trombolyse hos denne populasjonen. Indirekte data fra en studie på pasienter med proksimal DVT i underekstremitet tyder på at dette muligens kan redusere antall som utvikler posttrombotisk syndrom, men på bekostning av økt antall blødninger. De fleste pasienter vil sannsynligvis ha likeverdig effekt av standard antikoagulasjonsbehandling.

DVT i overekstremitet utløst av inneliggende sentralt venekateter

Svak Anbefaling

Vi foreslår at sentralvenekateteret ikke fjernes så lenge kateteret fungerer tilfredsstillende og det er god indikasjon for venekateterbehandling.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

I fravær av randomiserte studier er det ikke mulig å gi effektestimater med og uten sentralt venekateter. Per 1000 pasienter med inneliggende sentralvenekateter behandlet med antikoagulasjon vil opptil 60 kunne utvikle residivtrombose og opptil 40 større blødninger kunne opptre.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Lav, basert på 5 observasjonsstudier (4 kohorte, 1 case-control) med tilsammen 301 pasienter, hvorav 93 hadde sentralt venekateter, under langtidsbehandling (primært LMWH etterfulgt av warfarin) av ulik varighet (3 mnd-5 år). Studiene rapporterer utfall mangelfullt. Det er ikke funnet studier som har undersøkt effekter av behandling med og uten fjerning av sentralt venekateter.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Vi tror de fleste pasienter vil ønske å fortsette med sentralt venekateter dersom det er god indikasjon for det, gitt forventet lav forekomst av residivtromboser og større blødninger.

Ressursbruk og andre hensyn

-

Behandlingslengde om sentralt venekateter fjernes

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler 3 måneder med antikoagulasjon fremfor lengre behandling.

Praktisk Info

En av følgende regimer foreslås:

1) Initial behandling med sc LMWH i minimum 5 dager og inntil INR i målområde (2,5 +/-0,5) i et døgn. Kan gi sc enoxaparin 1,5 mg/kg x1, dalteparin 200 IE/kg x 1 eller tinzaparin 175 IE/kg x 1. I tillegg warfarin 7,5 mg dag 1+2 med videre dosering utfra INR.

2) Rivaroksaban 15 mg x 2 i tre uker, fulgt av 20 mg x 1 om pasienten ikke har aktiv kreftsykdom.

Ved aktiv kreftsykdom bør det gis LMWH hele behandlingsforløpet. Se eller kapittelet om Praktisk gjennomføring av antikoagulasjonsbehandling.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Følgende estimater er basert på effektstudier med warfarin av førstegangs proksimal DVT i *underekstremitet*, utløst av kjent risikofaktor. Risiko for residivtrombose ved DVT i *overekstremitet* er sannsynligvis lavere, observert 8% etter 5 år. Uten behandling utvikler 5% lungeemboli og 20% posttrombotisk syndrom.

3 måneders behandling vs 6-12 måneder per 1000 pasienter fulgt i 1-3 år:
13 færre større blødninger (9 vs 22/1000) uten signifikant økt forekomst av residivtromboser eller mortalitet.

3-6 måneders behandling vs ubestemt tid per 1000 pasienter:
26 flere residivtromboser (56 vs 30/1000, oppfølging etter 5 år) og redusert forekomst av større blødninger (oppfølging 1 år):

- Liten blødningsrisiko 5 færre blødninger (3 vs 8)
- Moderat blødningsrisiko 10 færre blødninger (6 vs 16)
- Høy blødningsrisiko 39 færre blødninger (24 vs 63)

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Moderat, basert på indirekte, men appliserbar dokumentasjon fra meta-analyser av randomiserte studier på pasienter med DVT i underekstremiteter.

Verdier og preferanser

Ingen betydelig variasjon forventet

Vi tror alle eller nær sagt alle pasienter vil foretrekke 3 måneder behandling framfor lengre behandlingstid grunnet relativt liten ekstra gevinst og høyere forekomst av fatale blødninger.

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Det er gjort lite forskning på det naturlige forløpet av tromber i overekstremitetene og enda mindre på effekten av ulike behandlingsmodaliteter. 75% av DVT i overekstremiteter oppstår sekundært til en utløsende faktor, som oftest CVK, malignitet eller

pacemaker. Vår anbefaling for 3 måneders antikoagulasjon er basert på observasjonsstudier og indirekte data fra randomiserte studier på DVT i underekstremitetene. Disse studiene gir dokumentasjon av moderat kvalitet for at antikoagulasjonsbehandling reduserer risiko for lungeemboli og residivtrombose, muligens reduserer risiko for utvikling av PTS med beskjeden økning i blødningsrisiko.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Behandlingslengde
Intervensjon: 6-12 mnd
Komparator: 3 mnd

Sammendrag

Bibliografi: Pinede L, Ninet J, Duhaut P, et al; Investigators of the "Duree Optimale du Traitement AntiVitamines K" (DOTAVK) Study. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. Circulation. 2001;103(20):2453-2460.
Campbell IA, Bentley DP, Prescott RJ, Routledge PA, Shetty HG, Williamson IJ. Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both: randomised trial. BMJ. 2007;334(7595):674-680.
Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, et al; Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idio- pathic deep venous thrombosis. N Engl J Med. 2001;345(3): 165-169.

Det var stor variasjon blant de inkluderte pasientene med provosert og uprovosert DVT/LE, distal og proksimal DVT osv.
I Campbell et al ble 20% av alle suspekte tromboembolier ikke objektivt bekreftet.

Større blødning: Én studie (Campbell et al) kan ha begrenset vurdering av blødning til kun behandlingsperioden og dette kan ha overestimert økt blødningsrisiko ved forlenget behandling.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** 3 mnd — 6-12 mnd	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Residiv av VT	Relativ risiko 0.89 (CI 95% 0.69 - 1.14) Basert på data fra 2,061 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 1-3 år	**115** per 1000 — **102** per 1000 Forskjell: **13 færre** per 1000 (CI 95% 36 færre - 16 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning	Relativ risiko 2.49 (CI 95% 1.2 - 5.16) Basert på data fra 2,061 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 1-3 år	**9** per 1000 — **22** per 1000 Forskjell: **13 flere** per 1000 (CI 95% 2 flere - 37 flere)	**Høy**	
Mortalitet	Relativ risiko 1.3 (CI 95% 0.81 - 2.08) Basert på data fra 1,331	**44** per 1000 — **57** per 1000	**Moderat** Upresise estimater	

	pasienter i 5 studier. Oppfølgingstid 1-3 år	Forskjell: **13 flere** per 1000 (CI 95% 8 færre - 47 flere)		

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[223] Pinede L et al; Investigators of the "Durée Optimale du Traitement AntiVitamines K" (DOTAVK) Study. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. Circulation. 2001;103(20):2453-2460. . Pubmed Tidsskrift

[224] Campbell IA et al. Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both: randomised trial. BMJ. 2007;334(7595):674-680.. Pubmed Tidsskrift

[225] Agnelli G et al; Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. N Engl J Med. 2001;345(3): 165-169.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Førstegangs-VT utløst av forbigående, ikke-kirurgisk risikofaktor med høy blødningsrisiko
Intervensjon: Forlenget antikoagulasjon
Komparator: Kortvarig antikoagulasjon

Sammendrag

Bibliografi: Palareti G, Cosmi B, Legnani C, et al; PROLONG Investigators. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. N Engl J Med. 2006;355(17): 1780-1789.
Schulman S, Granqvist S, Holmstrom M, et al; The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. N Engl J Med. 1997;336(6):393-398.
Kearon C, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. N Engl J Med. 1999;340(12):901-907.
Farraj RS. Anticoagulation period in idiopathic venous thromboembolism. How long is enough? Saudi Med J. 2004;25(7):848-851.

Studiene hadde ulik oppfølgingstid (10 mnd til 3 år) og lengde på kortvarig behandling med vitamin K antagonist (3-6 mnd).

Mortalitet: Det var få antall hendelser. To studier ble stoppet tidlig pga observert positiv effekt i intervensjongruppen.

Residivtrombose: Det antas at residivrisikoen etter det første året er ca halvparten av risikoen i løpet av det første året. Mortalitetsrisiko ved residivtrombose etter avsluttet behandling er anslått til 3.6% av Carrier et al.

Blødning: Årlig risiko for blødning er basert på data fra kontrollgruppene i de inkluderte studiene. Mortalitetsrisiko ved blødning under pågående initial antikoagulasjonsbehandling er anslått til 11.3% av Carrier et al.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Kortvarig antikoagulasjon	 Forlenget antikoagulasjon	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet	Relativ risiko 0.57 (CI 95% 0.31 - 1.03) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**63** per 1000	**36** per 1000 Forskjell: **27 færre** per 1000 (CI 95% 44 færre - 2 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Residiv-trombose (1 år)	Relativ risiko 0.12 (CI 95% 0.09 - 0.38) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**50** per 1000	**6** per 1000 Forskjell: **44 færre** per 1000 (CI 95% 45 færre - 31 færre)	**Høy**	
Residiv-trombose (5 år)	Relativ risiko 0.12 (CI 95% 0.09 - 0.38) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**150** per 1000	**18** per 1000 Forskjell: **132 færre** per 1000 (CI 95% 137 færre - 93 færre)	**Høy**	
Større blødning ved høy risiko (1 år)	Relativ risiko 2.63 (CI 95% 1.02 - 6.76) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**24** per 1000	**63** per 1000 Forskjell: **39 flere** per 1000 (CI 95% 0 flere - 122 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[290] Palareti G et al; PROLONG Investigators. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. N Engl J Med. 2006;355(17): 1780-1789.. Pubmed Tidsskrift

[291] Schulman S et al; The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. N Engl J Med. 1997;336(6):393-398.. Pubmed Tidsskrift

[292] Kearon C et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. N Engl J Med. 1999;340(12):901-907.. Pubmed Tidsskrift

[293] Farraj RS. Anticoagulation period in idiopathic venous thromboembolism. How long is enough? Saudi Med J. 2004;25(7):848-851.. Pubmed

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Førstegangs-VT utløst av forbigående, ikke-kirurgisk risikofaktor med lav-moderat blødningsrisiko
Intervensjon: Forlenget antikoagulasjon
Komparator: Kortvarig antikoagulasjon

Sammendrag

Bibliografi: Palareti G, Cosmi B, Legnani C, et al; PROLONG Investigators. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. N Engl J Med. 2006;355(17): 1780-1789.
Schulman S, Granqvist S, Holmstrom M, et al; The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. N Engl J Med. 1997;336(6):393-398.
Kearon C, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. N Engl J Med. 1999;340(12):901-907.
Farraj RS. Anticoagulation period in idiopathic venous thromboembolism. How long is enough? Saudi Med J. 2004;25(7):848-851.

Studiene hadde ulik oppfølgingstid (10 mnd til 3 år) og lengde på kortvarig behandling med vitamin K antagonist (3-6 mnd).

Mortalitet: Det var få antall hendelser. To studier ble stoppet tidlig pga observert positiv effekt i intervensjongruppen.

Residivtrombose: Det antas at residivrisikoen etter det første året er ca halvparten av risikoen i løpet av det første året. Mortalitetsrisiko ved residivtrombose etter avsluttet behandling er anslått til 3.6% av Carrier et al.

Blødning: Årlig risiko for blødning er basert på data fra kontrollgruppene i de inkluderte studiene. Mortalitetsrisiko ved blødning under pågående initial antikoagulasjonsbehandling er anslått til 11.3% av Carrier et al.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Kortvarig antikoagulasjon	Forlenget antikoagulasjon	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet	Relativ risiko 0.57 (CI 95% 0.31 - 1.03) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**63** per 1000	**36** per 1000 Forskjell: **27 færre** per 1000 (CI 95% 44 færre - 2 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Residiv-trombose (1 år)	Relativ risiko 0.12 (CI 95% 0.09 - 0.38) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**50** per 1000	**6** per 1000 Forskjell: **44 færre** per 1000 (CI 95% 45 færre - 31 færre)	**Høy**	
Residiv-trombose (5 år)	Relativ risiko 0.12 (CI 95% 0.09 - 0.38) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier.	**161** per 1000	**18** per 1000	**Høy**	

	Oppfølgingstid 10-36 mnd	Forskjell: **132 færre** per 1000 (CI 95% 137 færre - 93 færre)		
Større blødning ved lav risiko (1 år)	Relativ risiko 2.63 (CI 95% 1.02 - 6.76) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**3** per 1000 **8** per 1000 Forskjell: **5 flere** per 1000 (CI 95% 0 flere - 15 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning ved moderat risiko (1 år)	Relativ risiko 2.63 (CI 95% 1.02 - 6.76) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**6** per 1000 **16** per 1000 Forskjell: **10 flere** per 1000 (CI 95% 1 flere - 29 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning ved lav risiko (5 år)	Relativ risiko 2.63 (CI 95% 1.02 - 6.76) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**15** per 1000 **39** per 1000 Forskjell: **24 flere** per 1000 (CI 95% 2 flere - 73 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning ved moderat risiko (5 år)	Relativ risiko 2.63 (CI 95% 1.02 - 6.76) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**30** per 1000 **79** per 1000 Forskjell: **49 flere** per 1000 (CI 95% 1 flere - 0 færre)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[290] Palareti G et al; PROLONG Investigators. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. N Engl J Med. 2006;355(17): 1780-1789.. Pubmed Tidsskrift

[291] Schulman S et al; The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. N Engl J Med. 1997;336(6):393-398.. Pubmed Tidsskrift

[292] Kearon C et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. N Engl J Med. 1999;340(12):901-907.. Pubmed Tidsskrift

[293] Farraj RS. Anticoagulation period in idiopathic venous thromboembolism. How long is enough? Saudi Med J. 2004;25(7):848-851.. Pubmed

Svak Anbefaling

For pasienter med aktiv kreftsykdom og sentralvenekateter som er fjernet foreslår vi 3 måneder med antikoagulasjon fremfor lengre behandlingsvarighet.

Lavmolekylært heparin er mer effektivt enn peroral antikoagulasjon ved kreftsykdom.

Praktisk Info

En av følgende regimer foreslås:

1) Initial behandling med sc LMWH i minimum 5 dager og inntil INR i målområde (2,5 +/-0,5) i et døgn. Kan gi sc enoxaparin 1,5 mg/kg x1, dalteparin 200 IE/kg x 1 eller tinzaparin 175 IE/kg x 1. I tillegg warfarin 7,5 mg dag 1+2 med videre dosering utfra INR.

2) Rivaroksaban 15 mg x 2 i tre uker, fulgt av 20 mg x 1 om pasienten ikke har aktiv kreftsykdom.

Ved aktiv kreftsykdom bør det gis LMWH hele behandlingsforløpet. Se eller kapittelet om Praktisk gjennomføring av antikoagulasjonsbehandling.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Følgende estimater er basert på effekt-studier (med warfarin) av førstegangs proksimal DVT i *underekstremitet*, utløst av risikofaktor. Risiko for residivtrombose ved DVT i overekstremitet er sannsynligvis lavere (observert 8% etter 5 år). Uten behandling er det rapportert at 5% utvikler lungeemboli og 20% posttrombotisk syndrom.

3 vs 6-12 måneder, per 1000 pasienter fulgt i 1-3 år:
9 større blødninger med 3 måneders vs 22 med 6-12 måneders behandling, ingen signifikant forskjell i residivtromboser eller mortalitet.

3-6 måneder vs behandling på ubestemt tid, per 1000 pasienter fulgt i 5 år:
56 residivtromboser (hvorav 1 fatal) ved kortere behandlingslengde sammenlignet med 30 ved behandling på ubestemt tid.

Store blødninger per 1000 (1 år) ved:
Liten blødningsrisiko øker fra 3 til 8.
Moderat blødningsrisiko øker fra 6 til 16.
Høy blødningsrisiko øker fra 24 til 63.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Moderat, basert på indirekte, men appliserbar dokumentasjon fra meta-analyser av randomiserte studier på pasienter med DVT i underekstremiteter.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Vi tror alle eller nær sagt alle pasienter vil foretrekke 3 måneder behandling framfor lengre behandlingstid grunnet relativt liten ekstra gevinst og høyere forekomst av fatale blødninger.

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Det er gjort lite forskning på det naturlige forløpet av trombер i overekstremitetene og enda mindre på effekten av ulike behandlingsmodaliteter. 75% av DVT i overekstremiteter oppstår sekundært til en utløsende faktor, som oftest CVK, malignitet eller pacemaker. Vårt forslag om 3 måneders antikoagulasjon er basert på observasjonsstudier og indirekte data fra randomiserte studier på DVT i underekstremitetene. Disse studiene gir dokumentasjon av moderat kvalitet for at antikoagulasjonsbehandling reduserer risiko for lungeemboli og residivtrombose, muligens reduserer risiko for utvikling av PTS med beskjeden økning i blødningsrisiko. Spesielt ved metastaserende kreftsykdom er risikoen for residivtrombose betydelig forhøyet, og man bør derfor vurdere forlenget behandling utover 3 måneder på en individuell basis.

Problemstilling/ PICO

Populasjon:	Langtidsbehandling hos pasienter med ikke-metastasert kreft
Intervensjon:	LMWH
Komparator:	Warfarin

Sammendrag

Bibliografi: Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al; Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med. 2003;349(2):146-153.
Hull RD, Pineo GF, Brant RF, et al; LITE Trial Investigators. Self-managed long-term low-molecular-weight heparin therapy: the balance of benefits and harms. Am J Med. 2007;120(1):72-82.
Hull RD, Pineo GF, Brant R, et al. Home therapy of venous thrombosis with long-term LMWH versus usual care: patient satisfaction and post-thrombotic syndrome. Am J Med. 2009;122(8):762-769.
Lopaciuk S, Bielska-Falda H, Noszczyk W, et al. Low molecular weight heparin versus acenocoumarol in the secondary prophylaxis of deep vein thrombosis. Thromb Haemost. 1999;81(1):26-31.
López-Beret P, Orgaz A, Fontcuberta J, et al. Low molecular weight heparin versus oral anticoagulants in the long-term treatment of deep venous thrombosis. J Vasc Surg. 2001;33(1):77-90.
Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, Rigas JR, Lyons RM, Fareed J; ONCENOX Investigators. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. Clin Appl Thromb Hemost. 2006;12(4):389-396.
Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. Arch Intern Med. 2002;162(15):1729-1735.
Romera A, Cairols MA, Vila-Coll R, et al. A randomised open-label trial comparing long-term sub-cutaneous low-molecular-weight heparin compared with oral-anticoagulant therapy in the treatment of deep venous thrombosis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009;37(3):349-356.

Oppsummering av studiene: To av studiene inkluderte kun pasienter uten kreft, tre inkluderte kun pasienter med kreft og tre inkluderte begge deler. Det var separat rapportering for pasienter med og uten kreft i én av studiene.
Effektresultater angitt i evidensprofilen er begrenset til data basert på behandlingsregimer som brukte >50% av full behandlingsdose av LMWH.

Mortalitet: Én studie rapporterte ikke død.

Residivtrombose: Ingen av studiene var blindet. Risikoen for residivtrombose med peroral antikoagulasjon er for pasienter uten kreft basert på relativt nye, store RCTer på akuttbehandling av DVT. For pasienter med ikke-metastasert kreft er risikoestimatet basert på gjennomsnittlig antall hendelser i meta-analysen av de referanseførte studiene, mens for pasienter med disseminert kreft er risikoestimatet basert på data fra Prandoni et al (Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood. 2002;100(10):3484-3488).

Blødning: Studiene er ikke blindet. Risiko for blødning med peroral antikoagulasjon er basert på data fra Prandoni et al og Beyth et al (Long-term outcomes of deep-vein thrombosis. Arch Intern Med. 1995;155(10): 1031-1037) og justert for 6 mnd.

Livskvalitet: Hull et al rapporterte ingen signifikant forskjell i livskvalitet, men indikerte en mulig økt tilfredsstillelse med LMWH fremfor peroral antikoagulasjon. Spørreskjemaet som ble brukt etterspurte ikke direkte om en ev. belasting med daglige injeksjoner.

Posttrombotisk syndrom (PTS): De inkluderte studiene er ikke blindet og pasientene rapporterte selv symptomer etter kun 3 mnd. med behandling. Sammenhengen mellom plager ved 3 mnd og utvikling av PTS på lang sikt er usikker. Risiko med peroral antikoagulasjon forutsetter at alle pasienter bruker kompresjonsstrømper og er basert på data fra observasjonsstudier i en oversikt av Kahn et al (Relationship between deep venous thrombosis and the postthrombotic syndrome. Arch Intern Med. 2004;164(1):17-26.), justert for 2 år.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Warfarin LMWH	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet	Relativ risiko 0.96 (CI 95% 0.81 - 1.13) Basert på data fra 2,496 pasienter i 7 studier. Oppfølgingstid 6 mnd	**164** per 1000 **157** per 1000 Forskjell: **7 færre** per 1000 (CI 95% 31 færre - 21 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Residiv av DVT, lungeemboli	Relativ risiko 0.62 (CI 95% 0.46 - 0.84) Basert på data fra 2,727 pasienter i 8 studier. Oppfølgingstid 6 mnd	**80** per 1000 **50** per 1000 Forskjell: **30 færre** per 1000 (CI 95% 43 færre - 13 færre)	**Moderat** Risiko for systematiske feil	
Større blødning	Relativ risiko 0.81 (CI 95% 0.55 - 1.2) Basert på data fra 2,737 pasienter i 8 studier. Oppfølgingstid 6 mnd	**20** per 1000 **16** per 1000 Forskjell: **4 færre** per 1000 (CI 95% 9 færre - 4 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Posttrombotisk syndrom	Relativ risiko 0.85 (CI 95% 0.77 - 0.94) Basert på data fra 100 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2 år	**200** per 1000 **170** per 1000 Forskjell: **30 færre** per 1000 (CI 95% 46 færre - 12 færre)	**Lav** Risiko for systematiske feil og indirekte data	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[106] Lee AY et al; Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med. 2003;349(2):146-153.. Pubmed Tidsskrift

[107] Hull RD et al; LITE Trial Investigators. Self-managed long-term low-molecular- weight heparin therapy: the balance of benefits and harms. Am J Med. 2007;120(1):72-82.. Pubmed Tidsskrift

[108] Hull RD et al. Home therapy of venous thrombosis with long-term LMWH versus usual care: patient satisfaction and post-thrombotic syndrome. Am J Med. 2009;122(8):762-769. . Pubmed Tidsskrift

[109] Lopaciuk S et al. Low molecular weight heparin versus acenocoumarol in the secondary prophylaxis of deep vein thrombosis. Thromb Haemost. 1999;81(1):26-31. Pubmed

[110] López-Beret P et al. Low molecular weight heparin versus oral anticoagulants in the long-term treatment of deep venous thrombosis. J Vasc Surg. 2001;33(1):77-90.. Pubmed Tidsskrift

[111] Deitcher SR et al; ONCENOX Investigators. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. Clin Appl Thromb Hemost. 2006;12(4):389-396.. Pubmed Tidsskrift

[112] Meyer G et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. Arch Intern Med. 2002;162(15):1729-1735.. Pubmed Tidsskrift

[113] Romera A et al. A randomised open-label trial comparing long-term sub- cutaneous low-molecular-weight heparin compared with oral-anticoagulant therapy in the treatment of deep venous thrombosis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009;37(3):349-356.. Pubmed Tidsskrift

[114] Prandoni et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood. 2002;100(10):3484-3488.. Pubmed Tidsskrift

[115] Beyth et al. Long-term outcomes of deep-vein thrombosis. Arch Intern Med. 1995;155(10): 1031-1037. Pubmed Tidsskrift

[116] Kahn et al. Relationship between deep venous thrombosis and the postthrombotic syndrome. Arch Intern Med. 2004;164(1):17-26.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon:	Langtidsbehandling hos pasienter med metastasert kreft
Intervensjon:	LMWH
Komparator:	Warfarin

Sammendrag

Bibliografi: Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al; Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators.

Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med. 2003;349(2):146-153.
Hull RD, Pineo GF, Brant RF, et al; LITE Trial Investigators. Self-managed long-term low-molecular-weight heparin therapy: the balance of benefits and harms. Am J Med. 2007;120(1):72-82.
Hull RD, Pineo GF, Brant R, et al. Home therapy of venous thrombosis with long-term LMWH versus usual care: patient satisfaction and post-thrombotic syndrome. Am J Med. 2009;122(8):762-769.
Lopaciuk S, Bielska-Falda H, Noszczyk W, et al. Low molecular weight heparin versus acenocoumarol in the secondary prophylaxis of deep vein thrombosis. Thromb Haemost. 1999;81(1):26-31.
López-Beret P, Orgaz A, Fontcuberta J, et al. Low molecular weight heparin versus oral anticoagulants in the long-term treatment of deep venous thrombosis. J Vasc Surg. 2001;33(1):77-90.
Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, Rigas JR, Lyons RM, Fareed J; ONCENOX Investigators. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. Clin Appl Thromb Hemost. 2006;12(4):389-396.
Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. Arch Intern Med. 2002;162(15):1729-1735.
Romera A, Cairols MA, Vila-Coll R, et al. A randomised open-label trial comparing long-term sub-cutaneous low-molecular-weight heparin compared with oral-anticoagulant therapy in the treatment of deep venous thrombosis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009;37(3):349-356.

Oppsummering av studiene: To av studiene inkluderte kun pasienter uten kreft, tre inkluderte kun pasienter med kreft og tre inkluderte begge deler. Det var separat rapportering for pasienter med og uten kreft i én av studiene.
Effektresultater angitt i evidensprofilen er begrenset til data basert på behandlingsregimer som brukte >50% av full behandlingsdose av LMWH.

Mortalitet: Én studie rapporterte ikke død.

Residivtrombose: Ingen av studiene var blindet. Risikoen for residivtrombose med peroral antikoagulasjon er for pasienter uten kreft basert på relativt nye, store RCTer på akuttbehandling av DVT. For pasienter med ikke-metastasert kreft er risikoestimatet basert på gjennomsnittlig antall hendelser i meta-analysen av de referanseførte studiene, mens for pasienter med disseminert kreft er risikoestimatet basert på data fra Prandoni et al (Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood. 2002;100(10):3484-3488).

Blødning: Studiene er ikke blindet. Risiko for blødning med peroral antikoagulasjon er basert på data fra Prandoni et al og Beyth et al (Long-term outcomes of deep-vein thrombosis. Arch Intern Med. 1995;155(10): 1031-1037) og justert for 6 mnd.

Livskvalitet: Hull et al rapporterte ingen signifikant forskjell i livskvalitet, men indikerte en mulig økt tilfredsstillelse med LMWH fremfor peroral antikoagulasjon. Spørreskjemaet som ble brukt etterspurte ikke direkte om en ev. belasting med daglige injeksjoner.

Posttrombotisk syndrom (PTS): De inkluderte studiene er ikke blindet og pasientene rapporterte selv symptomer etter kun 3 mnd. med behandling. Sammenhengen mellom plager ved 3 mnd og utvikling av PTS på lang sikt er usikker. Risiko med peroral antikoagulasjon forutsetter at alle pasienter bruker kompresjonsstrømper og er basert på data fra observasjonsstudier i en oversikt av Kahn et al (Relationship between deep venous thrombosis and the postthrombotic syndrome. Arch Intern Med. 2004;164(1):17-26.), justert for 2 år.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Warfarin	 LMWH	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**

Mortalitet	Relativ risiko 0.96 (CI 95% 0.81 - 1.13) Basert på data fra 2,496 pasienter i 7 studier. Oppfølgingstid 6 mnd	**164** per 1000 **157** per 1000 Forskjell: **7 færre** per 1000 (CI 95% 31 færre - 21 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Residiv av DVT, lungeemboli	Relativ risiko 0.62 (CI 95% 0.46 - 0.84) Basert på data fra 2,727 pasienter i 8 studier. Oppfølgingstid 6 mnd	**200** per 1000 **124** per 1000 Forskjell: **76 færre** per 1000 (CI 95% 108 færre - 32 færre)	**Moderat** Risiko for systematiske feil	
Større blødning	Relativ risiko 0.81 (CI 95% 0.55 - 1.2) Basert på data fra 2,737 pasienter i 8 studier. Oppfølgingstid 6 mnd	**80** per 1000 **65** per 1000 Forskjell: **15 færre** per 1000 (CI 95% 36 færre - 15 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Posttrombotisk syndrom	Relativ risiko 0.85 (CI 95% 0.77 - 0.94) Basert på data fra 100 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2 år	**200** per 1000 **170** per 1000 Forskjell: **30 færre** per 1000 (CI 95% 46 færre - 12 færre)	**Lav** Risiko for systematiske feil og bruk av indirekte data	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[106] Lee AY et al; Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med. 2003;349(2):146-153.. Pubmed Tidsskrift

[107] Hull RD et al; LITE Trial Investigators. Self-managed long-term low-molecular- weight heparin therapy: the balance of benefits and harms. Am J Med. 2007;120(1):72-82.. Pubmed Tidsskrift

[108] Hull RD et al. Home therapy of venous thrombosis with long-term LMWH versus usual care: patient satisfaction and post-thrombotic syndrome. Am J Med. 2009;122(8):762-769. . Pubmed Tidsskrift

[109] Lopaciuk S et al. Low molecular weight heparin versus acenocoumarol in the secondary prophylaxis of deep vein thrombosis. Thromb Haemost. 1999;81(1):26-31. Pubmed

[110] López-Beret P et al. Low molecular weight heparin versus oral anticoagulants in the long-term treatment of deep venous thrombosis. J Vasc Surg. 2001;33(1):77-90.. Pubmed Tidsskrift

[111] Deitcher SR et al; ONCENOX Investigators. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. Clin Appl Thromb Hemost. 2006;12(4):389-396.. Pubmed Tidsskrift

[112] Meyer G et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. Arch Intern Med. 2002;162(15):1729-1735.. Pubmed Tidsskrift

[113] Romera A et al. A randomised open-label trial comparing long-term sub- cutaneous low-molecular-weight heparin compared with oral-anticoagulant therapy in the treatment of deep venous thrombosis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009;37(3):349-356.. Pubmed Tidsskrift

[114] Prandoni et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood. 2002;100(10):3484-3488.. Pubmed Tidsskrift

[115] Beyth et al. Long-term outcomes of deep-vein thrombosis. Arch Intern Med. 1995;155(10): 1031-1037. Pubmed Tidsskrift

[116] Kahn et al. Relationship between deep venous thrombosis and the postthrombotic syndrome. Arch Intern Med. 2004;164(1):17-26.. Pubmed Tidsskrift

Behandlingslengde om sentralt venekateter ikke kan fjernes

Sterk Anbefaling

Ved aktiv kreftsykdom anbefaler vi bruk av antikoagulasjon inntil kateteret kan fjernes fremfor å avbryte behandlingen etter 3 måneder.

Praktisk Info

En av følgende regimer foreslås:

1) Initial behandling med sc LMWH i minimum 5 dager og inntil INR i målområde (2,5 +/-0,5) i et døgn. Kan gi sc enoxaparin 1,5 mg/kg x1, dalteparin 200 IE/kg x 1 eller tinzaparin 175 IE/kg x 1. I tillegg warfarin 7,5 mg dag 1+2 med videre dosering utfra INR.

2) Rivaroksaban 15 mg x 2 i tre uker, fulgt av 20 mg x 1 om pasienten ikke har aktiv kreftsykdom.

Ved aktiv kreftsykdom bør det gis LMWH hele behandlingsforløpet. Se eller kapittelet om Praktisk gjennomføring av antikoagulasjonsbehandling.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Følgende estimater er basert på effekt-studier (med warfarin) av førstegangs proksimal DVT i *underekstremitet*, utløst av risikofaktor. Risiko for residivtrombose ved DVT i overekstremitet er sannsynligvis lavere (observert 8% etter 5 år). Uten behandling er det rapportert at 5% utvikler lungeemboli og 20% posttrombotisk syndrom.

<u>3 vs 6-12 måneder, per 1000 pasienter fulgt i 1-3 år:</u>
9 større blødninger med 3 måneders vs 22 med 6-12 måneders behandling, ingen signifikant forskjell i residivtromboser eller

mortalitet.

3-6 måneder vs behandling på ubestemt tid, per 1000 pasienter fulgt i 5 år:
56 residivtromboser (hvorav 1 fatal) ved kortere behandlingslengde sammenlignet med 30 ved behandling på ubestemt tid.

Store blødninger per 1000 (1 år) ved:
Liten blødningsrisiko øker fra 3 til 8.
Moderat blødningsrisiko øker fra 6 til 16.
Høy blødningsrisiko øker fra 24 til 63.

Kvalitet på dokumentasjonen Lav

Lav. Anbefalingen baseres på indirekte data der den relative effekten av behandling er basert på studier på pasienter uten malign sykdom og DVT i underekstremitet. Det er dessuten upresise estimater (vide konfidensintervall) for større blødninger.

Verdier og preferanser

-

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Det er gjort lite forskning på naturalforløpet av tromber i overekstremitene og enda mindre på effekten av ulike behandlingsmodaliteter. 75% av DVT i overekstremiteter er sekundært til en utløsende faktor, som oftest CVK, malignitet eller pacemaker. Observasjonsstudier og indirekte data fra randomiserte studier på DVT i underekstremitetene har dog vist nytten av behandling da det reduserer risiko for lungeemboli og residivtrombose, muligens reduserer risiko for utvikling av PTS og behandling er forbundet med beskjedent økt blødningsrisiko.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Langtidsbehandling hos pasienter med ikke-metastasert kreft
Intervensjon: LMWH
Komparator: Warfarin

Sammendrag

Bibliografi: Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al; Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med. 2003;349(2):146-153.
Hull RD, Pineo GF, Brant RF, et al; LITE Trial Investigators. Self-managed long-term low-molecular-weight heparin therapy: the balance of benefits and harms. Am J Med. 2007;120(1):72-82.
Hull RD, Pineo GF, Brant R, et al. Home therapy of venous thrombosis with long-term LMWH versus usual care: patient satisfaction and post-thrombotic syndrome. Am J Med. 2009;122(8):762-769.
Lopaciuk S, Bielska-Falda H, Noszczyk W, et al. Low molecular weight heparin versus acenocoumarol in the secondary prophylaxis of deep vein thrombosis. Thromb Haemost. 1999;81(1):26-31.
López-Beret P, Orgaz A, Fontcuberta J, et al. Low molecular weight heparin versus oral anticoagulants in the long-term treatment

of deep venous thrombosis. J Vasc Surg. 2001;33(1):77-90.
Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, Rigas JR, Lyons RM, Fareed J; ONCENOX Investigators. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. Clin Appl Thromb Hemost. 2006;12(4):389-396.
Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. Arch Intern Med. 2002;162(15):1729-1735.
Romera A, Cairols MA, Vila-Coll R, et al. A randomised open-label trial comparing long-term sub-cutaneous low-molecular-weight heparin compared with oral-anticoagulant therapy in the treatment of deep venous thrombosis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009;37(3):349-356.

Oppsummering av studiene: To av studiene inkluderte kun pasienter uten kreft, tre inkluderte kun pasienter med kreft og tre inkluderte begge deler. Det var separat rapportering for pasienter med og uten kreft i én av studiene.
Effektresultater angitt i evidensprofilen er begrenset til data basert på behandlingsregimer som brukte >50% av full behandlingsdose av LMWH.

Mortalitet: Én studie rapporterte ikke død.

Residivtrombose: Ingen av studiene var blindet. Risikoen for residivtrombose med peroral antikoagulasjon er for pasienter uten kreft basert på relativt nye, store RCTer på akuttbehandling av DVT. For pasienter med ikke-metastasert kreft er risikoestimatet basert på gjennomsnittlig antall hendelser i meta-analysen av de referanseførte studiene, mens for pasienter med disseminert kreft er risikoestimatet basert på data fra Prandoni et al (Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood. 2002;100(10):3484-3488).

Blødning: Studiene er ikke blindet. Risiko for blødning med peroral antikoagulasjon er basert på data fra Prandoni et al og Beyth et al (Long-term outcomes of deep-vein thrombosis. Arch Intern Med. 1995;155(10): 1031-1037) og justert for 6 mnd.

Livskvalitet: Hull et al rapporterte ingen signifikant forskjell i livskvalitet, men indikerte en mulig økt tilfredsstillelse med LMWH fremfor peroral antikoagulasjon. Spørreskjemaet som ble brukt etterspurte ikke direkte om en ev. belasting med daglige injeksjoner.

Posttrombotisk syndrom (PTS): De inkluderte studiene er ikke blindet og pasientene rapporterte selv symptomer etter kun 3 mnd. med behandling. Sammenhengen mellom plager ved 3 mnd og utvikling av PTS på lang sikt er usikker. Risiko med peroral antikoagulasjon forutsetter at alle pasienter bruker kompresjonsstrømper og er basert på data fra observasjonsstudier i en oversikt av Kahn et al (Relationship between deep venous thrombosis and the postthrombotic syndrome. Arch Intern Med. 2004;164(1):17-26.), justert for 2 år.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Warfarin	 LMWH	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet	Relativ risiko 0.96 (CI 95% 0.81 - 1.13) Basert på data fra 2,496 pasienter i 7 studier. Oppfølgingstid 6 mnd	**164** per 1000	**157** per 1000 Forskjell: **7 færre** per 1000 (CI 95% 31 færre - 21 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Residiv av DVT, lungeemboli	Relativ risiko 0.62 (CI 95% 0.46 - 0.84)	**80**	**50**	**Moderat**	

	Basert på data fra 2,727 pasienter i 8 studier. Oppfølgingstid 6 mnd	per 1000 per 1000 Forskjell: **30 færre** per 1000 (CI 95% 43 færre - 13 færre)	Risiko for systematiske feil	
Større blødning	Relativ risiko 0.81 (CI 95% 0.55 - 1.2) Basert på data fra 2,737 pasienter i 8 studier. Oppfølgingstid 6 mnd	**20** per 1000 **16** per 1000 Forskjell: **4 færre** per 1000 (CI 95% 9 færre - 4 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Posttrombotisk syndrom	Relativ risiko 0.85 (CI 95% 0.77 - 0.94) Basert på data fra 100 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2 år	**200** per 1000 **170** per 1000 Forskjell: **30 færre** per 1000 (CI 95% 46 færre - 12 færre)	**Lav** Risiko for systematiske feil og indirekte data	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[106] Lee AY et al; Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med. 2003;349(2):146-153.. Pubmed Tidsskrift

[107] Hull RD et al; LITE Trial Investigators. Self-managed long-term low-molecular- weight heparin therapy: the balance of benefits and harms. Am J Med. 2007;120(1):72-82.. Pubmed Tidsskrift

[108] Hull RD et al. Home therapy of venous thrombosis with long-term LMWH versus usual care: patient satisfaction and post-thrombotic syndrome. Am J Med. 2009;122(8):762-769. . Pubmed Tidsskrift

[109] Lopaciuk S et al. Low molecular weight heparin versus acenocoumarol in the secondary prophylaxis of deep vein thrombosis. Thromb Haemost. 1999;81(1):26-31. Pubmed

[110] López-Beret P et al. Low molecular weight heparin versus oral anticoagulants in the long-term treatment of deep venous thrombosis. J Vasc Surg. 2001;33(1):77-90.. Pubmed Tidsskrift

[111] Deitcher SR et al; ONCENOX Investigators. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. Clin Appl Thromb Hemost. 2006;12(4):389-396.. Pubmed Tidsskrift

[112] Meyer G et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. Arch Intern Med. 2002;162(15):1729-1735.. Pubmed Tidsskrift

[113] Romera A et al. A randomised open-label trial comparing long-term sub- cutaneous low-molecular-weight heparin compared with oral-anticoagulant therapy in the treatment of deep venous thrombosis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009;37(3):349-356.. Pubmed Tidsskrift

[114] Prandoni et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood. 2002;100(10):3484-3488.. Pubmed Tidsskrift

[115] Beyth et al. Long-term outcomes of deep-vein thrombosis. Arch Intern Med. 1995;155(10): 1031-1037. Pubmed Tidsskrift

[116] Kahn et al. Relationship between deep venous thrombosis and the postthrombotic syndrome. Arch Intern Med. 2004;164(1):17-26.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Langtidsbehandling hos pasienter med metastasert kreft
Intervensjon: LMWH
Komparator: Warfarin

Sammendrag

Bibliografi: Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al; Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med. 2003;349(2):146-153.
Hull RD, Pineo GF, Brant RF, et al; LITE Trial Investigators. Self-managed long-term low-molecular-weight heparin therapy: the balance of benefits and harms. Am J Med. 2007;120(1):72-82.
Hull RD, Pineo GF, Brant R, et al. Home therapy of venous thrombosis with long-term LMWH versus usual care: patient satisfaction and post-thrombotic syndrome. Am J Med. 2009;122(8):762-769.
Lopaciuk S, Bielska-Falda H, Noszczyk W, et al. Low molecular weight heparin versus acenocoumarol in the secondary prophylaxis of deep vein thrombosis. Thromb Haemost. 1999;81(1):26-31.
López-Beret P, Orgaz A, Fontcuberta J, et al. Low molecular weight heparin versus oral anticoagulants in the long-term treatment of deep venous thrombosis. J Vasc Surg. 2001;33(1):77-90.
Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, Rigas JR, Lyons RM, Fareed J; ONCENOX Investigators. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. Clin Appl Thromb Hemost. 2006;12(4):389-396.
Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. Arch Intern Med. 2002;162(15):1729-1735.
Romera A, Cairols MA, Vila-Coll R, et al. A randomised open-label trial comparing long-term sub-cutaneous low-molecular-weight heparin compared with oral-anticoagulant therapy in the treatment of deep venous thrombosis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009;37(3):349-356.

Oppsummering av studiene: To av studiene inkluderte kun pasienter uten kreft, tre inkluderte kun pasienter med kreft og tre inkluderte begge deler. Det var separat rapportering for pasienter med og uten kreft i én av studiene.
Effektresultater angitt i evidensprofilen er begrenset til data basert på behandlingsregimer som brukte >50% av full behandlingsdose av LMWH.

Mortalitet: Én studie rapporterte ikke død.

Residivtrombose: Ingen av studiene var blindet. Risikoen for residivtrombose med peroral antikoagulasjon er for pasienter uten kreft basert på relativt nye, store RCTer på akuttbehandling av DVT. For pasienter med ikke-metastasert kreft er risikoestimatet basert på gjennomsnittlig antall hendelser i meta-analysen av de referanseførte studiene, mens for pasienter med

disseminert kreft er risikoestimatet basert på data fra Prandoni et al (Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood. 2002;100(10):3484-3488).

Blødning: Studiene er ikke blindet. Risiko for blødning med peroral antikoagulasjon er basert på data fra Prandoni et al og Beyth et al (Long-term outcomes of deep-vein thrombosis. Arch Intern Med. 1995;155(10): 1031-1037) og justert for 6 mnd.

Livskvalitet: Hull et al rapporterte ingen signifikant forskjell i livskvalitet, men indikerte en mulig økt tilfredsstillelse med LMWH fremfor peroral antikoagulasjon. Spørreskjemaet som ble brukt etterspurte ikke direkte om en ev. belasting med daglige injeksjoner.

Posttrombotisk syndrom (PTS): De inkluderte studiene er ikke blindet og pasientene rapporterte selv symptomer etter kun 3 mnd. med behandling. Sammenhengen mellom plager ved 3 mnd og utvikling av PTS på lang sikt er usikker. Risiko med peroral antikoagulasjon forutsetter at alle pasienter bruker kompresjonsstrømper og er basert på data fra observasjonsstudier i en oversikt av Kahn et al (Relationship between deep venous thrombosis and the postthrombotic syndrome. Arch Intern Med. 2004;164(1):17-26.), justert for 2 år.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Warfarin	 LMWH	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet	Relativ risiko 0.96 (CI 95% 0.81 - 1.13) Basert på data fra 2,496 pasienter i 7 studier. Oppfølgingstid 6 mnd	**164** per 1000	**157** per 1000 Forskjell: **7 færre** per 1000 (CI 95% 31 færre - 21 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Residiv av DVT, lungeemboli	Relativ risiko 0.62 (CI 95% 0.46 - 0.84) Basert på data fra 2,727 pasienter i 8 studier. Oppfølgingstid 6 mnd	**200** per 1000	**124** per 1000 Forskjell: **76 færre** per 1000 (CI 95% 108 færre - 32 færre)	**Moderat** Risiko for systematiske feil	
Større blødning	Relativ risiko 0.81 (CI 95% 0.55 - 1.2) Basert på data fra 2,737 pasienter i 8 studier. Oppfølgingstid 6 mnd	**80** per 1000	**65** per 1000 Forskjell: **15 færre** per 1000 (CI 95% 36 færre - 15 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Posttrombotisk syndrom	Relativ risiko 0.85 (CI 95% 0.77 - 0.94) Basert på data fra 100 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2 år	**200** per 1000	**170** per 1000 Forskjell: **30 færre** per 1000 (CI 95% 46 færre - 12 færre)	**Lav** Risiko for systematiske feil og bruk av indirekte data	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[106] Lee AY et al; Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med. 2003;349(2):146-153.. Pubmed Tidsskrift

[107] Hull RD et al; LITE Trial Investigators. Self-managed long-term low-molecular- weight heparin therapy: the balance of benefits and harms. Am J Med. 2007;120(1):72-82.. Pubmed Tidsskrift

[108] Hull RD et al. Home therapy of venous thrombosis with long-term LMWH versus usual care: patient satisfaction and post-thrombotic syndrome. Am J Med. 2009;122(8):762-769. . Pubmed Tidsskrift

[109] Lopaciuk S et al. Low molecular weight heparin versus acenocoumarol in the secondary prophylaxis of deep vein thrombosis. Thromb Haemost. 1999;81(1):26-31. Pubmed

[110] López-Beret P et al. Low molecular weight heparin versus oral anticoagulants in the long-term treatment of deep venous thrombosis. J Vasc Surg. 2001;33(1):77-90.. Pubmed Tidsskrift

[111] Deitcher SR et al; ONCENOX Investigators. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. Clin Appl Thromb Hemost. 2006;12(4):389-396.. Pubmed Tidsskrift

[112] Meyer G et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. Arch Intern Med. 2002;162(15):1729-1735.. Pubmed Tidsskrift

[113] Romera A et al. A randomised open-label trial comparing long-term sub- cutaneous low-molecular-weight heparin compared with oral-anticoagulant therapy in the treatment of deep venous thrombosis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009;37(3):349-356.. Pubmed Tidsskrift

[114] Prandoni et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood. 2002;100(10):3484-3488.. Pubmed Tidsskrift

[115] Beyth et al. Long-term outcomes of deep-vein thrombosis. Arch Intern Med. 1995;155(10): 1031-1037. Pubmed Tidsskrift

[116] Kahn et al. Relationship between deep venous thrombosis and the postthrombotic syndrome. Arch Intern Med. 2004;164(1):17-26.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon:	Førstegangs-VT utløst av forbigående, ikke-kirurgisk risikofaktor med lav-moderat blødningsrisiko
Intervensjon:	Forlenget antikoagulasjon
Komparator:	Kortvarig antikoagulasjon

Sammendrag

Bibliografi: Palareti G, Cosmi B, Legnani C, et al; PROLONG Investigators. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. N Engl J Med. 2006;355(17): 1780-1789.
Schulman S, Granqvist S, Holmstrom M, et al; The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. N Engl J Med. 1997;336(6):393-398.
Kearon C, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. N Engl J Med. 1999;340(12):901-907.
Farraj RS. Anticoagulation period in idiopathic venous thromboembolism. How long is enough? Saudi Med J. 2004;25(7):848-851.

Studiene hadde ulik oppfølgingstid (10 mnd til 3 år) og lengde på kortvarig behandling med vitamin K antagonist (3-6 mnd).

Mortalitet: Det var få antall hendelser. To studier ble stoppet tidlig pga observert positiv effekt i intervensjongruppen.

Residivtrombose: Det antas at residivrisikoen etter det første året er ca halvparten av risikoen i løpet av det første året. Mortalitetsrisiko ved residivtrombose etter avsluttet behandling er anslått til 3.6% av Carrier et al.

Blødning: Årlig risiko for blødning er basert på data fra kontrollgruppene i de inkluderte studiene. Mortalitetsrisiko ved blødning under pågående initial antikoagulasjonsbehandling er anslått til 11.3% av Carrier et al.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Kortvarig antikoagulasjon	Forlenget antikoagulasjon	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet	Relativ risiko 0.57 (CI 95% 0.31 - 1.03) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**63** per 1000	**36** per 1000 Forskjell: **27 færre** per 1000 (CI 95% 44 færre - 2 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Residiv-trombose (1 år)	Relativ risiko 0.12 (CI 95% 0.09 - 0.38) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**50** per 1000	**6** per 1000 Forskjell: **44 færre** per 1000 (CI 95% 45 færre - 31 færre)	**Høy**	
Residiv-trombose (5 år)	Relativ risiko 0.12 (CI 95% 0.09 - 0.38) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**161** per 1000	**18** per 1000 Forskjell: **132 færre** per 1000 (CI 95% 137 færre - 93 færre)	**Høy**	
Større blødning ved lav risiko (1 år)	Relativ risiko 2.63 (CI 95% 1.02 - 6.76) Basert på data fra 1,184	**3**	**8**	**Moderat** Upresise estimater	

	pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	per 1000 per 1000 Forskjell: **5 flere** per 1000 (CI 95% 0 flere - 15 flere)		
Større blødning ved moderat risiko (1 år)	Relativ risiko 2.63 (CI 95% 1.02 - 6.76) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**6** per 1000 **16** per 1000 Forskjell: **10 flere** per 1000 (CI 95% 1 flere - 29 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning ved lav risiko (5 år)	Relativ risiko 2.63 (CI 95% 1.02 - 6.76) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**15** per 1000 **39** per 1000 Forskjell: **24 flere** per 1000 (CI 95% 2 flere - 73 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning ved moderat risiko (5 år)	Relativ risiko 2.63 (CI 95% 1.02 - 6.76) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**30** per 1000 **79** per 1000 Forskjell: **49 flere** per 1000 (CI 95% 1 flere - 0 færre)	**Moderat** Upresise estimater	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[290] Palareti G et al; PROLONG Investigators. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. N Engl J Med. 2006;355(17): 1780-1789.. Pubmed Tidsskrift

[291] Schulman S et al; The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. N Engl J Med. 1997;336(6):393-398.. Pubmed Tidsskrift

[292] Kearon C et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. N Engl J Med. 1999;340(12):901-907.. Pubmed Tidsskrift

[293] Farraj RS. Anticoagulation period in idiopathic venous thromboembolism. How long is enough? Saudi Med J. 2004;25(7):848-851.. Pubmed

Svak Anbefaling

For pasienter uten kreftsykdom med DVT i overekstremitet foreslår vi bruk av antikoagulasjon inntil sentralvenekateteret kan fjernes fremfor å avbryte behandlingen etter 3 måneder.

Praktisk Info

En av følgende regimer foreslås:

1) Initial behandling med sc LMWH i minimum 5 dager og inntil INR i målområde (2,5 +/-0,5) i et døgn. Kan gi sc enoxaparin 1,5 mg/kg x1, dalteparin 200 IE/kg x 1 eller tinzaparin 175 IE/kg x 1. I tillegg warfarin 7,5 mg dag 1+2 med videre dosering utfra INR.

2) Rivaroksaban 15 mg x 2 i tre uker, fulgt av 20 mg x 1 om pasienten ikke har aktiv kreftsykdom.

Ved aktiv kreftsykdom bør det gis LMWH hele behandlingsforløpet. Se eller kapittelet om Praktisk gjennomføring av antikoagulasjonsbehandling.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Følgende estimater er basert på effektstudier (på warfarin) av førstegangs proksimal DVT i *underekstremitet*, utløst av risikofaktor. Risiko for residivtrombose ved DVT i overekstremitet er sannsynligvis lavere (observert 8% etter 5 år). Uten behandling er det rapportert at 5% utvikler lungeemboli og 20% posttrombotisk syndrom.

<u>3 vs 6-12 måneder, per 1000 pasienter fulgt i 1-3 år:</u>
9 større blødninger med 3 måneders vs 22 med 6-12 måneders behandling, ingen signifikant forskjell i residivtromboser eller mortalitet.

<u>3-6 måneder vs behandling på ubestemt tid, per 1000 pasienter fulgt i 5 år:</u>
56 residivtromboser (hvorav 1 fatal) ved kortere behandlingslengde sammenlignet med 30 ved behandling på ubestemt tid.

Store blødninger per 1000 (1 år) ved:
Liten blødningsrisiko øker fra 3 til 8.
Moderat blødningsrisiko øker fra 6 til 16.
Høy blødningsrisiko øker fra 24 til 63.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Lav. Anbefalingen baseres på indirekte data der den relative effekten av behandling er basert på studier på pasienter uten malign sykdom og DVT i underekstremitet. Det er dessuten upresise estimater (vide konfidensintervall) for større blødninger.

Verdier og preferanser

-

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Det er gjort lite forskning på naturalforløpet av tromber i overekstremitene og enda mindre på effekten av ulike behandlingsmodaliteter. 75% av DVT i overekstremiteter er sekundært til en utløsende faktor, som oftest CVK, malignitet eller pacemaker. Observasjonsstudier og indirekte data fra randomiserte studier på DVT i underekstremitetene har dog vist nytten av behandling da det reduserer risiko for lungeemboli og residivtrombose, muligens reduserer risiko for utvikling av PTS og behandling er forbundet med beskjedent økt blødningsrisiko.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Førstegangs-VT utløst av forbigående, ikke-kirurgisk risikofaktor med lav-moderat blødningsrisiko
Intervensjon: Forlenget antikoagulasjon
Komparator: Kortvarig antikoagulasjon

Sammendrag

Bibliografi: Palareti G, Cosmi B, Legnani C, et al; PROLONG Investigators. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. N Engl J Med. 2006;355(17): 1780-1789.
Schulman S, Granqvist S, Holmstrom M, et al; The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. N Engl J Med. 1997;336(6):393-398.
Kearon C, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. N Engl J Med. 1999;340(12):901-907.
Farraj RS. Anticoagulation period in idiopathic venous thromboembolism. How long is enough? Saudi Med J. 2004;25(7):848-851.

Studiene hadde ulik oppfølgingstid (10 mnd til 3 år) og lengde på kortvarig behandling med vitamin K antagonist (3-6 mnd).

Mortalitet: Det var få antall hendelser. To studier ble stoppet tidlig pga observert positiv effekt i intervensjongruppen.

Residivtrombose: Det antas at residivrisikoen etter det første året er ca halvparten av risikoen i løpet av det første året. Mortalitetsrisiko ved residivtrombose etter avsluttet behandling er anslått til 3.6% av Carrier et al.

Blødning: Årlig risiko for blødning er basert på data fra kontrollgruppene i de inkluderte studiene. Mortalitetsrisiko ved blødning under pågående initial antikoagulasjonsbehandling er anslått til 11.3% av Carrier et al.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Kortvarig antikoagulasjon	 Forlenget antikoagulasjon	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet	Relativ risiko 0.57 (CI 95% 0.31 - 1.03) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**63** per 1000	**36** per 1000 Forskjell: **27 færre** per 1000 (CI 95% 44 færre - 2 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Residiv-trombose (1 år)	Relativ risiko 0.12 (CI 95% 0.09 - 0.38) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier.	**50** per 1000	**6** per 1000 Forskjell: **44 færre** per 1000	**Høy**	

	Oppfølgingstid 10-36 mnd	(CI 95% 45 færre - 31 færre)		
Residiv-trombose (5 år)	Relativ risiko 0.12 (CI 95% 0.09 - 0.38) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**161** per 1000 **18** per 1000 Forskjell: **132 færre** per 1000 (CI 95% 137 færre - 93 færre)	**Høy**	
Større blødning ved lav risiko (1 år)	Relativ risiko 2.63 (CI 95% 1.02 - 6.76) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**3** per 1000 **8** per 1000 Forskjell: **5 flere** per 1000 (CI 95% 0 flere - 15 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning ved moderat risiko (1 år)	Relativ risiko 2.63 (CI 95% 1.02 - 6.76) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**6** per 1000 **16** per 1000 Forskjell: **10 flere** per 1000 (CI 95% 1 flere - 29 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning ved lav risiko (5 år)	Relativ risiko 2.63 (CI 95% 1.02 - 6.76) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**15** per 1000 **39** per 1000 Forskjell: **24 flere** per 1000 (CI 95% 2 flere - 73 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning ved moderat risiko (5 år)	Relativ risiko 2.63 (CI 95% 1.02 - 6.76) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**30** per 1000 **79** per 1000 Forskjell: **49 flere** per 1000 (CI 95% 1 flere - 0 færre)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[290] Palareti G et al; PROLONG Investigators. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. N Engl J Med. 2006;355(17): 1780-1789.. Pubmed Tidsskrift

[291] Schulman S et al; The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. N Engl J Med. 1997;336(6):393-398.. Pubmed Tidsskrift

[292] Kearon C et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. N Engl J Med. 1999;340(12):901-907.. Pubmed Tidsskrift

[293] Farraj RS. Anticoagulation period in idiopathic venous thromboembolism. How long is enough? Saudi Med J. 2004;25(7):848-851.. Pubmed

Posttrombotisk syndrom (PTS)

Svak Anbefaling

Vi foreslår at man ikke rutinemessig bruker kompresjonsstrømper for å forebygge posttrombotisk syndrom.
Hos pasienter med uttalte symptomer kan man vurdere kompresjonsstrømpe for arm.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Det er ikke mulig å estimere effekten av forebyggende behandling for PTS ved DVT i overekstremitet. PTS forekommer sjeldnere i disse tilfellene enn ved DVT i underekstremitet, men utvikles hos opptil 20%.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Lav, i fravær av randomiserte kontrollerte studier som har vurdert effekten av kompresjonsbandasjer og vene-aktive legemidler ved DVT i overekstremitet. Vi har ikke tatt inn indirekte dokumentasjon fra DVT i underekstremiteter da dette antas å ikke være overførbart.

Verdier og preferanser

Se rasjonale.

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Vi tror de fleste pasienter vil avstå fra bruk av kompresjonsbandasjer (som er vanskeligere å bruke enn strømper ved DVT) for å forebygge PTS da disse kan ha ukjente bivirkninger og ingen studier som viser gevinster. Ved manifest PTS foreligger det kun erfaringsbasert kunnskap for at strømper kan ha effekt. Vi tror de fleste pasienter vil ønske et behandlingsforsøk med kompresjonsstrømper gitt den potensielle gevinsten mht mindre plager med hevelse, smerter og tyngdefornemmelse i armen. Dette må avveies mot opplevd ubehag med bruk av slike strømper.

7.10 - Abdominale venetromboser

Symptomatiske venetromboser i splanknikusgebetet (v.porta, v.mesenterica, v.lienalis)

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler antikoagulasjon som for DVT fremfor ingen antikoagulasjon.

Praktisk Info

Øsofagusvariser sekundært til portvenetrombose er ikke nødvendigvis en kontraindikasjon til antikoagulasjon fordi slik behandling kan redusere portal hypertensjon.
LMWH er trolig å foretrekke fremfor warfarin ved aktiv kreftsykdom, leversykdom eller trombocytopeni.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Det er ikke mulig å estimere effekter av behandling med hensyn til reduksjon i residivtromboser eller økning i større blødninger. Flere observasjonsstudier indikerer at tarmiskemi opptrer sjelden (2%) ved antikoagulasjonsbehandling, at residivtromboser er vanlig (5%) uten antikoagulasjon eller etter antikoagulasjonsbehandling og at antikoagulasjon er effektiv i å forhindre progresjon og residivtromboser selv om slik behandling er assosiert med økt forekomst av større blødninger.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Moderat, i fravær av randomiserte studier ved abdominal venetromboser. Det er dog indirekte dokumentasjon av moderat kvalitet fra randomiserte studier av pasienter med DVT for reduksjon i residivtromboser uten betydelig økning i større blødninger.

Verdier og preferanser

-

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Vår anbefaling for antikoagulasjonsbehandling ved abdominale venetromboser er basert på indirekte dokumentasjon av moderat kvalitet fra pasienter med DVT. Samlet tilsier dokumentasjonen at 3 måneders behandling gir en betydelig reduksjon i residivtromboser uten betydelig økning i større blødninger.

Asymptomatisk, tilfeldig oppdaget trombose i splanknikusgebetet (v.porta, v.mesenterica, v.lienalis)

Svak Anbefaling

Vi foreslår å avstå fra antikoagulasjon.

Praktisk Info

Faktorer som kan gi støtte for bruk av antikoagulasjon er omfattende trombose som oppfattes å være akutt (dvs ikke synlig ved tidligere bildediagnostikk, intraluminal fylningsdefekt, mangel på kavernøs malformasjon), progresjon av trombose ved oppfølgende bildediagnostikk eller pågående cytostatikabehandling.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Det finnes begrenset med dokumentasjon fra både prospektive og randomiserte studier med hensyn til det naturlige forløpet til både symptomatiske og asymptomatiske tromber (dvs utvikling av abdominal iskemi, residiv, utvikling av portal hypertensjon) som ikke behandles. Kompliserende faktorer inkluderer variceblødninger (sekundært til portal hypertensjon), trombocytopeni (sekundært til hypersplenisime) og ev. samtidig levercirrhose og malignitet.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Lav. Direkte data fra observasjonsstudier og indirekte data fra randomiserte studier på andre former for venøs tromboembolisme understøtter nytten av antikoagulasjonsbehandling for symptomatiske tilfeller av abdominal trombose. For asymptomatiske tilfeller finnes det ingen studier.

Verdier og preferanser

-

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Vårt forslag om å avstå fra behandling av asymptomatiske abdominaltromboser er basert på manglende dokumentasjon av effekt på residivtromboser og mulig økt forekomst av større blødninger, sammen med praktiske ulemper med antikoagulasjonsbehandling.

Levervenetrombose (v. hepatica/budd chiari syndrom)

Svak Anbefaling

Vi foreslår behandling med antikoagulasjon som ved DVT ved symptomatisk levervenetrombose.
Vi foreslår å avstå fra antikoagulasjon ved tilfeldig påvist, asymptomatisk levervenetrombose.

Praktisk Info

Faktorer som tilsier antikoagulasjon hos pasienter med tilfeldig påvist levervenetrombose: omfattende trombose som later til å være akutt (eks ikke tilstede på tidligere røntgenbilder, intraluminal fylningsdefekt), progresjon på påfølgende avbildning, pågående kjemoterapi. Koagulopati grunnet leversvikt sekundært til levervenetrombose er ikke en kontraindikasjon for antikoagulasjon. LMWH er oftest å foretrekke fremfor warfarin om det foreligger leversvikt eller aktiv kreftsykdom.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Det finnes sparsomt med dokumentasjon på naturforløpet for denne tilstanden, ei heller studier som utførlig har studert effekten av antikoagulasjon. En prospektiv studie der 86 % av pasientene fikk antikoagulasjon viste at 34 % av pasientene måtte gjennomføre TIPS, 2 % fikk portosystemisk shunt og 12 % ble levertransplantert. 82 % overlevelse etter 2 år. En eldre retrospektiv studie viste ingen effekt på overlevelse.

Kvalitet på dokumentasjonen Lav

Lav.

Verdier og preferanser Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Det antas at flertallet pasienter med symptomatisk levervenetrombose vil ønske behandling da indirekte data fra studier på DVT og lungeemboli viser effekt av behandlingen.

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Indirekte dokumentasjon fra studier på behandling av DVT og lungeemboli viser klar effekt av antikoagulasjon. Forutsatt at pasienten ikke har kontraindikasjoner som svært høy blødningsrisiko av andre årsaker enn sekundær leversvikt, anses det rimelig å tilby pasienten behandling. Ved tilfeldig påviste tilfeller finnes det ingen dokumentasjon om forløp ved manglende behandling og vi foreslår her at det ikke gis en behandling med usikker effekt og potensielt alvorlige bivirkninger.

8 - Atrieflimmer

- Kapitellredaktør: Arnljot Tveit, avdelingssjef, dr.med., avd. for medisinsk forskning Vestre Viken HF.
- Panelmedlemmer: Sigrun Halvorsen, seksjonsoverlege, dr.med., hjertemedisinsk avd. OUS. Sara Ulimoen, lege, avd. for medisinsk forskning, Vestre Viken HF. Jan Pål Loennechen, lege, St. Olavs Hospital. Jørgen Smith, spesialist allmennmedisin, Rykkinn legekontor. Annette Kristiansen, lege i spesialisering, ph.d-stipendiat, medisinsk avd. SIHF, divisjon Gjøvik og Institutt for helse og samfunn, DMF-UiO.
- Metoderedaktør: Per Olav Vandvik, konstiutert overlege, dr.med., medisinsk avd. SIHF, divisjon Gjøvik. Forsker, Nasjonalt Kunnskapssenter for helsetjenesten. Førsteamanuensis, Institutt for helse og samfunn, DMF-UiO.

Interessekonflikter: Rapportert kun for endrede, ekskluderte og nye anbefalinger. Strek indikerer ingen konf

Anbefaling	Endring	Arnljot Tveit	Sara Ulimoen	Sigrun Halvorsen	Jørgen Smith	Lo
2.1.8. For patients with AF, including those with paroxysmal AF, who are at low risk of stroke (eg, CHADS2 [congestive heart failure, hypertension, age ≥ 75 years, diabetes mellitus, prior stroke or transient ischemic attack] score = 0), we suggest no therapy rather than antithrombotic therapy (Grade 2B).	Byttet fra CHADS2 til CHAD2S2-VASc på alle relevante anbefalinger. Ny risikoskår innebærer at slagrisikogrensen for behandling er satt lavere, ved CHA2DS2-VASc-skår på 1. Ved skår på 0 er det sterk anbefaling mot behandling.	Primær finansiell: foredrag for Astra-Zeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Glaxo Smith Kline, Merck, Sharp&Dome, Nycomed, Roche, Sanofi-Aventis, Pfizer og Baye	Primær finansiell: foredrag for Boehringer Ingelheim, Sanofi-Aventis, Deltatt på "advisory board" for Sanofi-Aventis	Primær finansiell: foredrag for Boehringer Ingelheim, Bayer og Bristol-Myers Squibb. Utprøver på RE-ALIGN (dabigatran) og ARISTOTLE (apixaban)	-	Prima Fored Nyco Boeh Ingell
For patients who do choose antithrombotic therapy, we suggest aspirin (75 mg to 325 mg once daily) rather than oral anticoagulation (Grade 2B) or combination therapy with aspirin and clopidogrel (Grade 2B).	Ekskludert.	Se over	Se over	Se over	-	
2.1.9. For patients with AF, including those with paroxysmal AF, who are at intermediate risk of stroke (eg, CHADS2 score = 1), we recommend oral anticoagulation rather than no therapy (Grade 1B).	Det gis en sterk anbefaling for antikoagulasjon ved CHAD2S2-VASc-skår på 2, hvilket innebærer omtrent samme slagrisiko som CHADS2-skår 1.	Se over	Se over	Se over	-	
We suggest oral anticoagulation rather than aspirin (75 mg to 325 mg once daily) (Grade 2B) or	Ekskludert.	Se over	Se over	Se over	-	

combination therapy with aspirin and clopidogrel (Grade 2B).						
For patients who are unsuitable for or choose not to take an oral anticoagulant (for reasons other than concerns about major bleeding), we suggest combination therapy with aspirin and clopidogrel rather than aspirin (75 mg to 325 mg once daily) (Grade 2B).	Ekskludert.	Se over	Se over	Se over	-	
2.1.10. For patients with AF, including those with paroxysmal AF, who are at high risk of stroke (eg, CHADS2 score = 2), we recommend oral anticoagulation rather than no therapy (Grade 1A), aspirin (75 mg to 325 mg once daily) (Grade 1B), or combination therapy with aspirin and clopidogrel (Grade 1B).	Inkorporert i anbefalingen for pas. med CHA2DS2-VASc-skår på 2 og høyere.	Se over	Se over	Se over	-	
For patients who are unsuitable for or choose not to take an oral anticoagulant (for reasons other than concerns about major bleeding), we recommend combination therapy with aspirin and clopidogrel rather than aspirin (75 mg to 325 mg once daily) (Grade 1B).	ASA-dosen er endret til 75 mg. Denne anbefalingen er ikke risikostratifisert. Alle risikogrupper gis en svak anbefaling.	Se over	Se over	Se over	-	
2.1.11. For patients with AF, including those with paroxysmal AF, for recommendations in favor of oral anticoagulation (including 2.1.9, 2.1.10, and excluding 2.2, 3.1, 3.2, 3.3), we suggest dabigatran 150 mg twice daily rather than adjusted-dose vitamin K antagonist (VKA) therapy (target INR range, 2.0-3.0) (Grade 2B).	Rivaroksaban og apixaban er lagt til som et alternativ til dabigatran.	Se over	Se over	Se over	-	
2.2.For patients with AF and mitral stenosis, we recommend adjusted-dose VKA therapy (target INR range, 2.0-3.0) rather than no therapy, aspirin	Ekskludert pga lav prevalens av mitralstenose.	Se over	Se over	Se over	-	

(75 mg to 325 mg once daily), or combination therapy with aspirin and clopidogrel (all Grade 1B).						
For patients with AF and mitral stenosis who are unsuitable for or choose not to take adjusted-dose VKA therapy (for reasons other than concerns about major bleeding), we recommend combination therapy with aspirin and clopidogrel rather than aspirin (75 mg to 325 mg once daily) alone (Grade 1B).	Ekskludert pga lav prevalens av mitralstenose.	Se over	Se over	Se over	-	
3.1. For patients with AF and stable coronary artery disease (eg, no acute coronary syndrome within the previous year) and who choose oral anticoagulation, we suggest adjusted-dose VKA therapy alone (target international normalized ratio [INR] range, 2.0-3.0) rather than the combination of adjusted-dose VKA therapy and aspirin (Grade 2C).						
3.2. For patients with AF at high risk of stroke (eg, CHADS2 score of 2 or greater) during the first month after placement of a bare-metal stent or the first 3 to 6 months after placement of a drug-eluting stent, we suggest triple therapy (eg, VKA therapy, aspirin, and clopidogrel) rather than dual antiplatelet therapy (eg, aspirin and clopidogrel) (Grade 2C).	Vi har ikke risikostratifisert anbefalingen. Denne pasientrguppen vil nærmest alltid ha CHA2DS2-VASc-skår på minimum 1.	Se over	Se over	Se over	-	
After this initial period of triple therapy, we suggest a VKA (INR 2.0-3.0) plus a single antiplatelet drug rather than VKA alone (Grade 2C).						
At 12 months after intracoronary stent placement, antithrombotic therapy is suggested as for patients with						

AF and stable coronary artery disease (see section 3.1).						
For patients with AF at low to intermediate risk of stroke (eg, CHADS2 score of 0 or 1) during the first 12 months after placement of an intracoronary stent (bare metal or drug eluting), we suggest dual antiplatelet therapy rather than triple therapy (Grade 2C). At 12 months after intracoronary stent placement, antithrombotic therapy is suggested as for patients with AF and stable coronary artery disease (see section 3.1).	Anbefalingen er ikke risikostratifisert (se over for anbefaling 3.2). Endret til å foreslå trippelterapi 1 mnd ved BMS og 3-6 mnd ved DES.	Se over	Se over	Se over	-	
3.3. For patients with AF at intermediate to high risk of stroke (eg, CHADS2 score of 1 or greater) who experience an acute coronary syndrome and do not undergo intracoronary stent placement, we suggest for the first 12 months, adjusted-dose VKA therapy (INR 2.0-3.0) plus single antiplatelet therapy rather than dual antiplatelet therapy (eg, aspirin and clopidogrel) or triple therapy (eg, warfarin, aspirin, and clopidogrel) (Grade 2C).After the first 12 months, antithrombotic therapy is suggested as for patients with AF and stable coronary artery disease (see section 3.1).	Anbefalingen er ikke risikostratifisert. Endret til en anbefaling om trippelterapi i 3-6 mnd etterfulgt av warfarin og enkel platehemming i totalt ett år for alle pasienter uavhengig av risiko. INR-mål er satt til 2,3 (2,0-2,5).	Se over	Se over	Se over	-	
For patients with AF at low risk of stroke (eg, CHADS2 score of 0), we suggest dual antiplatelet therapy (eg, aspirin and clopidogrel) rather than adjusted-dose VKA therapy (INR 2.0-3.0) plus single antiplatelet therapy or triple therapy (eg, warfarin, aspirin, and clopidogrel) (Grade 2C). After the first 12 months, antithrombotic therapy is suggested as for patients with AF and stable coronary artery disease (see section 3.1).	Det er ikke gitt anbefalinger som er risikostratifisert. Se ellers over for anbefaling 3.3.	Se over	Se over	Se over	-	

3.4. For patients with AF being managed with a rhythm control strategy (pharmacologic or catheter ablation), we suggest that antithrombotic therapy decisions follow the general risk-based recommendations for patients with AF in section 2.1, regardless of the apparent persistence of normal sinus rhythm (Grade 2C).	Inkludert i introduksjonen.					
3.5. For patients with atrial flutter, we suggest that antithrombotic therapy decisions follow the same risk-based recommendations as for AF.	Inkludert i introduksjonen.					
4.1.1. For patients with AF of greater than 48 h or unknown duration undergoing elective electrical or pharmacologic cardioversion, we recommend therapeutic anticoagulation (adjusted-dose VKA therapy, target INR range 2.0-3.0, low-molecular-weight heparin at full venous thromboembolism treatment doses, or dabigatran) for at least 3 weeks before cardioversion or a transesophageal echocardiography (TEE)-guided approach with abbreviated anticoagulation before cardioversion rather than no anticoagulation (Grade 1B).	LMWH er tatt ut som et alternativ. Det gis en svak anbefaling for elektrokonvertering etter TØE.	Se over	Se over	Se over	-	
We recommend therapeutic anticoagulation for at least 4 weeks after successful cardioversion to sinus rhythm rather than no anticoagulation, regardless of the baseline risk of stroke (Grade 1B). Decisions about anticoagulation beyond 4 weeks should be made in accordance with our risk-based recommendations for long-term antithrombotic therapy in section 2.1.	Vi gir en svak anbefaling for at pasienter med CHA2DS2-VASc-skår 1 kan vurderes individuelt vedrørende langtidsbehandling.	Se over	Se over	Se over	-	

4.1.2. For patients with AF of documented duration of 48 h or less undergoing elective cardioversion (electrical or pharmacologic), we suggest starting anticoagulation at presentation (low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin at full venous thromboembolism treatment doses) and proceeding to cardioversion rather than delaying cardioversion for 3 weeks of therapeutic anticoagulation or a TEE-guided approach (Grade 2C).						
After successful cardioversion to sinus rhythm, we recommend therapeutic anticoagulation for at least 4 weeks rather than no anticoagulation, regardless of baseline stroke risk (Grade 2C). Decisions about long-term anticoagulation after cardioversion should be made in accordance with our risk-based recommendations for long-term antithrombotic therapy in section 2.1.	Foreslås individuell vurdering av fortsatt behandling ved lav-intermediær risiko (CHAD2S2-VASc skår 0-1).	Se over	Se over	Se over	-	
4.2. For patients with AF and hemodynamic instability undergoing urgent cardioversion (electrical or pharmacologic), we suggest that therapeutic-dose parenteral anticoagulation be started before cardioversion, if possible (Grade 2C), but that initiation of anticoagulation must not delay any emergency intervention (Grade 2C).	Endret fra svak til sterk anbefaling.	Se over	Se over	Se over	-	
After successful cardioversion to sinus rhythm, we suggest therapeutic anticoagulation for at least 4 weeks after successful cardioversion to sinus rhythm rather than no anticoagulation, regardless of baseline stroke risk (Grade 2C). Decisions about anticoagulation beyond 4 weeks should be made in accordance	Endret fra svak til sterk anbefaling for de første 4 ukene for pasienter der varighet av AF er ukjent eller > 48 timer.	Se over	Se over	Se over	-	

with our risk-based recommendations for long-term antithrombotic therapy in section 2.1.						
4.3. For patients with atrial flutter undergoing elective or urgent pharmacologic or electrical cardioversion, we suggest that the same approach to thromboprophylaxis be used as for patients with atrial fibrillation undergoing cardioversion.	Omtales i den generelle introduksjonen.					
Vi anbefaler nye perorale antikoagulantia (dabigatran, rivaroksaban eller apixaban).	Laget en ny sterk anbefaling i favør av NOAC fremfor warfarin om pasienten av ulike grunner ikke kan ta warfarin.	Se over	Se over	Se over	-	
Dosering 150 mg x 2 anbefales for de fleste pasienter. Dosering 110 mg x 2 anbefales ved: Alder > 80 år. Bruk av interagerende medikamenter (for eksempel verapamil). Høy blødningsrisiko (HAS-BLED skår 3 eller høyere). Moderat nyresvikt (GFR 30-49 mL/min).	Ny anbefaling om dabigatran.	Se over	Se over	Se over	-	
Dosering 20 mg x 1 anbefales for de fleste pasienter. Dosering 15 mg x 1 anbefales ved: Høy blødningsrisiko (HAS-BLED skår 3 eller høyere). Moderat nyresvikt (GFR 30-49 mL/min).	Ny anbefaling om rivaroksaban.	Se over	Se over	Se over	-	
Dosering 5 mg x 2 anbefales for de fleste pasienter Dosering 2.5 mg x 2 anbefales når minst to av følgende karakteristika foreligger: Alder ≥ 80 år. Kroppsvekt ≤ 60 kg. Serumkreatinin ≥ 133 mikromol/l.	Ny anbefaling om apixaban.	Se over	Se over	Se over	-	

Informasjon

Retningslinjepanel: Arnljot Tveit, avdelingssjef, dr.med., avd. for medisinsk forskning Vestre Viken HF; Sigrun Halvorsen, seksjonsoverlege, dr.med., hjertemedisinsk avd. OUS; Sara Ulimoen, lege, avd. for medisinsk forskning, Vestre Viken HF; Jan Pål Loennechen, lege, St. Olavs Hospital; Jørgen Smith, spesialist allmennmedisin, Rykkinn legekontor; Annette Kristiansen, lege i spesialisering, ph.d-stipendiat, medisinsk avd. SIHF, divisjon Gjøvik og Institutt for helse og samfunn, DMF-UiO.

Overordnet

Informasjon

- Valg av antitrombotisk behandling ved atrieflimmer er avhengig av om det foreligger tilleggsrisikofaktorer for hjerneslag.
- CHA2DS2VASc score angir de viktigste tilleggsrisikofaktorene og anbefales som et verktøy for å anslå risiko for hjerneslag.

Denne kan også gjenfinnes ved å klikke på aktuelle anbefaling, under "praktisk informasjon".

- Valg av antitrombotisk behandling baserer seg på de samme prinsipper uavhengig av om det foreligger paroksysmal, persisterende eller permanent atrieflimmer.
- Ved atrieflutter gjelder de samme prinsipper for antitrombotisk behandling som ved atrieflimmer.
- Blødningsrisiko bør vurderes hos alle som får forskrevet antitrombotisk medikasjon, for eksempel ved hjelp av HAS-BLED skår.
- Anbefalingene nedenfor er i tråd med anbefalinger fra European Society of Cardiology publisert august 2012 (A. John Camm, Gregory Y.H. Lip, Raffaele De Caterina, Irene Savelieva, Dan Atar, Stefan H. Hohnloser, Gerhard Hindricks, Paulus Kirchhof. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. European Heart Journal)
- Godkjente indikasjoner for de nye perorale antikoagulantia er ikke nødvendigvis helt sammenfallende med anbefalingene gitt her, og det henvises til preparatomtalen for de enkelte medikamenter på dette punkt.

8.1 - Generell behandling

CHA2DS2-VASc skår 0 = lav risiko for slag

Sterk Anbefaling

Vi fraråder antitrombotisk behandling.

Praktisk Info

Husk at det i spesielle situasjoner, for eksempel før og etter elektrokonvertering eller ablasjon, kan være indikasjon for peroral antikoagulasjon, se spesifikke anbefalinger om elektrokonvertering.

CHA2DS2-VASc

0 poeng = lav risiko. 1 poeng = moderat risiko. 2 poeng og høyere = høy risiko

1 poeng	Hjertesvikt
1 poeng	Hypertensjon
1 poeng	Vaskulær sykdom (hjerteinfarkt, perifer karsykdom, aortaplakk)

1 poeng	Diabetes mellitus
2 poeng	Tidligere slag eller TIA
1 poeng	Kvinne
1 poeng	Alder 65-74 år
2 poeng	Alder 75 år og høyere

HAS-BLED

< 3 poeng = lav risiko (årlig blødningsrisiko 1,13-1,88%).

3 poeng eller høyere = høy risiko (årlig blødningsrisiko 3,74-12,5%)

1poeng	Hypertensjon (ukontrollert, > 160 mm Hg systolisk)
1poeng	Nyresvikt (dialyse, nyretransplantert, kreatinin > 200)
1poeng	Leversvikt (kronisk leversykdom, avvikende verdier: eks. bilirubin > 2x øvre referansegrense + ASAT/ALAT/ALP > 3 x øvre referansegrense)
1poeng	Tidligere slag
1poeng	Labil INR
1poeng	Alder > 65 år
1poeng	Platehemmer, NSAIDs
1poeng	Alkoholmisbruk
1poeng	Aktiv malign sykdom
1poeng	Mann

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Risiko på ett år per 1000 pasienter:
Ikke fatal iskemisk hjerneslag: 2 per 1000 pasienter uten behandling, 1 færre med warfarin eller nye perorale antikoagulantia (NOAC).
Død: 10 dødsfall uten, 3 færre med warfarin, 4 færre med nye perorale antikoagulantia (NOAC).
Større blødninger ved lav blødningsrisiko: 10 uten behandling, 15 flere med warfarin, 10 flere med NOAC.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Moderat. Det er noe usikkerhet forbundet med utgangsrisiko for slag, død og blødninger. Det er dessuten ikke påvist sikker forskjell i effekt (upresise estimater) mellom warfarin og NOAC på slag og blødninger.

Verdier og preferanser

Ingen betydelig variasjon forventet

De fleste pasienter vil trolig ikke velge antitrombotisk behandling gitt den lave risiko, begrenset absolutt effekt og ulemper ved å ta medisinene.

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Denne pasientgruppen har så lav risiko for hjerneslag (<1 % pr år) at effekten av behandling ikke oppveier ulempene.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Atrieflimmer og lav risiko for slag: CHA2DS2-VASc 0
Intervensjon: Warfarin
Komparator: Ingen behandling

Sammendrag

Bibliografi: Upublisert meta-analyse av AFASAK = Atrial Fibrillation Aspirin and Anticoagulation; BAATAF = Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation; CAFA = Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation; EAFT = European Atrial Fibrillation Trial; SPAF = Stroke Prevention in Atrial Fibrillation; SPINAF = Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation.
Resultater fra meta-analysen: 108 slag i kontrollarmen; 98% iskemiske, 2% hemorragiske.
36 slag i intervensjonsarmen; 94% iskemiske, 6% hemorragiske.

Jonas Bjerring Olesen, Gregory Y H Lip, Morten Lock Hansen et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. BMJ 2011;342:d124.

Leif Friberg, Marten Rosenqvis and Gregory Y.H. Lip. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. European Heart Journal (2012) 33, 1500–1510.

Adam SS, et al. Comparative Effectiveness of Warfarin and New Oral Anticoagulants for the Management of Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism. A Systematic Review. Annals of Internal Medicine, Online first August 28 2012.

H Ellekjær R Selmer. Hjerneslag – like mange rammes, men prognosen er bedre. Tidsskriftet 2007;127:740-3

Da denne retningslinjen har valgt å avvike fra den originale retningslinjen (AT9) i valg av risikoskår, med bytte fra CHADS2 til CHA2DS2-VASc, er estimater på utgangsrisiko (risiko uten antikoagulasjon) revidert.

Mortalitet: Utgangsrisiko for de med lav-moderat risko (CHA2DS2-VASc 0-1) er basert på gjennomsnittlig mortalitet for en 65 år gammel mann der data er hentet fra Statistisk Sentralbyrå, dette i mangel på pålitelige mortalitetsdata stratifisert etter CHA2DS2-VASc-skåren. Risikostratifiserte mortalitetsdata err til dels blitt publisert i store registerstudier fra Danmark (Olesen et al BMJ 2011) og Sverige (Friberg et al. European Heart Journal (2012), men disse overestimerer sannsynligvis mortalitetsrisikoen hos de med lavest slagrisiko da studiepopulasjonen utelukkende er innlagte pasienter med sannsynligvis høyere grad av komorbiditet enn pasienter håndtert i allmennpraksis.
Utgangsrisiko for de med høy risiko (CHA2DS2-VASc 2 eller høyere) er beregnet basert på data for warfaringruppen i en meta-analyse (Adam et al, Ann Int Med 2012) av studier på nye perorale antikoagulantia vs warfarin. I de tre inkluderte studiene på atrieflimmer var mortalitetsraten 6.3% (oppfølging opptil 2 år). Risikoen for død per år er beregnet ved å applisere RR 0.72 for å justere for effekt av warfarin. De inkluderte pasientene hadde generelt høyere risikoskår enn CHA2DS2-VASc 2.

Ikke-fatale slag: Utgangsrisiko i henhold til CHA2DS2-VASc er basert på en svensk registerstudie (Friberg et al) som rapporterte fatale og ikke-fatale slag sammen. Risikoestimatet gitt i Friberg et al er derfor justert for fatale slag (trukket fra 11% fatale slag. Ellekjær et al.). Registerstudien underestimerer sannsynligvis risiko hos pasienter med lavere skår, slik at for pasienter med CHA2DS2-VASc 1 er utgangsrisiko basert på insidensdata hos ASA-gruppen i to studier (AVERROES + ACTIVE).

Større blødning: Risikoen for større blødning er basert på en større systematisk oversikt med 40 observasjonsstudier av pasienter med atrieflimmer behandlet med peroral antikoagulasjon (Luciane Lopez et al). Antall rapporterte blødninger varierte betydelig mellom studiene, fra 0.40 til 7.53 per 100 pasientår (median 2.05 (1.56-3.90)). Gjennomsnittlig antall blødninger i meta-analysen var 2.53 per 100 pasientår og utgangsrisiko for blødning er deretter justert for effekt av antikoagulasjon. To større registerstudier fra Danmark (Olesen et al. Bleeding risk in "real world" patients with atrial fibrillation: comparison of two established bleeding prediction schemes in a nationwide cohort. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 9: 1460–1467) og Sverige viser høyere blødningsestimater. Registerstudiene overestimerer sannsynligvis blødningsrisikoen noe da de kun inkluderer innlagte pasienter. Risikofaktorer som gir økt blødningsrisiko bør bli tatt høyde for ved å bruke eksempelvis HAS-BLED skåren ved vurdering av den individuelle pasient. Risikoestimatet gitt i tabellen representerer en pasient med lav blødningsrisiko.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen behandling — Warfarin	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 0.72 (CI 95% 0.55 - 0.94) Basert på data fra 2,854 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 1.7 år	**10** per 1000 — **7** per 1000 Forskjell: **3 færre** per 1000 (CI 95% 5 færre - 0 færre)	**Høy**	
Slag (1 år)	Relativ risiko 0.34 (CI 95% 0.23 - 0.49) Basert på data fra 2,854 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 1.7 år	**2** per 1000 — **1** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 2 færre - 1 færre)	**Høy**	
Større blødning (1 år)	Relativ risiko 2.58 (CI 95% 1.12 - 5.97) Basert på data fra 2,854 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 1.7 år	**10** per 1000 — **25** per 1000 Forskjell: **15 flere** per 1000 (CI 95% 1 færre - 50 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[67] Upublisert meta-analyse av AFASAK, BAATAF, CAFA, EAFT, SPAF, SPINAF.

[68] Jonas Bjerring Olesen, Gregory Y H Lip, Morten Lock Hansen et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. BMJ 2011;342:d124.. Pubmed Tidsskrift

[69] Leif Friberg et al Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. European Heart Journal (2012) 33, 1500–1510.. Pubmed Tidsskrift

[70] Adam SS, et al. Comparative Effectiveness of Warfarin and New Oral Anticoagulants for the Management of Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism. A Systematic Review. Annals of Internal Medicine, Online first August 28 2012.. Pubmed Tidsskrift

[71] H Ellekjær R Selmer. Hjerneslag – like mange rammes, men prognosen er bedre. Tidsskriftet 2007;127:740-3. Pubmed

[80] Lopes et al. Bleeding risk in Atrial Fibrillation Patients taking Vitamin K Antagonists: Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Pharmacol Ther. 2013 Sep;94(3):367-75. Pubmed Tidsskrift

[81] Olesen et al. Bleeding risk in "real world" patients with atrial fibrillation: comparison of two established bleeding prediction schemes in a nationwide cohort. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 9: 1460–1467. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Atrieflimmer og lav risiko for slag: CHA2DS2-VASc 0
Intervensjon: Nye perorale antikoagulantia
Komparator: Warfarin

Sammendrag

Bibliografi: Adam SS, et al. Comparative Effectiveness of Warfarin and New Oral Anticoagulants for the Management of Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism. A Systematic Review. Annals of Internal Medicine, Online first August 28 2012

Risiko for alle utfall med warfarin: Videreført fra evidensprofilen "warfarin vs ingen behandling". Se sammendrag til denne tabellen for bakgrunnsopplysninger.

Kvalitet på dokumentasjonen: Nedgradert pga upresise estimater for slag og blødninger.

Blødning: Risikoen for gastrointestinal blødning er økt ved behandling med NOAC, men det er observert betydelig variasjon i resultatene på tvers av studiene (=heterogenitet, I2 75%).
Intrakraniell blødning: Det er lavere risiko for hjerneblødning med NOAC (RR 0.48 KI 0.36 - 0.62), med en årlig absolutt risikoreduksjon på 2 færre blødninger per 1000 pasienter behandlet.
Seponering av behandling: Sjansen for seponering av warfarin er basert på insidenstall fra meta-analysen av Adam et al.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Warfarin	 Nye perorale antikoagulantia	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 0.88 (CI 95% 0.82 - 0.96) Basert på data fra 44.442 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 2 år	**7** per 1000	**6** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 1 færre - 0 færre)	**Høy**	
Slag (1 år)	Relativ risiko 0.89 (CI 95% 0.78 - 1.02) Basert på data fra 44.442 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 2 år	**1** per 1000	**1** per 1000 Forskjell: **0 færre** per 1000 (CI 95% 0 færre - 0 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning (1 år)	Relativ risiko 0.8 (CI 95% 0.63 - 1.01) Basert på data fra 44.442 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 2 år	**25** per 1000	**20** per 1000 Forskjell: **5 færre** per 1000 (CI 95% 9 færre - 0 flere)	**Moderat** Heterogene og upresise estimater	

Seponering grunnet bivirkninger	Relativ risiko 1.23 (CI 95% 1.05 - 1.44) Basert på data fra 55.269 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 2 år	**31** per 1000 **39** per 1000 Forskjell: **8 flere** per 1000 (CI 95% 2 flere - 14 flere)	**Lav** Indirekte data og upresise estimater	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[70] Adam SS, et al. Comparative Effectiveness of Warfarin and New Oral Anticoagulants for the Management of Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism. A Systematic Review. Annals of Internal Medicine, Online first August 28 2012.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Atrieflimmer og lav risiko for slag: CHA2DS2-VASc 0
Intervensjon: ASA
Komparator: Ingen behandling

Sammendrag

Bibliografi: upublisert meta-analyse; (AFASAK I, SPAF I, EAFT, ESPS-2, UK-TIA, LASAF, JAST, SAFT).
ESPS = European Stroke Prevention Study; JAST = Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial; LASAF = Low-dose Aspirin, Stroke, Atrial Fibrillation; SAFT = Swedish Atrial Fibrillation Trial; UK-TIA = United Kingdom Transient Ischaemic Attack Aspirin Trial. Antithrombotic Trialists' Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ. 2002;324(7329):71-86.

Slag: Ved å begrense meta-analysen til kun RCTer som vurderte ASA alene mot ingen behandling (dvs ekskludere SAFT og dipyridamolgruppen i ESPS2) blir den relative effekten av ASA 0.81 (95% KI 0.66-1.01). Det er på grunn av dette noe upresise estimatet kun moderat kvalitet på dokumentasjonen.
Av totalt 197 ikke-fatale slag hos pasienter uten behandling var 98% iskemiske og 2% hemorragiske.
Av totalt 174 slag hos pasienter på platehemmende behandling var det lik fordeling mellom iskemiske og hemorragiske slag.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen behandling	ASA	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 0.89 (CI 95% 0.75 - 1.05) Basert på data fra 4,398	**10** per 1000	**9** per 1000	**Moderat** Upresise estimater	

	pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 2.1 år	Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 3 færre - 0 flere)		
Slag (1 år)	Relativ risiko 0.79 (CI 95% 0.65 - 0.96) Basert på data fra 4,772 pasienter i 8 studier. Oppfølgingstid 2.1 år	**2** per 1000 **2** per 1000 Forskjell: **0 flere** per 1000 (CI 95% 1 færre - 0 færre)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning (1 år)	Relativ risiko 1.6 (CI 95% 1.4 - 1.8) Oppfølgingstid 94.326 60) 2.1 år	**10** per 1000 **16** per 1000 Forskjell: **6 flere** per 1000 (CI 95% 4 flere - 8 flere)	**Høy**	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[72] Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ. 2002;324(7329):71-86. Pubmed Tidsskrift

[79] Upublisert metaanalyse; (AFASAK I, SPAF I, EAFT, ESPS-2, UK-TIA, LASAF, JAST, SAFT).

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Atrieflimmer og lav risiko for slag: CHA2DS2-VASc 0
Intervensjon: Warfarin
Komparator: ASA

Sammendrag

Bibliografi: Upublisert meta-analyse; (AFASAK I, AFASAK II, Vemmos et al69, BAFTA, EAFT, NASPEAF, PATAF, SIFA, SPAF II, SPAF III, WASPO).
ASA = acetylsalicyclic acid; BAFTA = Birmingham Atrial Fibrillation of the Aged; NASPEAF = National Study for Prevention of Embolism in Atrial Fibrillation; PATAF = Primary Prevention of Arterial Thromboembolism in Nonrheumatic AF in Primary Care Trial; SIFA = Studio Italiano Fibrillazione Artiale; WASPO = Warfarin vs Aspirin for Stroke Prevention in Octogenarians With AF.

Utgangsrisiko med ASA: Risikoestimatene for alle utfall er basert på estimater beskrevet i evidensprofilen "warfarin vs ingen behandling", justert for den relative effekten av ASA.

Slag: Av 209 ikke-fatale slag i ASA-gruppen var 97% iskemiske og 3% hemorragiske. Av 97 slag i warfarin-gruppen var 85% iskemiske og 15% hemorragiske.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** ASA Warfarin	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 0.97 (CI 95% 0.85 - 1.12) Basert på data fra 5,855 pasienter i 10 studier. Oppfølgingstid 1.8 år	**9** per 1000 **9** per 1000 Forskjell: **0 færre** per 1000 (CI 95% 1 færre - 1 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Slag (1 år)	Relativ risiko 0.48 (CI 95% 0.33 - 0.7) Basert på data fra 6,526 pasienter i 11 studier. Oppfølgingstid 1.8 år	**2** per 1000 **1** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 1 færre - 1 færre)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning (1 år)	Relativ risiko 1.42 (CI 95% 0.89 - 2.29) Basert på data fra 6,526 pasienter i 11 studier. Oppfølgingstid 1.8 år	**16** per 1000 **23** per 1000 Forskjell: **7 flere** per 1000 (CI 95% 2 flere - 21 flere)	**Høy**	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[73] Upublisert meta-analyse; (AFASAK I, AFASAK II, Vemmos et al69, BAFTA, EAFT, NASPEAF, PATAF, SIFA, SPAF II, SPAF III, WASPO).

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Atrieflimmer og lav risiko for slag: CHA2DS2-VASc 0
Intervensjon: ASA + klopidogrel
Komparator: ASA

Sammendrag

Bibliografi: Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, et al; ACTIVE Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;360(20):2066-2078.

Utgangsrisiko med ASA: Risikoestimatene for alle utfall er basert på estimater beskrevet i evidensprofilen "warfarin vs ingen behandling", justert for den relative effekten av ASA.

Slag: Det er ikke rapportert andel iskemiske og hemorragiske ikke-fatale slag, men av totalt antall slag (fatale + ikke-fatale) var 5% hemorragiske og 95% iskemiske eller av ukjent type i ASA-gruppen, vs 10% hemorragiske og 90% iskemiske hos de med dobbel platehemming.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** ASA — ASA + klopidogrel	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 0.98 (CI 95% 0.9 - 1.07) Basert på data fra 7,554 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 3.6 år	**9** per 1000 — **9** per 1000 Forskjell: **0 færre** per 1000 (CI 95% 1 færre - 1 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Slag (1 år)	Relativ risiko 0.72 (CI 95% 0.61 - 0.85) Basert på data fra 7,554 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 3.6 år	**2** per 1000 — **1** per 1000 Forskjell: **1 flere** per 1000 (CI 95% 1 færre - 0 færre)	**Høy**	
Større blødning (1 år)	Relativ risiko 1.5 (CI 95% 1.18 - 1.89) Basert på data fra 7,554 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 3.6 år	**16** per 1000 — **24** per 1000 Forskjell: **8 flere** per 1000 (CI 95% 3 flere - 14 flere)	**Høy**	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[74] Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, et al; ACTIVE Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;360(20):2066-2078.. Pubmed Tidsskrift

CHA2DS2-VASc skår 1 = moderat risiko for slag

Svak Anbefaling

Vi foreslår peroral antikoagulasjon.

Merknad: Kvinner under 65 år uten andre tilleggsrisikofaktorer enn kjønn anses som lavrisiko og det bør vurderes å avstå fra antitrombotisk behandling.

Praktisk Info

CHA2DS2-VASc

0 poeng = lav risiko. 1 poeng = moderat risiko. 2 poeng og høyere = høy risiko

1 poeng	Hjertesvikt
1 poeng	Hypertensjon
1 poeng	Vaskulær sykdom (hjerteinfarkt, perifer karsykdom, aortaplakk)
1 poeng	Diabetes mellitus
2 poeng	Tidligere slag eller TIA
1 poeng	Kvinne
1 poeng	Alder 65-74 år
2 poeng	Alder 75 år og høyere

HAS-BLED

< 3 poeng = lav risiko (årlig blødningsrisiko 1,13-1,88%).

3 poeng eller høyere = høy risiko (årlig blødningsrisiko 3,74-12,5%)

1poeng	Hypertensjon (ukontrollert, > 160 mm Hg systolisk)
1poeng	Nyresvikt (dialyse, nyretransplantert, kreatinin > 200)
1poeng	Leversvikt (kronisk leversykdom, avvikende verdier: eks. bilirubin > 2x øvre referansegrense + ASAT/ALAT/ALP > 3 x øvre referansegrense)
1poeng	Tidligere slag
1poeng	Labil INR
1poeng	Alder > 65 år
1poeng	Platehemmer, NSAIDs
1poeng	Alkoholmisbruk
1poeng	Aktiv malign sykdom

1poeng	Mann

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Risiko på ett år per 1000 pasienter:
Ikke-fatalt hjerneslag: 10 uten behandling, 3 færre med warfarin, eller nye perorale anticoagulantia (NOAC).
Død: 10 dødsfall uten, 3 færre med warfarin, 4 færre med NOAC.
Større blødninger ved lav risiko: 10 uten behandling, 15 flere med warfarin, 10 flere med NOAC.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Moderat. Den relative effekten av både warfarin og NOAC er basert på to meta-analyser av høy kvalitet.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Det antas at de fleste pasienter vil velge peroral antikoagulasjon gitt moderat risiko for hjerneslag og god effekt av behandlingen. Det er likevel ikke entydig at alle i denne pasientgruppen skal ha peroral antikoagulasjon, og det foreslås derfor at man tar pasienten med på råd.

Ressursbruk og andre hensyn

Vesentlige problemer, eller potensielle problemer, men ikke undersøkt

Det er betydelige samfunnsmessige økonomiske kostnader knyttet til peroral antikoagulasjon, slik at i denne gruppen er kost/nytteforholdet usikkert.

Begrunnelse

Denne pasientgruppen har moderat risiko for hjerneslag (1-2 % pr år), og det er en vurderingssak om man skal gi peroral antikoagulasjon. Hunkjønn er risikofaktor for hjerneslag først og fremst hos de eldste, og hvis hunkjønn er den faktoren som gir CHA2DS2-VASc 1 foreslås ingen antitrombotisk behandling.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Atrieflimmer og moderat risiko for slag: CHA2DS2-VASc 1
Intervensjon: Warfarin
Komparator: Ingen behandling

Sammendrag

Bibliografi: Upublisert meta-analyse av AFASAK = Atrial Fibrillation Aspirin and Anticoagulation; BAATAF = Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation; CAFA = Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation; EAFT = European Atrial Fibrillation Trial; SPAF = Stroke Prevention in Atrial Fibrillation; SPINAF = Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation.
Resultater fra meta-analysen: 108 slag i kontrollarmen; 98% iskemiske, 2% hemorragiske.
36 slag i intervensjonsarmen; 94% iskemiske, 6% hemorragiske.

Jonas Bjerring Olesen, Gregory Y H Lip, Morten Lock Hansen et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. BMJ 2011;342:d124.

Leif Friberg, Marten Rosenqvis and Gregory Y.H. Lip. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. European Heart Journal (2012) 33, 1500–1510.

Adam SS, et al. Comparative Effectiveness of Warfarin and New Oral Anticoagulants for the Management of Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism. A Systematic Review. Annals of Internal Medicine, Online first August 28 2012.

H Ellekjær R Selmer. Hjerneslag – like mange rammes, men prognosen er bedre. Tidsskriftet 2007;127:740-3

Da denne retningslinjen har valgt å avvike fra den originale retningslinjen (AT9) i valg av risikoskår, med bytte fra CHADS2 til CHA2DS2-VASc, er estimater på utgangsrisiko (risiko uten antikoagulasjon) revidert.

Mortalitet: Utgangsrisiko for de med lav-moderat risko (CHA2DS2-VASc 0-1) er basert på gjennomsnittlig mortalitet for en 65 år gammel mann der data er hentet fra Statistisk Sentralbyrå, dette i mangel på pålitelige mortalitetsdata stratifisert etter CHA2DS2-VASc-skåren. Risikostratifiserte mortalitetsdata err til dels blitt publisert i store registerstudier fra Danmark (Olesen et al BMJ 2011) og Sverige (Friberg et al. European Heart Journal (2012) 33, 1500–1510), men disse overestimerer sannsynligvis mortalitetsrisikoen hos de med lavest slagrisiko da studiepopulasjonen utelukkende er innlagte pasienter med sannsynligvis høyere grad av komorbiditet enn pasienter håndtert i allmennpraksis.
Utgangsrisiko for de med høy risiko (CHA2DS2-VASc 2 eller høyere) er beregnet basert på data for warfaringruppen i en meta-analyse (Adam et al, Ann Int Med 2012) av studier på nye perorale antikoagulantia vs warfarin. I de tre inkluderte studiene på atrieflimmer var mortalitetsraten 6.3% (oppfølging opptil 2 år). Risikoen for død per år er beregnet ved å applisere RR 0.72 for å justere for effekt av warfarin. De inkluderte pasientene hadde generelt høyere risikoskår enn CHA2DS2-VASc 2.

Ikke-fatale slag: Utgangsrisiko i henhold til CHA2DS2-VASc er basert på en svensk registerstudie (Friberg et al) som rapporterte fatale og ikke-fatale slag sammen. Risikoestimatet gitt i Friberg et al er derfor justert for fatale slag (trukket fra 11% fatale slag. Ellekjær et al.). Registerstudien underestimerer sannsynligvis risiko hos pasienter med lavere skår, slik at for pasienter med CHA2DS2-VASc 1 er utgangsrisiko basert på insidensdata hos ASA-gruppen i to studier (AVERROES + ACTIVE).

Større blødning: Risikoen for større blødning er basert på en større systematisk oversikt med 40 observasjonsstudier av pasienter med atrieflimmer behandlet med peroral antikoagulasjon (Luciane Lopez et al). Antall rapporterte blødninger varierte betydelig mellom studiene, fra 0.40 til 7.53 per 100 pasientår (median 2.05 (1.56-3.90)). Gjennomsnittlig antall blødninger i meta-analysen var 2.53 per 100 pasientår og utgangsrisiko for blødning er deretter justert for effekt av antikoagulasjon. To større registerstudier fra Danmark (Olesen et al. Bleeding risk in "real world" patients with atrial fibrillation: comparison of two established bleeding prediction schemes in a nationwide cohort. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 9: 1460–1467) og Sverige viser høyere blødningsestimater. Registerstudiene overestimerer sannsynligvis blødningsrisikoen noe da de kun inkluderer innlagte pasienter. Risikofaktorer som gir økt blødningsrisiko bør bli tatt høyde for ved å bruke eksempelvis HAS-BLED skåren ved vurdering av den individuelle pasient. Risikoestimatet gitt i tabellen representerer en pasient med lav blødningsrisiko.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen behandling — Warfarin	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 0.72 (CI 95% 0.55 - 0.94) Basert på data fra 2,854 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 1.7 år	**10** per 1000 — **7** per 1000 Forskjell: **3 færre** per 1000 (CI 95% 5 færre - 0 færre)	**Høy**	
Slag (1 år)	Relativ risiko 0.34 (CI 95% 0.23 - 0.49) Basert på data fra 2,854 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 1.7 år	**10** per 1000 — **3** per 1000 Forskjell: **7 færre** per 1000	**Høy**	

		(CI 95% 8 færre - 5 færre)		
Større blødning (1 år)	Relativ risiko 2.58 (CI 95% 1.12 - 5.97) Basert på data fra 2,854 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 1.7 år	**10** per 1000 **25** per 1000 Forskjell: **15 flere** per 1000 (CI 95% 1 færre - 50 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[67] Upublisert meta-analyse av AFASAK, BAATAF, CAFA, EAFT, SPAF, SPINAF.

[68] Jonas Bjerring Olesen, Gregory Y H Lip, Morten Lock Hansen et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. BMJ 2011;342:d124.. Pubmed Tidsskrift

[69] Leif Friberg et al Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. European Heart Journal (2012) 33, 1500–1510.. Pubmed Tidsskrift

[70] Adam SS, et al. Comparative Effectiveness of Warfarin and New Oral Anticoagulants for the Management of Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism. A Systematic Review. Annals of Internal Medicine, Online first August 28 2012.. Pubmed Tidsskrift

[71] H Ellekjær R Selmer. Hjerneslag – like mange rammes, men prognosen er bedre. Tidsskriftet 2007;127:740-3. Pubmed

[80] Lopes et al. Bleeding risk in Atrial Fibrillation Patients taking Vitamin K Antagonists: Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Pharmacol Ther. 2013 Sep;94(3):367-75. Pubmed Tidsskrift

[81] Olesen et al. Bleeding risk in "real world" patients with atrial fibrillation: comparison of two established bleeding prediction schemes in a nationwide cohort. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 9: 1460–1467. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Atrieflimmer og moderat risiko for slag: CHA2DS2-VASc 1
Intervensjon: Nye perorale antikoagulantia
Komparator: Warfarin

Sammendrag

Bibliografi: Adam SS, et al. Comparative Effectiveness of Warfarin and New Oral Anticoagulants for the Management of Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism. A Systematic Review. Annals of Internal Medicine, Online first August 28 2012

Risiko for alle utfall med warfarin: Videreført fra evidensprofilen "warfarin vs ingen behandling". Se sammendrag til denne tabellen for bakgrunnsopplysninger.

Kvalitet på dokumentasjonen: Nedgradert pga upresise estimater for slag og blødninger.

Blødning: Risikoen for gastrointestinal blødning er økt ved behandling med NOAC, men det er observert betydelig variasjon i resultatene på tvers av studiene (=heterogenitet, I2 75%).
Intrakraniell blødning: Det er lavere risiko for hjerneblødning med NOAC (RR 0.48 KI 0.36 - 0.62), med en årlig absolutt risikoreduksjon på 2 færre blødninger per 1000 pasienter behandlet.
Seponering av behandling: Sjansen for seponering av warfarin er basert på insidenstall fra meta-analysen av Adam et al.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Warfarin	 Nye perorale antikoagulantia	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 0.88 (CI 95% 0.82 - 0.96) Basert på data fra 44.442 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 2 år	**7** per 1000	**6** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 1 færre - 0 færre)	**Høy**	
Slag (1 år)	Relativ risiko 0.89 (CI 95% 0.78 - 1.02) Basert på data fra 44.442 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 2 år	**3** per 1000	**3** per 1000 Forskjell: **0 færre** per 1000 (CI 95% 1 færre - 0 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning (1 år)	Relativ risiko 0.8 (CI 95% 0.63 - 1.01) Basert på data fra 44.442 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 2 år	**25** per 1000	**20** per 1000 Forskjell: **5 færre** per 1000 (CI 95% 9 færre - 0 flere)	**Moderat** Heterogene og upresise estimater	
Seponering grunnet bivirkninger	Relativ risiko 1.23 (CI 95% 1.05 - 1.44) Basert på data fra 55.269 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 2 år	**31** per 1000	**39** per 1000 Forskjell: **8 flere** per 1000 (CI 95% 2 flere - 14 flere)	**Lav** Indirekte data	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen					

Referanser

[70] Adam SS, et al. Comparative Effectiveness of Warfarin and New Oral Anticoagulants for the Management of Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism. A Systematic Review. Annals of Internal Medicine, Online first August 28 2012..
Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Atrieflimmer og moderat risiko for slag: CHA2DS2-VASc 1
Intervensjon: ASA
Komparator: Ingen behandling

Sammendrag

Bibliografi: upublisert meta-analyse; (AFASAK I, SPAF I, EAFT, ESPS-2, UK-TIA, LASAF, JAST, SAFT).
ESPS = European Stroke Prevention Study; JAST = Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial; LASAF = Low-dose Aspirin, Stroke, Atrial Fibrillation; SAFT = Swedish Atrial Fibrillation Trial; UK-TIA = United Kingdom Transient Ischaemic Attack Aspirin Trial.
Antithrombotic Trialists' Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ. 2002;324(7329):71-86.

Slag: Ved å begrense meta-analysen til kun RCTer som vurderte ASA alene mot ingen behandling (dvs ekskludere SAFT og dipyridamolgruppen i ESPS2) blir den relative effekten av ASA 0.81 (95% KI 0.66-1.01). Det er på grunn av dette noe upresise estimatet kun moderat kvalitet på dokumentasjonen.
Av totalt 197 ikke-fatale slag hos pasienter uten behandling var 98% iskemiske og 2% hemorragiske.
Av totalt 174 slag hos pasienter på platehemmende behandling var det lik fordeling mellom iskemiske og hemorragiske slag.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen behandling ASA	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 0.89 (CI 95% 0.75 - 1.05) Basert på data fra 4,398 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 2.1 år	**10** per 1000 **9** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 3 færre - 0 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Slag (1 år)	Relativ risiko 0.79 (CI 95% 0.65 - 0.96) Basert på data fra 4,772 pasienter i 8 studier. Oppfølgingstid 2.1 år	**10** per 1000 **8** per 1000 Forskjell: **2 flere** per 1000 (CI 95% 4 færre - 0 færre)	**Moderat** Upresise estimater	

Større blødning (1 år)	Relativ risiko 1.6 (CI 95% 1.4 - 1.8) Oppfølgingstid 94.326 60) 2.1 år	**10** per 1000 **16** per 1000 Forskjell: **6 flere** per 1000 (CI 95% 4 flere - 8 flere)	**Høy**	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[72] Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ. 2002;324(7329):71-86. Pubmed Tidsskrift

[79] Upublisert metaanalyse; (AFASAK I, SPAF I, EAFT, ESPS-2, UK-TIA, LASAF, JAST, SAFT).

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Atrieflimmer og moderat risiko for slag: CHA2DS2-VASc 1
Intervensjon: Warfarin
Komparator: ASA

Sammendrag

Bibliografi: Upublisert meta-analyse; (AFASAK I, AFASAK II, Vemmos et al69, BAFTA, EAFT, NASPEAF, PATAF, SIFA, SPAF II, SPAF III, WASPO).
ASA = acetylsalicyclic acid; BAFTA = Birmingham Atrial Fibrillation of the Aged; NASPEAF = National Study for Prevention of Embolism in Atrial Fibrillation; PATAF = Primary Prevention of Arterial Thromboembolism in Nonrheumatic AF in Primary Care Trial; SIFA = Studio Italiano Fibrillazione Artiale; WASPO = Warfarin vs Aspirin for Stroke Prevention in Octogenarians With AF.

Utgangsrisiko med ASA: Risikoestimatene for alle utfall er basert på estimater beskrevet i evidensprofilen "warfarin vs ingen behandling", justert for den relative effekten av ASA.
Slag: Av 209 ikke-fatale slag i ASA-gruppen var 97% iskemiske og 3% hemorragiske. Av 97 slag i warfarin-gruppen var 85% iskemiske og 15% hemorragiske.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** ASA	Warfarin	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 0.97 (CI 95% 0.85 - 1.12) Basert på data fra 5,855	**9** per 1000	**9** per 1000	**Moderat** Upresise estimater	

	pasienter i 10 studier. Oppfølgingstid 1.8 år	Forskjell: **0 færre** per 1000 (CI 95% 1 færre - 1 flere)		
Slag (1 år)	Relativ risiko 0.48 (CI 95% 0.33 - 0.7) Basert på data fra 6,526 pasienter i 11 studier. Oppfølgingstid 1.8 år	**8** per 1000 **4** per 1000 Forskjell: **4 færre** per 1000 (CI 95% 5 færre - 2 færre)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning (1 år)	Relativ risiko 1.42 (CI 95% 0.89 - 2.29) Basert på data fra 6,526 pasienter i 11 studier. Oppfølgingstid 1.8 år	**16** per 1000 **23** per 1000 Forskjell: **7 flere** per 1000 (CI 95% 2 flere - 21 flere)	**Høy**	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[73] Upublisert meta-analyse; (AFASAK I, AFASAK II, Vemmos et al69, BAFTA, EAFT, NASPEAF, PATAF, SIFA, SPAF II, SPAF III, WASPO).

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Atrieflimmer og moderat risiko for slag: CHA2DS2-VASc 1
Intervensjon: ASA + klopidogrel
Komparator: ASA

Sammendrag

Bibliografi: Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, et al; ACTIVE Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;360(20):2066-2078.

Utgangsrisiko med ASA: Risikoestimatene for alle utfall er basert på estimater beskrevet i evidensprofilen "warfarin vs ingen behandling", justert for den relative effekten av ASA.

Slag: Det er ikke rapportert andel iskemiske og hemorragiske ikke-fatale slag, men av totalt antall slag (fatale + ikke-fatale) var 5% hemorragiske og 95% iskemiske eller av ukjent type i ASA-gruppen, vs 10% hemorragiske og 90% iskemiske hos de med dobbel platehemming.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** ASA ASA + klopidogrel	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 0.98 (CI 95% 0.9 - 1.07) Basert på data fra 7,554 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 3.6 år	**9** per 1000 **9** per 1000 Forskjell: **0 færre** per 1000 (CI 95% 1 færre - 1 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Slag (1 år)	Relativ risiko 0.72 (CI 95% 0.61 - 0.85) Basert på data fra 7,554 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 3.6 år	**8** per 1000 **7** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 3 færre - 1 færre)	**Høy**	
Større blødning (1 år)	Relativ risiko 1.5 (CI 95% 1.18 - 1.89) Basert på data fra 7,554 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 3.6 år	**16** per 1000 **24** per 1000 Forskjell: **8 flere** per 1000 (CI 95% 3 flere - 14 flere)	**Høy**	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[74] Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, et al; ACTIVE Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;360(20):2066-2078.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Atrieflimmer og moderat risiko for slag: CHA2DS2-VASc 1
Intervensjon: Dabigatran 150 mg x 2
Komparator: Warfarin

Sammendrag

Bibliografi: Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361(12):1139-1151.

Utgangrisiko (risiko med warfarin): For alle utfall er risikoestimatene basert på data beskrevet i evidensprofilen "warfarin vs ingen behandling".

Slag: Av totalt 149 ikke-fatale slag i warfaringruppen var 71% iskemiske og 29% hemorragiske.
Av totalt 101 ikke-fatale slag i dabigatrangruppen var 82% iskemiske og 18% hemorragiske.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Warfarin	Dabigatran 150 mg x 2	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 0.89 (CI 95% 0.79 - 1.01) Basert på data fra 12.098 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2 år	**7** per 1000	**6** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 1 færre - 0 færre)	**Moderat** Upresise estimater	
Slag (1 år)	Relativ risiko 0.67 (CI 95% 0.62 - 0.86) Basert på data fra 12.098 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2 år	**3** per 1000	**2** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 1 færre - 0 færre)	**Høy**	
Større blødning (1 år)	Relativ risiko 1.07 (CI 95% 0.91 - 1.26) Basert på data fra 12.098 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2 år	**25** per 1000	**27** per 1000 Forskjell: **2 flere** per 1000 (CI 95% 2 færre - 7 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen					

Referanser

[75] Connolly SJ et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361(12):1139-1151.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Atrieflimmer og moderat risiko for slag: CHA2DS2-VASc 1
Intervensjon: Dabigatran 110 mg x 2

Komparator: Warfarin

Sammendrag

Bibliografi: Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361(12):1139-1151.

Utgangrisiko (risiko med warfarin): For alle utfall er risikoestimatene basert på data beskrevet i evidensprofilen "warfarin vs ingen behandling".

Slag: Av totalt 149 ikke-fatale slag i warfaringruppen var 71% iskemiske og 29% hemorragiske.
Av totalt 101 ikke-fatale slag i dabigatrangruppen var 90% iskemiske og 10% hemorragiske.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Warfarin	Dabigatran 110 mg x 2	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 0.92 (CI 95% 0.81 - 1.04) Basert på data fra 12.037 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2 år	**7** per 1000	**6** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 1 færre - 0 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Slag (1 år)	Relativ risiko 0.89 (CI 95% 0.7 - 1.12) Basert på data fra 12.037 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2 år	**3** per 1000	**3** per 1000 Forskjell: **0 færre** per 1000 (CI 95% 1 færre - 0 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning (1 år)	Relativ risiko 0.95 (CI 95% 0.8 - 1.12) Basert på data fra 12.037 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2 år	**25** per 1000	**24** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 5 færre - 3 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[75] Connolly SJ et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361(12):1139-1151.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Atrieflimmer og moderat risiko for slag: CHA2DS2-VASc 1
Intervensjon: Apixaban
Komparator: Warfarin

Sammendrag

Bibliografi: Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldes M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011 Sep 15;365(11):981-92.

Redusert dose: 428 pasienter i apixabangruppen (4,7%) mottok 2,5 mg i stedet for 5 mg daglig. Denne gruppen hadde to eller flere av følgende kriterier: Alder > 80 år, vekt < 60 kg, s-kreatinin > 133 µmol/liter.

Utgangsrisiko med warfarin: Basert på estimater beskrevet i evidensprofilen "warfarin vs ingen behandling".

Større blødning: Er definert etter ISTH-kriteriene.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Warfarin — Apixaban	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 0.89 (CI 95% 0.8 - 1) Basert på data fra 18.201 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.8 år	**7** per 1000 — **6** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 1 færre - 0 færre)	**Moderat** Upresise estimater	
Slag (1 år)	Relativ risiko 0.85 (CI 95% 0.69 - 1.05) Basert på data fra 18.201 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.8 år	**3** per 1000 — **3** per 1000 Forskjell: **0 færre** per 1000 (CI 95% 1 færre - 0 færre)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning (1 år)	Relativ risiko 0.69 (CI 95% 0.6 - 0.8) Basert på data fra 18.14 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.8 år	**25** per 1000 — **17** per 1000 Forskjell: **8 færre** per 1000 (CI 95% 10 færre - 5 færre)	**Høy**	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[76] Granger CB et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011 Sep 15;365(11):981-92.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Atrieflimmer og moderat risiko for slag: CHA2DS2-VASc 1
Intervensjon: Rivaroksaban
Komparator: Warfarin

Sammendrag

Bibliografi: Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. N Engl Med. 2011;365:883-891.

Den endelige analysen ble ikke utført etter intention-to-treat, men derimot på safety, as-treated populasjonen. De nkluderte pasientene hadde en minimum CHADS2-skår på 2, hvilket er generelt noe høyere enn i RCT'ene som studerte apiksaban vs warfarin og dabigatran vs warfarin.

Utgangsrisiko med warfarin: Basert på estimater beskrevet i evidensprofilen "warfarin vs ingen behandling".

Intrakraniell blødning: 0.41% i rivaroksaban-gruppen og 0.71% i warfarin-gruppen hadde kombinert fatal og ikke-fatalt hemorragisk slag.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Warfarin — Rivaroksaban	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 0.85 (CI 95% 0.7 - 1.02) Basert på data fra 14.143 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.6 år	**7** per 1000 — **6** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000	**Moderat** Upresise estimater	
Slag (1 år)	Relativ risiko 0.89 (CI 95% 0.71 - 1.12) Basert på data fra 14.143 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.6 år	**3** per 1000 — **3** per 1000 Forskjell: **0 flere** per 1000 (CI 95% 1 færre - 0 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Større blødning (1 år)	Relativ risiko 1.11 (CI 95% 0.96 - 1.29) Basert på data fra 14.143 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.6 år	**25** per 1000 **28** per 1000 Forskjell: **3 flere** per 1000 (CI 95% 1 færre - 7 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[77] Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. N Engl Med. 2011;365:883-891.. Pubmed Tidsskrift

CHA2DS2-VASc skår ≥ 2 = høy risiko for slag

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler peroral antikoagulasjon.

Praktisk Info

Pasienter med CHA2DS2-VASc-skår 2 eller høyere bør vanligvis fortsette med peroral antikoagulasjon på ubestemt tid selv om stabil sinusrytme synes gjenopprettet etter konvertering eller ablasjon.

CHA2DS2-VASc

0 poeng = lav risiko. 1 poeng = moderat risiko. 2 poeng og høyere = høy risiko

1 poeng	Hjertesvikt
1 poeng	Hypertensjon
1 poeng	Vaskulær sykdom (hjerteinfarkt, perifer karsykdom, aortaplakk)
1 poeng	Diabetes mellitus
2 poeng	Tidligere slag eller TIA
1 poeng	Kvinne
1 poeng	Alder 65-74 år
2 poeng	Alder 75 år og høyere

HAS-BLED

< 3 poeng = lav risiko (årlig blødningsrisiko 1,13-1,88%).

3 poeng eller høyere = høy risiko (årlig blødningsrisiko 3,74-12,5%)

1poeng	Hypertensjon (ukontrollert, > 160 mm Hg systolisk)
1poeng	Nyresvikt (dialyse, nyretransplantert, kreatinin > 200)
1poeng	Leversvikt (kronisk leversykdom, avvikende verdier: eks. bilirubin > 2x øvre referansegrense + ASAT/ALAT/ALP > 3 x øvre referansegrense)
1poeng	Tidligere slag
1poeng	Labil INR
1poeng	Alder > 65 år
1poeng	Platehemmer, NSAIDs
1poeng	Alkoholmisbruk
1poeng	Aktiv malign sykdom
1poeng	Mann

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Risiko på ett år per 1000 pasienter:
Ikke-fatale hjerneslag: 51 uten behandling, 34 færre med warfarin, 36 færre med nye perorale antikoagulantia (NOAC).
Død: 42 dødsfall uten, 12 færre med warfarin, 16 færre med NOAC.
Større blødninger ved lav blødningsrisiko: 10 uten behandling, 15 flere med warfarin, 10 flere med NOAC.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Moderat. Den relative effekten av både warfarin og NOAC er basert på to meta-analyser av høy kvalitet. Det er dog en betydelig grad av heterogenitet mellom de ulike studiene. Det foreligger dessuten en viss grad av usikkerhet vedrørende utgangsrisiko for slag, død og blødning, da dette rapporteres ulikt på tvers av studiene.

Verdier og preferanser

Ingen betydelig variasjon forventet

De fleste pasienter vil trolig velge peroral antikoagulasjon gitt høy risiko for hjerneslag, god effekt og få ulemper ved å ta medisinene.

Ressursbruk og andre hensyn

Ingen vesentlige problemer med anbefalt alternativ

Gevinsten ved sparte hjerneslag anses å oppveie kostnadene ved behandlingen.

Begrunnelse

Denne pasientgruppen har så høy risiko for hjerneslag (> 2 % pr år) at effekten av peroral antikoagulasjon oppveier ulempene.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Atrieflimmer og høy risiko for slag: CHA2DS2-VASc 2 eller høyere
Intervensjon: Warfarin
Komparator: Ingen behandling

Sammendrag

Bibliografi: Upublisert meta-analyse av AFASAK = Atrial Fibrillation Aspirin and Anticoagulation; BAATAF = Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation; CAFA = Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation; EAFT = European Atrial Fibrillation Trial; SPAF = Stroke Prevention in Atrial Fibrillation; SPINAF = Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation.
Resultater fra meta-analysen: 108 slag i kontrollarmen; 98% iskemiske, 2% hemorragiske.
36 slag i intervensjonsarmen; 94% iskemiske, 6% hemorragiske.

Jonas Bjerring Olesen, Gregory Y H Lip, Morten Lock Hansen et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. BMJ 2011;342:d124.

Leif Friberg, Marten Rosenqvis and Gregory Y.H. Lip. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. European Heart Journal (2012) 33, 1500–1510.

Adam SS, et al. Comparative Effectiveness of Warfarin and New Oral Anticoagulants for the Management of Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism. A Systematic Review. Annals of Internal Medicine, Online first August 28 2012.

H Ellekjær R Selmer. Hjerneslag – like mange rammes, men prognosen er bedre. Tidsskriftet 2007;127:740-3

Da denne retningslinjen har valgt å avvike fra den originale retningslinjen (AT9) i valg av risikoskår, med bytte fra CHADS2 til CHA2DS2-VASc, er estimater på utgangsrisiko (risiko uten antikoagulasjon) revidert.

Mortalitet: Utgangsrisiko for de med lav-moderat risko (CHA2DS2-VASc 0-1) er basert på gjennomsnittlig mortalitet for en 65 år gammel mann der data er hentet fra Statistisk Sentralbyrå, dette i mangel på pålitelige mortalitetsdata stratifisert etter CHA2DS2-VASc-skåren. Risikostratifiserte mortalitetsdata err til dels blitt publisert i store registerstudier fra Danmark (Olesen et al BMJ 2011) og Sverige (Friberg et al. European Heart Journal (2012) 33, 1500–1510), men disse overestimerer sannsynligvis mortalitetsrisikoen hos de med lavest slagrisiko da studiepopulasjonen utelukkende er innlagte pasienter med sannsynligvis høyere grad av komorbiditet enn pasienter håndtert i allmennpraksis.
Utgangsrisiko for de med høy risiko (CHA2DS2-VASc 2 eller høyere) er beregnet basert på data for warfaringruppen i en meta-analyse (Adam et al, Ann Int Med 2012) av studier på nye perorale antikoagulantia vs warfarin. I de tre inkluderte studiene på atrieflimmer var mortalitetsraten 6.3% (oppfølging opptil 2 år). Risikoen for død per år er beregnet ved å applisere RR 0.72 for å justere for effekt av warfarin. De inkluderte pasientene hadde generelt høyere risikoskår enn CHA2DS2-VASc 2.

Ikke-fatale slag: Utgangsrisiko i henhold til CHA2DS2-VASc er basert på en svensk registerstudie (Friberg et al) som rapporterte fatale og ikke-fatale slag sammen. Risikoestimatet gitt i Friberg et al er derfor justert for fatale slag (trukket fra 11% fatale slag. Ellekjær et al.). Registerstudien underestimerer sannsynligvis risiko hos pasienter med lavere skår, slik at for pasienter med CHA2DS2-VASc 1 er utgangsrisiko basert på insidensdata hos ASA-gruppen i to studier (AVERROES + ACTIVE).

Større blødning: Risikoen for større blødning er basert på en større systematisk oversikt med 40 observasjonsstudier av pasienter med atrieflimmer behandlet med peroral antikoagulasjon (Luciane Lopez et al). Antall rapporterte blødninger varierte betydelig mellom studiene, fra 0.40 til 7.53 per 100 pasientår (median 2.05 (1.56-3.90)). Gjennomsnittlig antall blødninger i meta-analysen var 2.53 per 100 pasientår og utgangsrisiko for blødning er deretter justert for effekt av antikoagulasjon. To større registerstudier fra Danmark (Olesen et al. Bleeding risk in "real world" patients with atrial fibrillation: comparison of two established bleeding prediction schemes in a nationwide cohort. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 9: 1460–1467) og Sverige viser høyere blødningsestimater. Registerstudiene overestimerer sannsynligvis blødningsrisikoen noe da de kun inkluderer innlagte pasienter. Risikofaktorer som gir økt blødningsrisiko bør bli tatt høyde for ved å bruke eksempelvis HAS-BLED skåren ved vurdering av den individuelle pasient. Risikoestimatet gitt i tabellen representerer en pasient med lav blødningsrisiko.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen behandling	 Warfarin	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**

Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 0.72 (CI 95% 0.55 - 0.94) Basert på data fra 2,854 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 1.7 år	**42** per 1000 **30** per 1000 Forskjell: **12 færre** per 1000 (CI 95% 19 færre - 3 færre)	**Høy**	
Slag (1 år)	Relativ risiko 0.34 (CI 95% 0.23 - 0.49) Basert på data fra 2,854 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 1.7 år	**51** per 1000 **17** per 1000 Forskjell: **34 færre** per 1000 (CI 95% 39 færre - 26 færre)	**Høy**	
Større blødning (1 år)	Relativ risiko 2.58 (CI 95% 1.12 - 5.97) Basert på data fra 2,854 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 1.7 år	**10** per 1000 **25** per 1000 Forskjell: **15 flere** per 1000 (CI 95% 1 færre - 50 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[67] Upublisert meta-analyse av AFASAK, BAATAF, CAFA, EAFT, SPAF, SPINAF.

[68] Jonas Bjerring Olesen, Gregory Y H Lip, Morten Lock Hansen et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. BMJ 2011;342:d124.. Pubmed Tidsskrift

[69] Leif Friberg et al Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. European Heart Journal (2012) 33, 1500–1510.. Pubmed Tidsskrift

[70] Adam SS, et al. Comparative Effectiveness of Warfarin and New Oral Anticoagulants for the Management of Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism. A Systematic Review. Annals of Internal Medicine, Online first August 28 2012.. Pubmed Tidsskrift

[71] H Ellekjær R Selmer. Hjerneslag – like mange rammes, men prognosen er bedre. Tidsskriftet 2007;127:740-3. Pubmed

[80] Lopes et al. Bleeding risk in Atrial Fibrillation Patients taking Vitamin K Antagonists: Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Pharmacol Ther. 2013 Sep;94(3):367-75. Pubmed Tidsskrift

[81] Olesen et al. Bleeding risk in "real world" patients with atrial fibrillation: comparison of two established bleeding prediction schemes in a nationwide cohort. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 9: 1460–1467. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Atrieflimmer og høy risiko for slag: CHA2DS2-VASc 2 eller høyere

Intervensjon: Nye perorale antikoagulantia
Komparator: Warfarin

Sammendrag

Bibliografi: Adam SS, et al. Comparative Effectiveness of Warfarin and New Oral Anticoagulants for the Management of Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism. A Systematic Review. Annals of Internal Medicine, Online first August 28 2012

Risiko for alle utfall med warfarin: Videreført fra evidensprofilen "warfarin vs ingen behandling". Se sammendrag til denne tabellen for bakgrunnsopplysninger.

Kvalitet på dokumentasjonen: Nedgradert pga upresise estimater for slag og blødninger.

Blødning: Risikoen for gastrointestinal blødning er økt ved behandling med NOAC, men det er observert betydelig variasjon i resultatene på tvers av studiene (=heterogenitet, I2 75%).
Intrakraniell blødning: Det er lavere risiko for hjerneblødning med NOAC (RR 0.48 KI 0.36 - 0.62), med en årlig absolutt risikoreduksjon på 2 færre blødninger per 1000 pasienter behandlet.
Seponering av behandling: Sjansen for seponering av warfarin er basert på insidenstall fra meta-analysen av Adam et al.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Warfarin	 Nye perorale antikoagulantia	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 0.88 (CI 95% 0.82 - 0.96) Basert på data fra 44.442 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 2 år	**30** per 1000	**26** per 1000 Forskjell: **4 færre** per 1000 (CI 95% 5 færre - 1 færre)	**Høy**	
Slag (1 år)	Relativ risiko 0.89 (CI 95% 0.78 - 1.02) Basert på data fra 44.442 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 2 år	**17** per 1000	**15** per 1000 Forskjell: **2 færre** per 1000 (CI 95% 4 færre - 0 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning (1 år) 1 år	Relativ risiko 0.8 (CI 95% 0.63 - 1.01) Basert på data fra 44.442 pasienter i 3 studier. (Randomisert kontrollert) Oppfølgingstid 2 år	**25** per 1000	**20** per 1000 Forskjell: **5 færre** per 1000 (CI 95% 9 færre - 0 flere)	**Moderat** Heterogene og upresise estimater	

Seponering grunnet bivirkninger	Relativ risiko 1.23 (CI 95% 1.05 - 1.44) Basert på data fra 55.269 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 2 år	**31** per 1000 **39** per 1000 Forskjell: **8 flere** per 1000 (CI 95% 2 flere - 14 flere)	**Lav** Indirekte data og upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Større blødning (1 år)	**Resultater/ effekt av intervensjonen er funnet i Utgangsrisiko/ komparator estimat er funnet i** Kontrollarm i referanse brukt for intervensjonen	**Risk of bias: Ingen betydelig** **Heterogenitet (inconsistency): Ingen betydelig** **Upresise estimater (imprecision): Alvorlig/betydelig** En spredning fra 9 færre til 0 færre er for upresist. Ytterpunktene vil ha betydning for vurderingen av balansen mellom fordeler og ulemper. ;

Referanser

[70] Adam SS, et al. Comparative Effectiveness of Warfarin and New Oral Anticoagulants for the Management of Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism. A Systematic Review. Annals of Internal Medicine, Online first August 28 2012..
Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Atrieflimmer og høy risiko for slag: CHA2DS2-VASc 2 eller høyere
Intervensjon: ASA
Komparator: Ingen behandling

Sammendrag

Bibliografi: upublisert meta-analyse; (AFASAK I, SPAF I, EAFT, ESPS-2, UK-TIA, LASAF, JAST, SAFT).
ESPS = European Stroke Prevention Study; JAST = Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial; LASAF = Low-dose Aspirin, Stroke, Atrial Fibrillation; SAFT = Swedish Atrial Fibrillation Trial; UK-TIA = United Kingdom Transient Ischaemic Attack Aspirin Trial.
Antithrombotic Trialists' Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ. 2002;324(7329):71-86.

Slag: Ved å begrense meta-analysen til kun RCTer som vurderte ASA alene mot ingen behandling (dvs ekskludere SAFT og dipyridamolgruppen i ESPS2) blir den relative effekten av ASA 0.81 (95% KI 0.66-1.01). Det er på grunn av dette noe upresise estimatet kun moderat kvalitet på dokumentasjonen.
Av totalt 197 ikke-fatale slag hos pasienter uten behandling var 98% iskemiske og 2% hemorragiske.
Av totalt 174 slag hos pasienter på platehemmende behandling var det lik fordeling mellom iskemiske og hemorragiske slag.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen behandling ASA	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 0.89 (CI 95% 0.75 - 1.05) Basert på data fra 4,398 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 2.1 år	**42** per 1000 **37** per 1000 Forskjell: **5 færre** per 1000 (CI 95% 11 færre - 2 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Slag (1 år)	Relativ risiko 0.79 (CI 95% 0.65 - 0.96) Basert på data fra 4,772 pasienter i 8 studier. Oppfølgingstid 2.1 år	**51** per 1000 **40** per 1000 Forskjell: **11 færre** per 1000 (CI 95% 18 færre - 2 færre)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning (1 år)	Relativ risiko 1.6 (CI 95% 1.4 - 1.8) Oppfølgingstid 94.326 60) 2.1 år	**10** per 1000 **16** per 1000 Forskjell: **6 flere** per 1000 (CI 95% 4 flere - 8 flere)	**Høy**	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[72] Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ. 2002;324(7329):71-86. Pubmed Tidsskrift

[79] Upublisert metaanalyse; (AFASAK I, SPAF I, EAFT, ESPS-2, UK-TIA, LASAF, JAST, SAFT).

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Atrieflimmer og høy risiko for slag: CHA2DS2-VASc 2 eller høyere
Intervensjon: Warfarin
Komparator: ASA

Sammendrag

Bibliografi: Upublisert meta-analyse; (AFASAK I, AFASAK II, Vemmos et al69, BAFTA, EAFT, NASPEAF, PATAF, SIFA, SPAF II, SPAF III, WASPO).
ASA = acetylsalicyclic acid; BAFTA = Birmingham Atrial Fibrillation of the Aged; NASPEAF = National Study for Prevention of Embolism in Atrial Fibrillation; PATAF = Primary Prevention of Arterial Thromboembolism in Nonrheumatic AF in Primary Care Trial; SIFA = Studio Italiano Fibrillazione Artiale; WASPO = Warfarin vs Aspirin for Stroke Prevention in Octogenarians With AF.

Utgangsrisiko med ASA: Risikoestimatene for alle utfall er basert på estimater beskrevet i evidensprofilen "warfarin vs ingen behandling", justert for den relative effekten av ASA.
Slag: Av 209 ikke-fatale slag i ASA-gruppen var 97% iskemiske og 3% hemorragiske. Av 97 slag i warfarin-gruppen var 85% iskemiske og 15% hemorragiske.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** ASA — Warfarin	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 0.97 (CI 95% 0.85 - 1.12) Basert på data fra 5,855 pasienter i 10 studier. Oppfølgingstid 1.8 år	**37** per 1000 — **36** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 6 færre - 4 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Slag (1 år)	Relativ risiko 0.48 (CI 95% 0.33 - 0.7) Basert på data fra 6,526 pasienter i 11 studier. Oppfølgingstid 1.8 år	**40** per 1000 — **19** per 1000 Forskjell: **21 færre** per 1000 (CI 95% 27 færre - 12 færre)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning (1 år)	Relativ risiko 1.42 (CI 95% 0.89 - 2.29) Basert på data fra 6,526 pasienter i 11 studier. Oppfølgingstid 1.8 år	**16** per 1000 — **23** per 1000 Forskjell: **7 flere** per 1000 (CI 95% 2 flere - 21 flere)	**Høy**	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[73] Upublisert meta-analyse; (AFASAK I, AFASAK II, Vemmos et al69, BAFTA, EAFT, NASPEAF, PATAF, SIFA, SPAF II, SPAF III, WASPO).

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Atrieflimmer og høy risiko for slag: CHA2DS2-VASc 2 eller høyere
Intervensjon: ASA + klopidogrel
Komparator: ASA

Sammendrag

Bibliografi: Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, et al; ACTIVE Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;360(20):2066-2078.

Utgangsrisiko med ASA: Risikoestimatene for alle utfall er basert på estimater beskrevet i evidensprofilen "warfarin vs ingen behandling", justert for den relative effekten av ASA.

Slag: Det er ikke rapportert andel iskemiske og hemorragiske ikke-fatale slag, men av totalt antall slag (fatale + ikke-fatale) var 5% hemorragiske og 95% iskemiske eller av ukjent type i ASA-gruppen, vs 10% hemorragiske og 90% iskemiske hos de med dobbel platehemming.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** ASA — ASA + klopidogrel	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 0.98 (CI 95% 0.9 - 1.07) Basert på data fra 7,554 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 3.6 år	**37** per 1000 — **36** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 4 færre - 3 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Slag (1 år)	Relativ risiko 0.72 (CI 95% 0.61 - 0.85) Basert på data fra 7,554 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 3.6 år	**40** per 1000 — **29** per 1000 Forskjell: **11 færre** per 1000 (CI 95% 16 færre - 6 færre)	**Høy**	
Større blødning (1 år)	Relativ risiko 1.5 (CI 95% 1.18 - 1.89) Basert på data fra 7,554 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 3.6 år	**16** per 1000 — **24** per 1000 Forskjell: **8 flere** per 1000 (CI 95% 3 flere - 14 flere)	**Høy**	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[74] Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, et al; ACTIVE Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;360(20):2066-2078.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Atrieflimmer og høy risiko for slag: CHA2DS2-VASc 2 eller høyere
Intervensjon: Dabigatran 150 mg x 2
Komparator: Warfarin

Sammendrag

Bibliografi: Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361(12):1139-1151.

Utgangrisiko (risiko med warfarin): For alle utfall er risikoestimatene basert på data beskrevet i evidensprofilen "warfarin vs ingen behandling".

Slag: Av totalt 149 ikke-fatale slag i warfaringruppen var 71% iskemiske og 29% hemorragiske.
Av totalt 101 ikke-fatale slag i dabigatrangruppen var 82% iskemiske og 18% hemorragiske.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Warfarin	Dabigatran 150 mg x 2	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Slag (1 år)	Relativ risiko 0.67 (CI 95% 0.62 - 0.86) Basert på data fra 12.098 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2 år	**17** per 1000	**11** per 1000 Forskjell: **6 færre** per 1000 (CI 95% 8 færre - 2 færre)	**Høy**	
Større blødning (1 år)	Relativ risiko 1.07 (CI 95% 0.91 - 1.26) Basert på data fra 12.098 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2 år	**25** per 1000	**27** per 1000 Forskjell: **2 flere** per 1000 (CI 95% 2 færre - 7 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 0.89 (CI 95% 0.79 - 1.01) Basert på data fra	**30**	**27**	**Moderat** Upresise estimater	

	12.098 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2 år	per 1000 per 1000 Forskjell: **3 færre** per 1000 (CI 95% 6 færre - 0 flere)		

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[75] Connolly SJ et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361(12):1139-1151.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Atrieflimmer og høy risiko for slag: CHA2DS2-VASc 2 eller høyere
Intervensjon: Dabigatran 110 mg x 2
Komparator: Warfarin

Sammendrag

Bibliografi: Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361(12):1139-1151.

Utgangrisiko (risiko med warfarin): For alle utfall er risikoestimatene basert på data beskrevet i evidensprofilen "warfarin vs ingen behandling".

Slag: Av totalt 149 ikke-fatale slag i warfaringruppen var 71% iskemiske og 29% hemorragiske.
Av totalt 101 ikke-fatale slag i dabigatrangruppen var 90% iskemiske og 10% hemorragiske.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Warfarin Dabigatran 110 mg x 2	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Større blødning (1 år)	Relativ risiko 0.95 (CI 95% 0.8 - 1.12) Basert på data fra 12.037 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2 år	**25** per 1000 **24** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 5 færre - 3 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Slag (1 år)	Relativ risiko 0.89 (CI 95% 0.7 - 1.12) Basert på data fra 12.037 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2 år	**17** per 1000 **15** per 1000 Forskjell: **2 færre** per 1000 (CI 95% 5 færre - 2 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 0.92 (CI 95% 0.81 - 1.04) Basert på data fra 12.037 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2 år	**30** per 1000 **28** per 1000 Forskjell: **2 færre** per 1000 (CI 95% 6 færre - 1 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[75] Connolly SJ et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361(12):1139-1151.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Atrieflimmer og høy risiko for slag: CHA2DS2-VASc 2 eller høyere
Intervensjon: Apixaban
Komparator: Warfarin

Sammendrag

Bibliografi: Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldes M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011 Sep 15;365(11):981-92.

Redusert dose: 428 pasienter i apixabangruppen (4,7%) mottok 2,5 mg i stedet for 5 mg daglig. Denne gruppen hadde to eller flere av følgende kriterier: Alder > 80 år, vekt < 60 kg, s-kreatinin > 133 µmol/liter.

Utgangsrisiko med warfarin: Basert på estimater beskrevet i evidensprofilen "warfarin vs ingen behandling".

Større blødning: Er definert etter ISTH-kriteriene.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Warfarin	Apixaban	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt**	**Konklusjon**

			(kvalitet på dokumentasjonen)	
Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 0.89 (CI 95% 0.8 - 1) Basert på data fra 18.201 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.8 år	**30** per 1000 **27** per 1000 Forskjell: **3 færre** per 1000 (CI 95% 6 færre - 0 færre)	**Moderat** Upresise estimater	
Slag (1 år)	Relativ risiko 0.85 (CI 95% 0.69 - 1.05) Basert på data fra 18.201 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.8 år	**17** per 1000 **14** per 1000 Forskjell: **3 færre** per 1000 (CI 95% 5 færre - 1 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning (1 år)	Relativ risiko 0.69 (CI 95% 0.6 - 0.8) Basert på data fra 18.14 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.8 år	**25** per 1000 **17** per 1000 Forskjell: **8 færre** per 1000 (CI 95% 10 færre - 5 færre)	**Høy**	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[76] Granger CB et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011 Sep 15;365(11):981-92.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Atrieflimmer og høy risiko for slag: CHA2DS2-VASc 2 eller høyere
Intervensjon: Rivaroksaban
Komparator: Warfarin

Sammendrag

Bibliografi: Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. N Engl Med. 2011;365:883-891.

Den endelige analysen ble ikke utført etter intention-to-treat, men derimot på safety, as-treated populasjonen. De nkluderte pasientene hadde en minimum CHADS2-skår på 2, hvilket er generelt noe høyere enn i RCT'ene som studerte apiksaban vs

warfarin og dabigatran vs warfarin.

Utgangsrisiko med warfarin: Basert på estimater beskrevet i evidensprofilen "warfarin vs ingen behandling".

Intrakraniell blødning: 0.41% i rivaroksaban-gruppen og 0.71% i warfarin-gruppen hadde kombinert fatal og ikke-fatalt hemorragisk slag.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Warfarin Rivaroksaban	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 0.85 (CI 95% 0.7 - 1.02) Basert på data fra 14.143 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.6 år	**30** per 1000 **25** per 1000 Forskjell: **5 færre** per 1000 (CI 95% 9 færre - 1 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Slag (1 år)	Relativ risiko 0.89 (CI 95% 0.71 - 1.12) Basert på data fra 14.143 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.6 år	**17** per 1000 **3** per 1000 Forskjell: **2 flere** per 1000 (CI 95% 5 færre - 2 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning (1 år)	Relativ risiko 1.11 (CI 95% 0.96 - 1.29) Basert på data fra 14.143 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.6 år	**25** per 1000 **28** per 1000 Forskjell: **3 flere** per 1000 (CI 95% 1 færre - 7 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[77] Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. N Engl Med. 2011;365:883-891.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Atrieflimmer og lav risiko for slag: CHA2DS2-VASc 2 eller høyere

Intervensjon: Apixaban
Komparator: ASA

Sammendrag

Bibliografi: Connolly SJ et al; Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2011;364:806-17.

Studien ble avsluttet tidlig pga en betydelig forskjell i effekt mellom gruppene, i favør av apixaban. Kvaliteten på dokumentasjonen er ikke nedgradert pga tidlig avslutning da resultatene indirekte støttes av øvrige studier på apixaban vs warfarin og warfarin vs platehemmer.
6% i apixabangruppen mottok en redusert dose på 2,5 mg x 1. Pasienter som fylte to av følgende kriterier mottok redusert dose: Alder 80 år eller eldre, vekt 60 kg eller lavere, s-kreatinin 133 mikromol/liter eller høyere.
Henholdsvis 36 og 37% av pasientene i apixaban og ASA-gruppen hadde CHADS2-skår 0-1.

Utgangsrisiko med ASA: Basert på estimater beskrevet i evidensprofilen "warfarin vs ingen behandling", justert for effekten av ASA.

Slag: 6 av 2808 (0,2%) i apixabangruppen og 9 av 2791 (0,3%) i ASA-gruppen utviklet et hemorragisk slag.

Blødning: Blødningsestimatet inkluderer fatale blødninger da fatale og ikke-fatale hendelser ikke ble rapportert separat. Av alle større blødninger (intra- og ekstrakranielle) ble det rapportert 4 fatale tilfeller (0,1%) i apixabangruppen og 6 (0,2%) i ASA-gruppen. I tabellen er det kun oppgitt større ekstrakranielle blødninger. Det var totalt 11 (0,4%) intrakranielle blødninger i apixabangruppen og 13 (0,4%) i ASA-gruppen.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** ASA	 Apixaban	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 0.79 (CI 95% 0.62 - 1.02) Basert på data fra 5,599 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.1 år	**37** per 1000	**29** per 1000 Forskjell: **8 færre** per 1000 (CI 95% 14 færre - 1 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Slag (1 år)	Relativ risiko 0.46 (CI 95% 0.33 - 0.65) Basert på data fra 5,599 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.1 år	**40** per 1000	**18** per 1000 Forskjell: **22 færre** per 1000 (CI 95% 27 færre - 14 færre)	**Høy**	
Større blødning (1 år)	Relativ risiko 1.23 (CI 95% 0.74 - 2.05) Basert på data fra 5,599 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.1 år	**16** per 1000	**20** per 1000 Forskjell: **4 flere** per 1000 (CI 95% 0 færre - 17 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[78] Connolly SJ et al; Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2011;364:806-17.. Pubmed Tidsskrift

Atrieflimmer, valg av peroral antikoagulasjon

Svak Anbefaling

Vi foreslår nye perorale antikoagulantia (dabigatran, rivaroksaban eller apixaban) fremfor warfarin.

Merknad: Pasienter som er etablert på warfarin med stabile INR-verdier kan trygt fortsette med det. Dabigatran eller rivaroksaban anbefales ikke til pasienter med alvorlig nyresvikt (GFR < 30 mL/min.).

Praktisk Info

Alle nye pasienter med atrieflimmer og indikasjon for perioral antikoagulasjon som ikke er etablert på warfarin bør få tilbud om å starte et av de nye perorale antikoagulantia, med mindre warfarin er spesielt indisert (mekanisk hjerteklaff, før og etter ablasjon i venstre forkammer).

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Nye perorale antikoagulantia versus warfarin per 1000 pasienter behandlet 1 år:
Død og hjerneslag: Ingen sikker forskjell.
Større blødninger: Overordnet ingen sikker forskjell, men det er sett halvering av antall hjerneblødninger (absolutt risikoreduksjon 2 færre per 1000 pasienter behandlet i ett år).
Hjerteinfarkt: ingen sikker forskjell. Unntaket er dabigatran som økte risikoen sammenlignet med warfarin. I de to studiene som er lagt til grunn dog observert generelt svært lav risiko på 5/1000 med warfarin, mot 6/1000 med dabigatran.
Behandlingsavbrudd (pga bivirkninger mm): 31 avbrutt med warfarin, 39 med NOAC.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Moderat, de forventede effektene av NOAC sammenlignet mot warfarin er hentet fra en systematisk oversikt med heterogenitet i resultatene, og upresise resultater (vide konfidensintervaller) for død og blødninger. Dabigatran var assosiert med økning i hjerteinfarkt og avbrudd i behandlingen i pålitelig subgruppeanalyse.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

De fleste pasienter vil trolig velge nye perorale antikoagulantia gitt noe bedre effekt og færre ulemper ved å ta medisinene. Pasienter som trives godt med warfarin og som har god INR kontroll vil trolig ønske å fortsette med det.

Ressursbruk og andre hensyn

Vesentlige problemer, eller potensielle problemer, men ikke undersøkt

Medikamentkostnadene ved nye perorale antikoagulantia er høyere enn for warfarin, men når en tar hensyn til at en slipper INR-kontroller og har noe bedre effekt mot hjerneslag antas de nye perorale antikoagulantia å være kostnadseffektive totalt sett.

Begrunnelse

De nye perorale antikoagulantia har minst like god forebyggende effekt mot hjerneslag, lavere risiko for hjerneblødning og er mer praktiske i bruk. Vi foreslår derfor at de nye perorale antikoagulantia er førstevalg fremfor warfarin der hvor peroral antikoagulasjon er indisert. Godt gjennomført warfarinbehandling med stabile INR-verdier har imidlertid et kost/nytteforhold når det man ser ved de nye medikamentene, slik at pasienter med godt etablert og stabil warfarinbehandling kan fortsette med denne hvis de ønsker.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Atrieflimmer og moderat risiko for slag: CHA2DS2-VASc 1
Intervensjon: Nye perorale antikoagulantia
Komparator: Warfarin

Sammendrag

Bibliografi: Adam SS, et al. Comparative Effectiveness of Warfarin and New Oral Anticoagulants for the Management of Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism. A Systematic Review. Annals of Internal Medicine, Online first August 28 2012

Risiko for alle utfall med warfarin: Videreført fra evidensprofilen "warfarin vs ingen behandling". Se sammendrag til denne tabellen for bakgrunnsopplysninger.

Kvalitet på dokumentasjonen: Nedgradert pga upresise estimater for slag og blødninger.

Blødning: Risikoen for gastrointestinal blødning er økt ved behandling med NOAC, men det er observert betydelig variasjon i resultatene på tvers av studiene (=heterogenitet, I2 75%).
Intrakraniell blødning: Det er lavere risiko for hjerneblødning med NOAC (RR 0.48 KI 0.36 - 0.62), med en årlig absolutt risikoreduksjon på 2 færre blødninger per 1000 pasienter behandlet.
Seponering av behandling: Sjansen for seponering av warfarin er basert på insidenstall fra meta-analysen av Adam et al.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Warfarin	 Nye perorale antikoagulantia	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 0.88 (CI 95% 0.82 - 0.96) Basert på data fra 44.442 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 2 år	**7** per 1000	**6** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 1 færre - 0 færre)	**Høy**	
Slag (1 år)	Relativ risiko 0.89 (CI 95% 0.78 - 1.02) Basert på data fra	**3** per 1000	**3** per 1000	**Moderat** Upresise estimater	

	44.442 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 2 år	Forskjell: **0 færre** per 1000 (CI 95% 1 færre - 0 flere)		
Større blødning (1 år)	Relativ risiko 0.8 (CI 95% 0.63 - 1.01) Basert på data fra 44.442 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 2 år	**25** per 1000 **20** per 1000 Forskjell: **5 færre** per 1000 (CI 95% 9 færre - 0 flere)	**Moderat** Heterogene og upresise estimater	
Seponering grunnet bivirkninger	Relativ risiko 1.23 (CI 95% 1.05 - 1.44) Basert på data fra 55.269 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 2 år	**31** per 1000 **39** per 1000 Forskjell: **8 flere** per 1000 (CI 95% 2 flere - 14 flere)	**Lav** Indirekte data	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[70] Adam SS, et al. Comparative Effectiveness of Warfarin and New Oral Anticoagulants for the Management of Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism. A Systematic Review. Annals of Internal Medicine, Online first August 28 2012..
Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Atrieflimmer og høy risiko for slag: CHA2DS2-VASc 2 eller høyere
Intervensjon: Nye perorale antikoagulantia
Komparator: Warfarin

Sammendrag

Bibliografi: Adam SS, et al. Comparative Effectiveness of Warfarin and New Oral Anticoagulants for the Management of Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism. A Systematic Review. Annals of Internal Medicine, Online first August 28 2012

Risiko for alle utfall med warfarin: Videreført fra evidensprofilen "warfarin vs ingen behandling". Se sammendrag til denne tabellen for bakgrunnsopplysninger.

Kvalitet på dokumentasjonen: Nedgradert pga upresise estimater for slag og blødninger.

Blødning: Risikoen for gastrointestinal blødning er økt ved behandling med NOAC, men det er observert betydelig variasjon i

resultatene på tvers av studiene (=heterogenitet, I2 75%).
Intrakraniell blødning: Det er lavere risiko for hjerneblødning med NOAC (RR 0.48 KI 0.36 - 0.62), med en årlig absolutt risikoreduksjon på 2 færre blødninger per 1000 pasienter behandlet.
Seponering av behandling: Sjansen for seponering av warfarin er basert på insidenstall fra meta-analysen av Adam et al.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Warfarin	 Nye perorale antikoagulantia	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 0.88 (CI 95% 0.82 - 0.96) Basert på data fra 44.442 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 2 år	**30** per 1000	**26** per 1000 Forskjell: **4 færre** per 1000 (CI 95% 5 færre - 1 færre)	**Høy**	
Slag (1 år)	Relativ risiko 0.89 (CI 95% 0.78 - 1.02) Basert på data fra 44.442 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 2 år	**17** per 1000	**15** per 1000 Forskjell: **2 færre** per 1000 (CI 95% 4 færre - 0 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning (1 år) 1 år	Relativ risiko 0.8 (CI 95% 0.63 - 1.01) Basert på data fra 44.442 pasienter i 3 studier. (Randomisert kontrollert) Oppfølgingstid 2 år	**25** per 1000	**20** per 1000 Forskjell: **5 færre** per 1000 (CI 95% 9 færre - 0 flere)	**Moderat** Heterogene og upresise estimater	
Seponering grunnet bivirkninger	Relativ risiko 1.23 (CI 95% 1.05 - 1.44) Basert på data fra 55.269 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 2 år	**31** per 1000	**39** per 1000 Forskjell: **8 flere** per 1000 (CI 95% 2 flere - 14 flere)	**Lav** Indirekte data og upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen		
Større blødning (1 år)	**Resultater/ effekt av intervensjonen er funnet i** **Utgangsrisiko/ komparator estimat er funnet i** Kontrollarm i referanse brukt for intervensjonen	**Risk of bias: Ingen betydelig** **Heterogenitet (inconsistency): Ingen betydelig** **Upresise estimater (imprecision): Alvorlig/betydelig** En spredning fra 9 færre til 0 færre er for upresist. Ytterpunktene vil ha betydning for vurderingen av balansen mellom fordeler og ulemper. ;

Referanser

[70] Adam SS, et al. Comparative Effectiveness of Warfarin and New Oral Anticoagulants for the Management of Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism. A Systematic Review. Annals of Internal Medicine, Online first August 28 2012..
Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Atrieflimmer og moderat risiko for slag: CHA2DS2-VASc 1
Intervensjon: Dabigatran 150 mg x 2
Komparator: Warfarin

Sammendrag

Bibliografi: Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361(12):1139-1151.

Utgangrisiko (risiko med warfarin): For alle utfall er risikoestimatene basert på data beskrevet i evidensprofilen "warfarin vs ingen behandling".

Slag: Av totalt 149 ikke-fatale slag i warfaringruppen var 71% iskemiske og 29% hemorragiske.
Av totalt 101 ikke-fatale slag i dabigatrangruppen var 82% iskemiske og 18% hemorragiske.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Warfarin	Dabigatran 150 mg x 2	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 0.89 (CI 95% 0.79 - 1.01) Basert på data fra 12.098 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2 år	**7** per 1000	**6** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 1 færre - 0 færre)	**Moderat** Upresise estimater	
Slag (1 år)	Relativ risiko 0.67 (CI 95% 0.62 - 0.86) Basert på data fra 12.098 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2 år	**3** per 1000	**2** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 1 færre - 0 færre)	**Høy**	

Større blødning (1 år)	Relativ risiko 1.07 (CI 95% 0.91 - 1.26) Basert på data fra 12.098 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2 år	**25** per 1000 **27** per 1000 Forskjell: **2 flere** per 1000 (CI 95% 2 færre - 7 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[75] Connolly SJ et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361(12):1139-1151.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Atrieflimmer og høy risiko for slag: CHA2DS2-VASc 2 eller høyere
Intervensjon: Dabigatran 150 mg x 2
Komparator: Warfarin

Sammendrag

Bibliografi: Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361(12):1139-1151.

Utgangrisiko (risiko med warfarin): For alle utfall er risikoestimatene basert på data beskrevet i evidensprofilen "warfarin vs ingen behandling".

Slag: Av totalt 149 ikke-fatale slag i warfaringruppen var 71% iskemiske og 29% hemorragiske.
Av totalt 101 ikke-fatale slag i dabigatrangruppen var 82% iskemiske og 18% hemorragiske.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Warfarin / Dabigatran 150 mg x 2	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Slag (1 år)	Relativ risiko 0.67 (CI 95% 0.62 - 0.86) Basert på data fra 12.098 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2 år	**17** per 1000 **11** per 1000 Forskjell: **6 færre** per 1000 (CI 95% 8 færre - 2 færre)	**Høy**	

Større blødning (1 år)	Relativ risiko 1.07 (CI 95% 0.91 - 1.26) Basert på data fra 12.098 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2 år	**25** per 1000 **27** per 1000 Forskjell: **2 flere** per 1000 (CI 95% 2 færre - 7 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 0.89 (CI 95% 0.79 - 1.01) Basert på data fra 12.098 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2 år	**30** per 1000 **27** per 1000 Forskjell: **3 færre** per 1000 (CI 95% 6 færre - 0 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[75] Connolly SJ et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361(12):1139-1151.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Atrieflimmer og moderat risiko for slag: CHA2DS2-VASc 1
Intervensjon: Dabigatran 110 mg x 2
Komparator: Warfarin

Sammendrag

Bibliografi: Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361(12):1139-1151.

Utgangrisiko (risiko med warfarin): For alle utfall er risikoestimatene basert på data beskrevet i evidensprofilen "warfarin vs ingen behandling".

Slag: Av totalt 149 ikke-fatale slag i warfaringruppen var 71% iskemiske og 29% hemorragiske.
Av totalt 101 ikke-fatale slag i dabigatrangruppen var 90% iskemiske og 10% hemorragiske.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Warfarin	Dabigatran 110 mg x 2	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**

Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 0.92 (CI 95% 0.81 - 1.04) Basert på data fra 12.037 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2 år	**7** per 1000 **6** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 1 færre - 0 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Slag (1 år)	Relativ risiko 0.89 (CI 95% 0.7 - 1.12) Basert på data fra 12.037 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2 år	**3** per 1000 **3** per 1000 Forskjell: **0 færre** per 1000 (CI 95% 1 færre - 0 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning (1 år)	Relativ risiko 0.95 (CI 95% 0.8 - 1.12) Basert på data fra 12.037 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2 år	**25** per 1000 **24** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 5 færre - 3 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[75] Connolly SJ et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361(12):1139-1151.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Atrieflimmer og høy risiko for slag: CHA2DS2-VASc 2 eller høyere
Intervensjon: Dabigatran 110 mg x 2
Komparator: Warfarin

Sammendrag

Bibliografi: Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361(12):1139-1151.

Utgangrisiko (risiko med warfarin): For alle utfall er risikoestimatene basert på data beskrevet i evidensprofilen "warfarin vs ingen behandling".

Slag: Av totalt 149 ikke-fatale slag i warfaringruppen var 71% iskemiske og 29% hemorragiske.
Av totalt 101 ikke-fatale slag i dabigatrangruppen var 90% iskemiske og 10% hemorragiske.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Warfarin	Dabigatran 110 mg x 2	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Større blødning (1 år)	Relativ risiko 0.95 (CI 95% 0.8 - 1.12) Basert på data fra 12.037 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2 år	**25** per 1000	**24** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 5 færre - 3 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Slag (1 år)	Relativ risiko 0.89 (CI 95% 0.7 - 1.12) Basert på data fra 12.037 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2 år	**17** per 1000	**15** per 1000 Forskjell: **2 færre** per 1000 (CI 95% 5 færre - 2 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 0.92 (CI 95% 0.81 - 1.04) Basert på data fra 12.037 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2 år	**30** per 1000	**28** per 1000 Forskjell: **2 færre** per 1000 (CI 95% 6 færre - 1 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen					

Referanser

[75] Connolly SJ et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361(12):1139-1151.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Atrieflimmer og moderat risiko for slag: CHA2DS2-VASc 1
Intervensjon: Rivaroksaban
Komparator: Warfarin

Sammendrag

Bibliografi: Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. N Engl Med. 2011;365:883-891.

Den endelige analysen ble ikke utført etter intention-to-treat, men derimot på safety, as-treated populasjonen. De nkluderte pasientene hadde en minimum CHADS2-skår på 2, hvilket er generelt noe høyere enn i RCT'ene som studerte apiksaban vs warfarin og dabigatran vs warfarin.

Utgangsrisiko med warfarin: Basert på estimater beskrevet i evidensprofilen "warfarin vs ingen behandling".

Intrakraniell blødning: 0.41% i rivaroksaban-gruppen og 0.71% i warfarin-gruppen hadde kombinert fatal og ikke-fatalt hemorragisk slag.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Warfarin — Rivaroksaban	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 0.85 (CI 95% 0.7 - 1.02) Basert på data fra 14.143 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.6 år	**7** per 1000 — **6** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000	**Moderat** Upresise estimater	
Slag (1 år)	Relativ risiko 0.89 (CI 95% 0.71 - 1.12) Basert på data fra 14.143 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.6 år	**3** per 1000 — **3** per 1000 Forskjell: **0 flere** per 1000 (CI 95% 1 færre - 0 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning (1 år)	Relativ risiko 1.11 (CI 95% 0.96 - 1.29) Basert på data fra 14.143 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.6 år	**25** per 1000 — **28** per 1000 Forskjell: **3 flere** per 1000 (CI 95% 1 færre - 7 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[77] Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. N Engl Med. 2011;365:883-891.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Atrieflimmer og høy risiko for slag: CHA2DS2-VASc 2 eller høyere
Intervensjon: Rivaroksaban
Komparator: Warfarin

Sammendrag

Bibliografi: Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. N Engl Med. 2011;365:883-891.

Den endelige analysen ble ikke utført etter intention-to-treat, men derimot på safety, as-treated populasjonen. De nkluderte pasientene hadde en minimum CHADS2-skår på 2, hvilket er generelt noe høyere enn i RCT'ene som studerte apiksaban vs warfarin og dabigatran vs warfarin.

Utgangsrisiko med warfarin: Basert på estimater beskrevet i evidensprofilen "warfarin vs ingen behandling".

Intrakraniell blødning: 0.41% i rivaroksaban-gruppen og 0.71% i warfarin-gruppen hadde kombinert fatal og ikke-fatalt hemorragisk slag.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Warfarin — Rivaroksaban	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 0.85 (CI 95% 0.7 - 1.02) Basert på data fra 14.143 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.6 år	**30** per 1000 — **25** per 1000 Forskjell: **5 færre** per 1000 (CI 95% 9 færre - 1 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Slag (1 år)	Relativ risiko 0.89 (CI 95% 0.71 - 1.12) Basert på data fra 14.143 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.6 år	**17** per 1000 — **3** per 1000 Forskjell: **2 flere** per 1000 (CI 95% 5 færre - 2 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning (1 år)	Relativ risiko 1.11 (CI 95% 0.96 - 1.29) Basert på data fra 14.143 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.6 år	**25** per 1000 — **28** per 1000 Forskjell: **3 flere** per 1000 (CI 95% 1 færre - 7 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[77] Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. N Engl Med. 2011;365:883-891.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Atrieflimmer og lav risiko for slag: CHA2DS2-VASc 2 eller høyere
Intervensjon: Apixaban
Komparator: ASA

Sammendrag

Bibliografi: Connolly SJ et al; Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2011;364:806-17.

Studien ble avsluttet tidlig pga en betydelig forskjell i effekt mellom gruppene, i favør av apixaban. Kvaliteten på dokumentasjonen er ikke nedgradert pga tidlig avslutning da resultatene indirekte støttes av øvrige studier på apixaban vs warfarin og warfarin vs platehemmer.
6% i apixabangruppen mottok en redusert dose på 2,5 mg x 1. Pasienter som fylte to av følgende kriterier mottok redusert dose: Alder 80 år eller eldre, vekt 60 kg eller lavere, s-kreatinin 133 mikromol/liter eller høyere.
Henholdsvis 36 og 37% av pasientene i apixaban og ASA-gruppen hadde CHADS2-skår 0-1.

Utgangsrisiko med ASA: Basert på estimater beskrevet i evidensprofilen "warfarin vs ingen behandling", justert for effekten av ASA.

Slag: 6 av 2808 (0,2%) i apixabangruppen og 9 av 2791 (0,3%) i ASA-gruppen utviklet et hemorragisk slag.

Blødning: Blødningsestimatet inkluderer fatale blødninger da fatale og ikke-fatale hendelser ikke ble rapportert separat. Av alle større blødninger (intra- og ekstrakranielle) ble det rapportert 4 fatale tilfeller (0,1%) i apixabangruppen og 6 (0,2%) i ASA-gruppen. I tabellen er det kun oppgitt større ekstrakranielle blødninger. Det var totalt 11 (0,4%) intrakranielle blødninger i apixabangruppen og 13 (0,4%) i ASA-gruppen.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** ASA	 Apixaban	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 0.79 (CI 95% 0.62 - 1.02) Basert på data fra 5,599 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.1 år	**37** per 1000	**29** per 1000 Forskjell: **8 færre** per 1000 (CI 95% 14 færre - 1 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Slag (1 år)	Relativ risiko 0.46 (CI 95% 0.33 - 0.65) Basert på data fra 5,599 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.1 år	**40** per 1000 **18** per 1000 Forskjell: **22 færre** per 1000 (CI 95% 27 færre - 14 færre)	**Høy**	
Større blødning (1 år)	Relativ risiko 1.23 (CI 95% 0.74 - 2.05) Basert på data fra 5,599 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.1 år	**16** per 1000 **20** per 1000 Forskjell: **4 flere** per 1000 (CI 95% 0 færre - 17 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[78] Connolly SJ et al; Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2011;364:806-17.. Pubmed Tidsskrift

Pasienter som ikke kan bruke warfarin på grunn av bivirkninger eller manglende evne til å gjennomføre behandlingen med stabile INR-verdier

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler nye perorale antikoagulantia (dabigatran, rivaroksaban eller apixaban).

Praktisk Info

Pasienter med indikasjon for peroral antikoagulasjon som ikke kan bruke warfarin bør få anbefaling om et av de nye perorale antikoagulantia. Vær likevel oppmerksom på at i visse situasjoner kan de nye perorale antikoagulantia ikke brukes, for eksempel hos atrieflimmerpasienter med mekanisk hjerteventil.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Nye perorale antikoagulantia gir minst like god beskyttende effekt mot hjerneslag, lavere risiko for hjerneblødning og er enklere å ta enn warfarin.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Moderat.

Verdier og preferanser Ingen betydelig variasjon forventet

De fleste pasienter vil trolig velge nye perorale antikoagulantia gitt noe bedre effekt og færre ulemper ved å ta medisinene.

Ressursbruk og andre hensyn Ingen vesentlige problemer med anbefalt alternativ

Medikamentkostnadene ved nye perorale antikoagulantia er høyere enn for warfarin, men når en tar hensyn til at en slipper INR-kontroller og har noe bedre effekt mot hjerneslag antas de nye perorale antikoagulantia å være kostnadseffektive totalt sett.

Begrunnelse

Nye perorale antikoagulantia gir minst like god beskyttende effekt mot hjerneslag, lavere risiko for hjerneblødning og er enklere å bruke enn warfarin.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Atrieflimmer og lav risiko for slag: CHA2DS2-VASc 0
Intervensjon: Nye perorale antikoagulantia
Komparator: Warfarin

Sammendrag

Bibliografi: Adam SS, et al. Comparative Effectiveness of Warfarin and New Oral Anticoagulants for the Management of Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism. A Systematic Review. Annals of Internal Medicine, Online first August 28 2012

Risiko for alle utfall med warfarin: Videreført fra evidensprofilen "warfarin vs ingen behandling". Se sammendrag til denne tabellen for bakgrunnsopplysninger.

Kvalitet på dokumentasjonen: Nedgradert pga upresise estimater for slag og blødninger.

Blødning: Risikoen for gastrointestinal blødning er økt ved behandling med NOAC, men det er observert betydelig variasjon i resultatene på tvers av studiene (=heterogenitet, I2 75%).
Intrakraniell blødning: Det er lavere risiko for hjerneblødning med NOAC (RR 0.48 KI 0.36 - 0.62), med en årlig absolutt risikoreduksjon på 2 færre blødninger per 1000 pasienter behandlet.
Seponering av behandling: Sjansen for seponering av warfarin er basert på insidenstall fra meta-analysen av Adam et al.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Warfarin	Nye perorale antikoagulantia	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 0.88 (CI 95% 0.82 - 0.96) Basert på data fra 44.442 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 2 år	**7** per 1000	**6** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 1 færre - 0 færre)	**Høy**	

Slag (1 år)	Relativ risiko 0.89 (CI 95% 0.78 - 1.02) Basert på data fra 44.442 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 2 år	**1** per 1000 **1** per 1000 Forskjell: **0 færre** per 1000 (CI 95% 0 færre - 0 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning (1 år)	Relativ risiko 0.8 (CI 95% 0.63 - 1.01) Basert på data fra 44.442 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 2 år	**25** per 1000 **20** per 1000 Forskjell: **5 færre** per 1000 (CI 95% 9 færre - 0 flere)	**Moderat** Heterogene og upresise estimater	
Seponering grunnet bivirkninger	Relativ risiko 1.23 (CI 95% 1.05 - 1.44) Basert på data fra 55.269 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 2 år	**31** per 1000 **39** per 1000 Forskjell: **8 flere** per 1000 (CI 95% 2 flere - 14 flere)	**Lav** Indirekte data og upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[70] Adam SS, et al. Comparative Effectiveness of Warfarin and New Oral Anticoagulants for the Management of Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism. A Systematic Review. Annals of Internal Medicine, Online first August 28 2012..
Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Atrieflimmer og moderat risiko for slag: CHA2DS2-VASc 1
Intervensjon: Nye perorale antikoagulantia
Komparator: Warfarin

Sammendrag

Bibliografi: Adam SS, et al. Comparative Effectiveness of Warfarin and New Oral Anticoagulants for the Management of Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism. A Systematic Review. Annals of Internal Medicine, Online first August 28 2012

Risiko for alle utfall med warfarin: Videreført fra evidensprofilen "warfarin vs ingen behandling". Se sammendrag til denne tabellen for bakgrunnsopplysninger.

Kvalitet på dokumentasjonen: Nedgradert pga upresise estimater for slag og blødninger.

Blødning: Risikoen for gastrointestinal blødning er økt ved behandling med NOAC, men det er observert betydelig variasjon i resultatene på tvers av studiene (=heterogenitet, I2 75%).
Intrakraniell blødning: Det er lavere risiko for hjerneblødning med NOAC (RR 0.48 KI 0.36 - 0.62), med en årlig absolutt risikoreduksjon på 2 færre blødninger per 1000 pasienter behandlet.
Seponering av behandling: Sjansen for seponering av warfarin er basert på insidenstall fra meta-analysen av Adam et al.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Warfarin	 Nye perorale antikoagulantia	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 0.88 (CI 95% 0.82 - 0.96) Basert på data fra 44.442 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 2 år	**7** per 1000	**6** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 1 færre - 0 færre)	**Høy**	
Slag (1 år)	Relativ risiko 0.89 (CI 95% 0.78 - 1.02) Basert på data fra 44.442 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 2 år	**3** per 1000	**3** per 1000 Forskjell: **0 færre** per 1000 (CI 95% 1 færre - 0 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning (1 år)	Relativ risiko 0.8 (CI 95% 0.63 - 1.01) Basert på data fra 44.442 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 2 år	**25** per 1000	**20** per 1000 Forskjell: **5 færre** per 1000 (CI 95% 9 færre - 0 flere)	**Moderat** Heterogene og upresise estimater	
Seponering grunnet bivirkninger	Relativ risiko 1.23 (CI 95% 1.05 - 1.44) Basert på data fra 55.269 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 2 år	**31** per 1000	**39** per 1000 Forskjell: **8 flere** per 1000 (CI 95% 2 flere - 14 flere)	**Lav** Indirekte data	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[70] Adam SS, et al. Comparative Effectiveness of Warfarin and New Oral Anticoagulants for the Management of Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism. A Systematic Review. Annals of Internal Medicine, Online first August 28 2012..
Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Atrieflimmer og høy risiko for slag: CHA2DS2-VASc 2 eller høyere
Intervensjon: Nye perorale antikoagulantia
Komparator: Warfarin

Sammendrag

Bibliografi: Adam SS, et al. Comparative Effectiveness of Warfarin and New Oral Anticoagulants for the Management of Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism. A Systematic Review. Annals of Internal Medicine, Online first August 28 2012

Risiko for alle utfall med warfarin: Videreført fra evidensprofilen "warfarin vs ingen behandling". Se sammendrag til denne tabellen for bakgrunnsopplysninger.

Kvalitet på dokumentasjonen: Nedgradert pga upresise estimater for slag og blødninger.

Blødning: Risikoen for gastrointestinal blødning er økt ved behandling med NOAC, men det er observert betydelig variasjon i resultatene på tvers av studiene (=heterogenitet, I2 75%).
Intrakraniell blødning: Det er lavere risiko for hjerneblødning med NOAC (RR 0.48 KI 0.36 - 0.62), med en årlig absolutt risikoreduksjon på 2 færre blødninger per 1000 pasienter behandlet.
Seponering av behandling: Sjansen for seponering av warfarin er basert på insidenstall fra meta-analysen av Adam et al.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Warfarin	 Nye perorale antikoagulantia	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 0.88 (CI 95% 0.82 - 0.96) Basert på data fra 44.442 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 2 år	**30** per 1000	**26** per 1000 Forskjell: **4 færre** per 1000 (CI 95% 5 færre - 1 færre)	**Høy**	
Slag (1 år)	Relativ risiko 0.89 (CI 95% 0.78 - 1.02) Basert på data fra 44.442 pasienter i 3	**17** per 1000	**15** per 1000	**Moderat** Upresise estimater	

	studier. Oppfølgingstid 2 år	Forskjell: **2 færre** per 1000 (CI 95% 4 færre - 0 flere)		
Større blødning (1 år) 1 år	Relativ risiko 0.8 (CI 95% 0.63 - 1.01) Basert på data fra 44.442 pasienter i 3 studier. (Randomisert kontrollert) Oppfølgingstid 2 år	**25** per 1000 **20** per 1000 Forskjell: **5 færre** per 1000 (CI 95% 9 færre - 0 flere)	**Moderat** Heterogene og upresise estimater	
Seponering grunnet bivirkninger	Relativ risiko 1.23 (CI 95% 1.05 - 1.44) Basert på data fra 55.269 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 2 år	**31** per 1000 **39** per 1000 Forskjell: **8 flere** per 1000 (CI 95% 2 flere - 14 flere)	**Lav** Indirekte data og upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Større blødning (1 år)	**Resultater/ effekt av intervensjonen er funnet i Utgangsrisiko/ komparator estimat er funnet i** Kontrollarm i referanse brukt for intervensjonen	**Risk of bias: Ingen betydelig** **Heterogenitet (inconsistency): Ingen betydelig** **Upresise estimater (imprecision): Alvorlig/betydelig** En spredning fra 9 færre til 0 færre er for upresist. Ytterpunktene vil ha betydning for vurderingen av balansen mellom fordeler og ulemper. ;

Referanser

[70] Adam SS, et al. Comparative Effectiveness of Warfarin and New Oral Anticoagulants for the Management of Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism. A Systematic Review. Annals of Internal Medicine, Online first August 28 2012.. Pubmed Tidsskrift

Pasienter som behandles med dabigatran

Sterk Anbefaling

Dosering 150 mg x 2 anbefales for de fleste pasienter.
Dosering 110 mg x 2 anbefales ved:

- Alder > 80 år.
- Bruk av interagerende medikamenter (for eksempel verapamil)
- Høy blødningsrisiko (HAS-BLED skår 3 eller høyere)
- Moderat nyresvikt (GFR 30-49 mL/min)

Merknad: Dabigatran utskilles i hovedsak via nyrene, og nyrefunksjonen bør kontrolleres før behandlingsstart og jevnlig under behandling med dabigatran.

Praktisk Info

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Dosering 150 mg x 2 gir best beskyttelse mot hjerneslag i alle aldre, men risiko for ekstrakranielle blødninger øker med alderen, særlig gastrointestinale blødninger.
Dosering 110 mg x 2 gir noe lavere blødningsrisiko, og man anbefaler derfor denne dosering i aldersgruppen > 80 år.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Moderat

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

I aldersgruppen < 75 år vil dosering 150 mg x 2 både gi bedre beskyttelse mot hjerneslag og ha lavere blødningsrisiko enn warfarin.
I aldersgruppen 75 - 80 år bør en i samråd med pasienten vurdere risiko for hjerneslag opp mot blødningsrisiko.

Ressursbruk og andre hensyn

Ingen vesentlige problemer med anbefalt alternativ

Kostnadene ved de to doseringer er like.

Begrunnelse

Dosering 150 mg x 2 gir best beskyttelse mot hjerneslag i alle aldre, men risiko for ekstrakranielle blødninger øker med alderen, særlig gastrointestinale blødninger. Dosering 110 mg x 2 gir noe lavere blødningsrisiko, og man anbefaler derfor denne dosering i aldersgruppen > 80 år. Dabigatran skilles i hovedsak ut via nyrene, og en antar at økningen i blødningsrisiko med alder dels skyldes redusert nyrefunksjon hos de eldste.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Atrieflimmer og lav risiko for slag: CHA2DS2-VASc 0

Intervensjon: Dabigatran 150 mg x 2
Komparator: Warfarin

Sammendrag

Bibliografi: Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361(12):1139-1151.

Utgangrisiko (risiko med warfarin): For alle utfall er risikoestimatene basert på data beskrevet i evidensprofilen "warfarin vs ingen behandling".

Slag: Av totalt 149 ikke-fatale slag i warfaringruppen var 71% iskemiske og 29% hemorragiske.
Av totalt 101 ikke-fatale slag i dabigatrangruppen var 82% iskemiske og 18% hemorragiske.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Warfarin	 Dabigatran 150 mg x 2	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 0.89 (CI 95% 0.79 - 1.01) Basert på data fra 12.098 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2 år	**7** per 1000	**6** per 1000 Forskjell: **1 flere** per 1000 (CI 95% 1 færre - 0 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Slag (1 år)	Relativ risiko 0.67 (CI 95% 0.62 - 0.86) Basert på data fra 12.098 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2 år	**1** per 1000	**1** per 1000 Forskjell: **0 færre** per 1000 (CI 95% 0 færre - 0 færre)	**Høy**	
Større blødning (1 år)	Relativ risiko 1.07 (CI 95% 0.91 - 1.26) Basert på data fra 12.098 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2 år	**25** per 1000	**27** per 1000 Forskjell: **2 flere** per 1000 (CI 95% 2 færre - 7 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[75] Connolly SJ et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361(12):1139-1151.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Atrieflimmer og moderat risiko for slag: CHA2DS2-VASc 1
Intervensjon: Dabigatran 150 mg x 2
Komparator: Warfarin

Sammendrag

Bibliografi: Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361(12):1139-1151.

Utgangrisiko (risiko med warfarin): For alle utfall er risikoestimatene basert på data beskrevet i evidensprofilen "warfarin vs ingen behandling".

Slag: Av totalt 149 ikke-fatale slag i warfaringruppen var 71% iskemiske og 29% hemorragiske.
Av totalt 101 ikke-fatale slag i dabigatrangruppen var 82% iskemiske og 18% hemorragiske.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Warfarin	Dabigatran 150 mg x 2	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 0.89 (CI 95% 0.79 - 1.01) Basert på data fra 12.098 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2 år	**7** per 1000	**6** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 1 færre - 0 færre)	**Moderat** Upresise estimater	
Slag (1 år)	Relativ risiko 0.67 (CI 95% 0.62 - 0.86) Basert på data fra 12.098 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2 år	**3** per 1000	**2** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 1 færre - 0 færre)	**Høy**	
Større blødning (1 år)	Relativ risiko 1.07 (CI 95% 0.91 - 1.26) Basert på data fra 12.098 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2 år	**25** per 1000	**27** per 1000 Forskjell: **2 flere** per 1000 (CI 95% 2 færre - 7 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[75] Connolly SJ et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361(12):1139-1151.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Atrieflimmer og høy risiko for slag: CHA2DS2-VASc 2 eller høyere
Intervensjon: Dabigatran 150 mg x 2
Komparator: Warfarin

Sammendrag

Bibliografi: Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361(12):1139-1151.

Utgangrisiko (risiko med warfarin): For alle utfall er risikoestimatene basert på data beskrevet i evidensprofilen "warfarin vs ingen behandling".

Slag: Av totalt 149 ikke-fatale slag i warfaringruppen var 71% iskemiske og 29% hemorragiske.
Av totalt 101 ikke-fatale slag i dabigatrangruppen var 82% iskemiske og 18% hemorragiske.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Warfarin	Dabigatran 150 mg x 2	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Slag (1 år)	Relativ risiko 0.67 (CI 95% 0.62 - 0.86) Basert på data fra 12.098 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2 år	**17** per 1000	**11** per 1000 Forskjell: **6 færre** per 1000 (CI 95% 8 færre - 2 færre)	**Høy**	
Større blødning (1 år)	Relativ risiko 1.07 (CI 95% 0.91 - 1.26) Basert på data fra 12.098 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2 år	**25** per 1000	**27** per 1000 Forskjell: **2 flere** per 1000 (CI 95% 2 færre - 7 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 0.89 (CI 95% 0.79 - 1.01) Basert på data fra	**30**	**27**	**Moderat** Upresise estimater	

	12.098 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2 år	per 1000 per 1000 Forskjell: **3 færre** per 1000 (CI 95% 6 færre - 0 flere)		

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[75] Connolly SJ et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361(12):1139-1151.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Atrieflimmer og lav risiko for slag: CHA2DS2-VASc 0
Intervensjon: Dabigatran 110 mg x 2
Komparator: Warfarin

Sammendrag

Bibliografi: Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361(12):1139-1151.

Utgangrisiko (risiko med warfarin): For alle utfall er risikoestimatene basert på data beskrevet i evidensprofilen "warfarin vs ingen behandling".

Slag: Av totalt 149 ikke-fatale slag i warfaringruppen var 71% iskemiske og 29% hemorragiske.
Av totalt 101 ikke-fatale slag i dabigatrangruppen var 90% iskemiske og 10% hemorragiske.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Warfarin Dabigatran 110 mg x 2	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Større blødning (1 år)	Relativ risiko 0.95 (CI 95% 0.8 - 1.12) Basert på data fra 12.037 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2 år	**25** per 1000 **24** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 5 færre - 3 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Slag (1 år)	Relativ risiko 0.89 (CI 95% 0.7 - 1.12) Basert på data fra 12.037 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2 år	**1** per 1000 **1** per 1000 Forskjell: **0 flere** per 1000 (CI 95% 0 færre - 0 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 0.92 (CI 95% 0.81 - 1.04) Basert på data fra 12.037 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2 år	**7** per 1000 **6** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 1 færre - 0 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[75] Connolly SJ et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361(12):1139-1151.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Atrieflimmer og moderat risiko for slag: CHA2DS2-VASc 1
Intervensjon: Dabigatran 110 mg x 2
Komparator: Warfarin

Sammendrag

Bibliografi: Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361(12):1139-1151.

Utgangrisiko (risiko med warfarin): For alle utfall er risikoestimatene basert på data beskrevet i evidensprofilen "warfarin vs ingen behandling".

Slag: Av totalt 149 ikke-fatale slag i warfaringruppen var 71% iskemiske og 29% hemorragiske.
Av totalt 101 ikke-fatale slag i dabigatrangruppen var 90% iskemiske og 10% hemorragiske.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Warfarin	Dabigatran 110 mg x 2	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**

Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 0.92 (CI 95% 0.81 - 1.04) Basert på data fra 12.037 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2 år	**7** per 1000 **6** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 1 færre - 0 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Slag (1 år)	Relativ risiko 0.89 (CI 95% 0.7 - 1.12) Basert på data fra 12.037 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2 år	**3** per 1000 **3** per 1000 Forskjell: **0 færre** per 1000 (CI 95% 1 færre - 0 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning (1 år)	Relativ risiko 0.95 (CI 95% 0.8 - 1.12) Basert på data fra 12.037 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2 år	**25** per 1000 **24** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 5 færre - 3 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[75] Connolly SJ et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361(12):1139-1151.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Atrieflimmer og høy risiko for slag: CHA2DS2-VASc 2 eller høyere
Intervensjon: Dabigatran 110 mg x 2
Komparator: Warfarin

Sammendrag

Bibliografi: Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361(12):1139-1151.

Utgangrisiko (risiko med warfarin): For alle utfall er risikoestimatene basert på data beskrevet i evidensprofilen "warfarin vs ingen behandling".

Slag: Av totalt 149 ikke-fatale slag i warfaringruppen var 71% iskemiske og 29% hemorragiske.
Av totalt 101 ikke-fatale slag i dabigatrangruppen var 90% iskemiske og 10% hemorragiske.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Warfarin	Dabigatran 110 mg x 2	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Større blødning (1 år)	Relativ risiko 0.95 (CI 95% 0.8 - 1.12) Basert på data fra 12.037 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2 år	**25** per 1000	**24** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 5 færre - 3 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Slag (1 år)	Relativ risiko 0.89 (CI 95% 0.7 - 1.12) Basert på data fra 12.037 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2 år	**17** per 1000	**15** per 1000 Forskjell: **2 færre** per 1000 (CI 95% 5 færre - 2 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 0.92 (CI 95% 0.81 - 1.04) Basert på data fra 12.037 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2 år	**30** per 1000	**28** per 1000 Forskjell: **2 færre** per 1000 (CI 95% 6 færre - 1 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen					

Referanser

[75] Connolly SJ et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361(12):1139-1151.. Pubmed Tidsskrift

Pasienter som behandles med rivaroksaban

Sterk Anbefaling

Dosering 20 mg x 1 anbefales for de fleste pasienter.
Dosering 15 mg x 1 anbefales ved:

- Høy blødningsrisiko (HAS-BLED skår 3 eller høyere)
- Moderat nyresvikt (GFR 30-49 mL/min)

Merknad: Rivaroksaban utskilles delvis via nyrene, og nyrefunksjonen bør kontrolleres før behandlingsstart og jevnlig under behandling med rivaroksaban.

Praktisk Info

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

-

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Moderat.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Det antas at dosering en gang i døgnet vil være tiltalende for mange pasienter.

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Doseringsvalg for rivaroksaban baserer seg på erfaringer fra de kliniske studier som er gjort med medikamentet. En bør være tilbakeholden med rivaroksaban hos pasienter som tidligere har hatt gastrointestinale blødninger.

Problemstilling/ PICO

Populasjon:	Atrieflimmer og moderat risiko for slag: CHA2DS2-VASc 1
Intervensjon:	Rivaroksaban
Komparator:	Warfarin

Sammendrag

Bibliografi: Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. N Engl Med. 2011;365:883-891.

Den endelige analysen ble ikke utført etter intention-to-treat, men derimot på safety, as-treated populasjonen. De nkluderte pasientene hadde en minimum CHADS2-skår på 2, hvilket er generelt noe høyere enn i RCT'ene som studerte apiksaban vs warfarin og dabigatran vs warfarin.

Utgangsrisiko med warfarin: Basert på estimater beskrevet i evidensprofilen "warfarin vs ingen behandling".

Intrakraniell blødning: 0.41% i rivaroksaban-gruppen og 0.71% i warfarin-gruppen hadde kombinert fatal og ikke-fatalt hemorragisk slag.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Warfarin — Rivaroksaban	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 0.85 (CI 95% 0.7 - 1.02) Basert på data fra 14.143 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.6 år	**7** per 1000 — **6** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000	**Moderat** Upresise estimater	
Slag (1 år)	Relativ risiko 0.89 (CI 95% 0.71 - 1.12) Basert på data fra 14.143 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.6 år	**3** per 1000 — **3** per 1000 Forskjell: **0 flere** per 1000 (CI 95% 1 færre - 0 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning (1 år)	Relativ risiko 1.11 (CI 95% 0.96 - 1.29) Basert på data fra 14.143 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.6 år	**25** per 1000 — **28** per 1000 Forskjell: **3 flere** per 1000 (CI 95% 1 færre - 7 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[77] Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. N Engl Med. 2011;365:883-891.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Atrieflimmer og høy risiko for slag: CHA2DS2-VASc 2 eller høyere
Intervensjon: Rivaroksaban
Komparator: Warfarin

Sammendrag

Bibliografi: Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. N Engl Med. 2011;365:883-891.

Den endelige analysen ble ikke utført etter intention-to-treat, men derimot på safety, as-treated populasjonen. De nkluderte pasientene hadde en minimum CHADS2-skår på 2, hvilket er generelt noe høyere enn i RCT'ene som studerte apiksaban vs warfarin og dabigatran vs warfarin.

Utgangsrisiko med warfarin: Basert på estimater beskrevet i evidensprofilen "warfarin vs ingen behandling".

Intrakraniell blødning: 0.41% i rivaroksaban-gruppen og 0.71% i warfarin-gruppen hadde kombinert fatal og ikke-fatalt hemorragisk slag.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Warfarin — Rivaroksaban	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 0.85 (CI 95% 0.7 - 1.02) Basert på data fra 14.143 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.6 år	**30** per 1000 — **25** per 1000 Forskjell: **5 færre** per 1000 (CI 95% 9 færre - 1 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Slag (1 år)	Relativ risiko 0.89 (CI 95% 0.71 - 1.12) Basert på data fra 14.143 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.6 år	**17** per 1000 — **3** per 1000 Forskjell: **2 flere** per 1000 (CI 95% 5 færre - 2 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning (1 år)	Relativ risiko 1.11 (CI 95% 0.96 - 1.29) Basert på data fra 14.143 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.6 år	**25** per 1000 — **28** per 1000 Forskjell: **3 flere** per 1000 (CI 95% 1 færre - 7 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[77] Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. N Engl Med. 2011;365:883-891.. Pubmed Tidsskrift

Pasienter som behandles med apixaban

Sterk Anbefaling

Dosering 5 mg x 2 anbefales for de fleste pasienter
Dosering 2.5 mg x 2 anbefales når minst to av følgende karakteristika foreligger:

- Alder ≥ 80 år
- Kroppsvekt ≤ 60 kg
- Serumkreatinin ≥ 133 mikromol/l

Merknad: Apixaban utskilles delvis via nyrene, og nyrefunksjonen bør kontrolleres før behandlingsstart og jevnlig under behandling med apixaban.

Problemstilling/ PICO

Populasjon:	Atrieflimmer og lav risiko for slag: CHA2DS2-VASc 0
Intervensjon:	Apixaban
Komparator:	Warfarin

Sammendrag

Bibliografi: Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldes M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011 Sep 15;365(11):981-92.

Redusert dose: 428 pasienter i apixabangruppen (4,7%) mottok 2,5 mg i stedet for 5 mg daglig. Denne gruppen hadde to eller flere av følgende kriterier: Alder > 80 år, vekt < 60 kg, s-kreatinin > 133 µmol/liter.

Utgangsrisiko med warfarin: Basert på estimater beskrevet i evidensprofilen "warfarin vs ingen behandling".

Større blødning: Er definert etter ISTH-kriteriene.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Warfarin	Apixaban	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 0.89 (CI 95% 0.8 - 1) Basert på data fra 18.201 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.8 år	**7** per 1000	**6** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 1 færre - 0 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Slag (1 år)	Relativ risiko 0.85 (CI 95% 0.69 - 1.05) Basert på data fra 18.201 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.8 år	**1** per 1000	**1** per 1000 Forskjell: **0 færre** per 1000 (CI 95% 0 færre - 0 færre)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning (1 år)	Relativ risiko 0.69 (CI 95% 0.6 - 0.8) Basert på data fra 18.14 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.8 år	**25** per 1000	**17** per 1000 Forskjell: **8 færre** per 1000 (CI 95% 10 færre - 5 færre)	**Høy**	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen					

Referanser

[76] Granger CB et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011 Sep 15;365(11):981-92.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Atrieflimmer og moderat risiko for slag: CHA2DS2-VASc 1
Intervensjon: Apixaban
Komparator: Warfarin

Sammendrag

Bibliografi: Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldes M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin

L; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011 Sep 15;365(11):981-92.

Redusert dose: 428 pasienter i apixabangruppen (4,7%) mottok 2,5 mg i stedet for 5 mg daglig. Denne gruppen hadde to eller flere av følgende kriterier: Alder > 80 år, vekt < 60 kg, s-kreatinin > 133 µmol/liter.

Utgangsrisiko med warfarin: Basert på estimater beskrevet i evidensprofilen "warfarin vs ingen behandling".

Større blødning: Er definert etter ISTH-kriteriene.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Warfarin	 Apixaban	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 0.89 (CI 95% 0.8 - 1) Basert på data fra 18.201 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.8 år	**7** per 1000	**6** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 1 færre - 0 færre)	**Moderat** Upresise estimater	
Slag (1 år)	Relativ risiko 0.85 (CI 95% 0.69 - 1.05) Basert på data fra 18.201 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.8 år	**3** per 1000	**3** per 1000 Forskjell: **0 færre** per 1000 (CI 95% 1 færre - 0 færre)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning (1 år)	Relativ risiko 0.69 (CI 95% 0.6 - 0.8) Basert på data fra 18.14 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.8 år	**25** per 1000	**17** per 1000 Forskjell: **8 færre** per 1000 (CI 95% 10 færre - 5 færre)	**Høy**	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen					

Referanser

[76] Granger CB et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011 Sep 15;365(11):981-92.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Atrieflimmer og høy risiko for slag: CHA2DS2-VASc 2 eller høyere
Intervensjon: Apixaban
Komparator: Warfarin

Sammendrag

Bibliografi: Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldes M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011 Sep 15;365(11):981-92.

Redusert dose: 428 pasienter i apixabangruppen (4,7%) mottok 2,5 mg i stedet for 5 mg daglig. Denne gruppen hadde to eller flere av følgende kriterier: Alder > 80 år, vekt < 60 kg, s-kreatinin > 133 µmol/liter.

Utgangsrisiko med warfarin: Basert på estimater beskrevet i evidensprofilen "warfarin vs ingen behandling".

Større blødning: Er definert etter ISTH-kriteriene.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Warfarin — Apixaban	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 0.89 (CI 95% 0.8 - 1) Basert på data fra 18.201 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.8 år	**30** per 1000 — **27** per 1000 Forskjell: **3 færre** per 1000 (CI 95% 6 færre - 0 færre)	**Moderat** Upresise estimater	
Slag (1 år)	Relativ risiko 0.85 (CI 95% 0.69 - 1.05) Basert på data fra 18.201 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.8 år	**17** per 1000 — **14** per 1000 Forskjell: **3 færre** per 1000 (CI 95% 5 færre - 1 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning (1 år)	Relativ risiko 0.69 (CI 95% 0.6 - 0.8) Basert på data fra 18.14 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.8 år	**25** per 1000 — **17** per 1000 Forskjell: **8 færre** per 1000 (CI 95% 10 færre - 5 færre)	**Høy**	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[76] Granger CB et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011 Sep 15;365(11):981-92.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Atrieflimmer og lav risiko for slag: CHA2DS2-VASc 0
Intervensjon: Apixaban
Komparator: ASA

Sammendrag

Bibliografi: Connolly SJ et al; Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2011;364:806-17.

Studien ble avsluttet tidlig pga en betydelig forskjell i effekt mellom gruppene, i favør av apixaban. Kvaliteten på dokumentasjonen er ikke nedgradert pga tidlig avslutning da resultatene indirekte støttes av øvrige studier på apixaban vs warfarin og warfarin vs platehemmer.
6% i apixabangruppen mottok en redusert dose på 2,5 mg x 1. Pasienter som fylte to av følgende kriterier mottok redusert dose: Alder 80 år eller eldre, vekt 60 kg eller lavere, s-kreatinin 133 mikromol/liter eller høyere.
Henholdsvis 36 og 37% av pasientene i apixaban og ASA-gruppen hadde CHADS2-skår 0-1.

Utgangsrisiko med ASA: Basert på estimater beskrevet i evidensprofilen "warfarin vs ingen behandling", justert for effekten av ASA.

Slag: 6 av 2808 (0,2%) i apixabangruppen og 9 av 2791 (0,3%) i ASA-gruppen utviklet et hemorragisk slag.

Blødning: Blødningsestimatet inkluderer fatale blødninger da fatale og ikke-fatale hendelser ikke ble rapportert separat. Av alle større blødninger (intra- og ekstrakranielle) ble det rapportert 4 fatale tilfeller (0,1%) i apixabangruppen og 6 (0,2%) i ASA-gruppen. I tabellen er det kun oppgitt større ekstrakranielle blødninger. Det var totalt 11 (0,4%) intrakranielle blødninger i apixabangruppen og 13 (0,4%) i ASA-gruppen.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** ASA	 Apixaban	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 0.79 (CI 95% 0.62 - 1.02) Basert på data fra 5,599 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.1 år	**9** per 1000	**7** per 1000 Forskjell: **2 færre** per 1000 (CI 95% 3 færre - 0 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Slag (1 år)	Relativ risiko 0.46 (CI 95% 0.33 - 0.65) Basert på data fra 5,599 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.1 år	**2** per 1000 **1** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 1 færre - 1 færre)	**Høy**	
Større blødning (1 år)	Relativ risiko 1.23 (CI 95% 0.74 - 2.05) Basert på data fra 5,599 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.1 år	**16** per 1000 **20** per 1000 Forskjell: **4 flere** per 1000 (CI 95% 0 færre - 17 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[78] Connolly SJ et al; Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2011;364:806-17.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Atrieflimmer og lav risiko for slag: CHA2DS2-VASc 1
Intervensjon: Apixaban
Komparator: ASA

Sammendrag

Bibliografi: Connolly SJ et al; Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2011;364:806-17.

Studien ble avsluttet tidlig pga en betydelig forskjell i effekt mellom gruppene, i favør av apixaban. Kvaliteten på dokumentasjonen er ikke nedgradert pga tidlig avslutning da resultatene indirekte støttes av øvrige studier på apixaban vs warfarin og warfarin vs platehemmer.
6% i apixabangruppen mottok en redusert dose på 2,5 mg x 1. Pasienter som fylte to av følgende kriterier mottok redusert dose: Alder 80 år eller eldre, vekt 60 kg eller lavere, s-kreatinin 133 mikromol/liter eller høyere.
Henholdsvis 36 og 37% av pasientene i apixaban og ASA-gruppen hadde CHADS2-skår 0-1.

Utgangsrisiko med ASA: Basert på estimater beskrevet i evidensprofilen "warfarin vs ingen behandling", justert for effekten av ASA.

Slag: 6 av 2808 (0,2%) i apixabangruppen og 9 av 2791 (0,3%) i ASA-gruppen utviklet et hemorragisk slag.

Blødning: Blødningsestimatet inkluderer fatale blødninger da fatale og ikke-fatale hendelser ikke ble rapportert separat. Av alle større blødninger (intra- og ekstrakranielle) ble det rapportert 4 fatale tilfeller (0,1%) i apixabangruppen og 6 (0,2%) i ASA-gruppen. I tabellen er det kun oppgitt større ekstrakranielle blødninger. Det var totalt 11 (0,4%) intrakranielle blødninger i apixabangruppen og 13 (0,4%) i ASA-gruppen.

Utfall Tidsramme	Resultater og målinger fra studier	Estimert effekt i aktuell populasjon ASA	 Apixaban	Tiltro til estimert intervensjonseffekt (kvalitet på dokumentasjonen)	Konklusjon
Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 0.79 (CI 95% 0.62 - 1.02) Basert på data fra 5,599 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.1 år	**9** per 1000	**7** per 1000 Forskjell: **2 færre** per 1000 (CI 95% 3 færre - 0 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Slag (1 år)	Relativ risiko 0.46 (CI 95% 0.33 - 0.65) Basert på data fra 5,599 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.1 år	**8** per 1000	**4** per 1000 Forskjell: **4 færre** per 1000 (CI 95% 5 færre - 3 færre)	**Høy**	
Større blødning (1 år)	Relativ risiko 1.23 (CI 95% 0.74 - 2.05) Basert på data fra 5,599 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.1 år	**16** per 1000	**20** per 1000 Forskjell: **4 flere** per 1000 (CI 95% 0 færre - 17 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen					

Referanser

[78] Connolly SJ et al; Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2011;364:806-17.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Atrieflimmer og lav risiko for slag: CHA2DS2-VASc 2 eller høyere
Intervensjon: Apixaban
Komparator: ASA

Sammendrag

Bibliografi: Connolly SJ et al; Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2011;364:806-17.

Studien ble avsluttet tidlig pga en betydelig forskjell i effekt mellom gruppene, i favør av apixaban. Kvaliteten på dokumentasjonen er ikke nedgradert pga tidlig avslutning da resultatene indirekte støttes av øvrige studier på apixaban vs warfarin og warfarin vs platehemmer.

6% i apixabangruppen mottok en redusert dose på 2,5 mg x 1. Pasienter som fylte to av følgende kriterier mottok redusert dose: Alder 80 år eller eldre, vekt 60 kg eller lavere, s-kreatinin 133 mikromol/liter eller høyere.
Henholdsvis 36 og 37% av pasientene i apixaban og ASA-gruppen hadde CHADS2-skår 0-1.

Utgangsrisiko med ASA: Basert på estimater beskrevet i evidensprofilen "warfarin vs ingen behandling", justert for effekten av ASA.

Slag: 6 av 2808 (0,2%) i apixabangruppen og 9 av 2791 (0,3%) i ASA-gruppen utviklet et hemorragisk slag.

Blødning: Blødningsestimatet inkluderer fatale blødninger da fatale og ikke-fatale hendelser ikke ble rapportert separat. Av alle større blødninger (intra- og ekstrakranielle) ble det rapportert 4 fatale tilfeller (0,1%) i apixabangruppen og 6 (0,2%) i ASA-gruppen. I tabellen er det kun oppgitt større ekstrakranielle blødninger. Det var totalt 11 (0,4%) intrakranielle blødninger i apixabangruppen og 13 (0,4%) i ASA-gruppen.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** ASA	 Apixaban	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 0.79 (CI 95% 0.62 - 1.02) Basert på data fra 5,599 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.1 år	**37** per 1000	**29** per 1000 Forskjell: **8 færre** per 1000 (CI 95% 14 færre - 1 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Slag (1 år)	Relativ risiko 0.46 (CI 95% 0.33 - 0.65) Basert på data fra 5,599 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.1 år	**40** per 1000	**18** per 1000 Forskjell: **22 færre** per 1000 (CI 95% 27 færre - 14 færre)	**Høy**	
Større blødning (1 år)	Relativ risiko 1.23 (CI 95% 0.74 - 2.05) Basert på data fra 5,599 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.1 år	**16** per 1000	**20** per 1000 Forskjell: **4 flere** per 1000 (CI 95% 0 færre - 17 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen					

Referanser

[78] Connolly SJ et al; Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2011;364:806-17.. Pubmed Tidsskrift

Pasienter som ikke ønsker peroral antikoagulasjon

Svak Anbefaling

Vi foreslår acetylsalisylsyre 75 mg pluss klopidogrel 75 mg x 1.

Merknad: Tillegg av klopidogrel 75 mg x 1 gir noe bedre beskyttelse mot hjerneslag, men øker blødningsrisikoen.

Praktisk Info

Med nye perorale antikoagulantia på markedet bør pasientene gjøres oppmerksom på hvor mye bedre forebyggende effekt mot hjerneslag disse medikamenter har enn platehemmende behandling. Platehemmende behandling bør forbeholdes pasienter med lav til moderat risiko for hjerneslag og/eller annen indikasjon for platehemmende behandling. Dobbel platehemming (acetylsalisylsyre kombinert med klopidogrel) benyttes lite som antitrombotisk behandling ved atrieflimmer i Norge, med unntak av hos koronarpasienter.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Fordeler og ulemper ved ulike behandlingsalternativer i absolutte tall vil variere utfra utgangsrisikoen til pasienten (se oppsummeringstabeller for eksakte effektestimater pr. CHA2DS2-VASc skår). Det er ikke vist sikker forskjell i effekt mellom acetylsalisylsyre og warfarin på totalmortalitet. Derimot ses en klart bedre effekt av warfarin på slag med samtidig tendens til økt antall blødninger.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Moderat. Anbefalingen er basert på flere randomiserte studier som har vist upresise estimater (vide konfidensintervall) for død og blødninger.

Verdier og preferanser

-

Ressursbruk og andre hensyn

Ingen vesentlige problemer med anbefalt alternativ

Acetylsalisylsyre er billigere enn peroral antikoagulasjon, men har dårligere effekt.

Begrunnelse

Platehemmende behandling gir en moderat forebyggende effekt mot hjerneslag ved atrieflimmer, men effekten er langt dårligere enn med peroral antikoagulasjon.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Atrieflimmer og lav risiko for slag: CHA2DS2-VASc 0
Intervensjon: Warfarin
Komparator: ASA

Sammendrag

Bibliografi: Upublisert meta-analyse; (AFASAK I, AFASAK II, Vemmos et al69, BAFTA, EAFT, NASPEAF, PATAF, SIFA, SPAF II, SPAF III, WASPO).
ASA = acetylsalicyclic acid; BAFTA = Birmingham Atrial Fibrillation of the Aged; NASPEAF = National Study for Prevention of Embolism in Atrial Fibrillation; PATAF = Primary Prevention of Arterial Thromboembolism in Nonrheumatic AF in Primary Care Trial; SIFA = Studio Italiano Fibrillazione Artiale; WASPO = Warfarin vs Aspirin for Stroke Prevention in Octogenarians With AF.

Utgangsrisiko med ASA: Risikoestimatene for alle utfall er basert på estimater beskrevet i evidensprofilen "warfarin vs ingen behandling", justert for den relative effekten av ASA.
Slag: Av 209 ikke-fatale slag i ASA-gruppen var 97% iskemiske og 3% hemorragiske. Av 97 slag i warfarin-gruppen var 85% iskemiske og 15% hemorragiske.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** ASA — Warfarin	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 0.97 (CI 95% 0.85 - 1.12) Basert på data fra 5,855 pasienter i 10 studier. Oppfølgingstid 1.8 år	**9** per 1000 — **9** per 1000 Forskjell: **0 færre** per 1000 (CI 95% 1 færre - 1 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Slag (1 år)	Relativ risiko 0.48 (CI 95% 0.33 - 0.7) Basert på data fra 6,526 pasienter i 11 studier. Oppfølgingstid 1.8 år	**2** per 1000 — **1** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 1 færre - 1 færre)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning (1 år)	Relativ risiko 1.42 (CI 95% 0.89 - 2.29) Basert på data fra 6,526 pasienter i 11 studier. Oppfølgingstid 1.8 år	**16** per 1000 — **23** per 1000 Forskjell: **7 flere** per 1000 (CI 95% 2 flere - 21 flere)	**Høy**	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[73] Upublisert meta-analyse; (AFASAK I, AFASAK II, Vemmos et al69, BAFTA, EAFT, NASPEAF, PATAF, SIFA, SPAF II, SPAF III, WASPO).

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Atrieflimmer og moderat risiko for slag: CHA2DS2-VASc 1
Intervensjon: Warfarin
Komparator: ASA

Sammendrag

Bibliografi: Upublisert meta-analyse; (AFASAK I, AFASAK II, Vemmos et al69, BAFTA, EAFT, NASPEAF, PATAF, SIFA, SPAF II, SPAF III, WASPO).
ASA = acetylsalicyclic acid; BAFTA = Birmingham Atrial Fibrillation of the Aged; NASPEAF = National Study for Prevention of Embolism in Atrial Fibrillation; PATAF = Primary Prevention of Arterial Thromboembolism in Nonrheumatic AF in Primary Care Trial; SIFA = Studio Italiano Fibrillazione Artiale; WASPO = Warfarin vs Aspirin for Stroke Prevention in Octogenarians With AF.

Utgangsrisiko med ASA: Risikoestimatene for alle utfall er basert på estimater beskrevet i evidensprofilen "warfarin vs ingen behandling", justert for den relative effekten av ASA.
Slag: Av 209 ikke-fatale slag i ASA-gruppen var 97% iskemiske og 3% hemorragiske. Av 97 slag i warfarin-gruppen var 85% iskemiske og 15% hemorragiske.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** ASA — Warfarin	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 0.97 (CI 95% 0.85 - 1.12) Basert på data fra 5,855 pasienter i 10 studier. Oppfølgingstid 1.8 år	**9** per 1000 — **9** per 1000 Forskjell: **0 færre** per 1000 (CI 95% 1 færre - 1 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Slag (1 år)	Relativ risiko 0.48 (CI 95% 0.33 - 0.7) Basert på data fra 6,526 pasienter i 11 studier. Oppfølgingstid 1.8 år	**8** per 1000 — **4** per 1000 Forskjell: **4 færre** per 1000 (CI 95% 5 færre - 2 færre)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning (1 år)	Relativ risiko 1.42 (CI 95% 0.89 - 2.29) Basert på data fra 6,526 pasienter i 11 studier. Oppfølgingstid 1.8 år	**16** per 1000 — **23** per 1000 Forskjell: **7 flere** per 1000 (CI 95% 2 flere - 21 flere)	**Høy**	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[73] Upublisert meta-analyse; (AFASAK I, AFASAK II, Vemmos et al69, BAFTA, EAFT, NASPEAF, PATAF, SIFA, SPAF II, SPAF III, WASPO).

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Atrieflimmer og høy risiko for slag: CHA2DS2-VASc 2 eller høyere
Intervensjon: Warfarin
Komparator: ASA

Sammendrag

Bibliografi: Upublisert meta-analyse; (AFASAK I, AFASAK II, Vemmos et al69, BAFTA, EAFT, NASPEAF, PATAF, SIFA, SPAF II, SPAF III, WASPO).
ASA = acetylsalicyclic acid; BAFTA = Birmingham Atrial Fibrillation of the Aged; NASPEAF = National Study for Prevention of Embolism in Atrial Fibrillation; PATAF = Primary Prevention of Arterial Thromboembolism in Nonrheumatic AF in Primary Care Trial; SIFA = Studio Italiano Fibrillazione Artiale; WASPO = Warfarin vs Aspirin for Stroke Prevention in Octogenarians With AF.

Utgangsrisiko med ASA: Risikoestimatene for alle utfall er basert på estimater beskrevet i evidensprofilen "warfarin vs ingen behandling", justert for den relative effekten av ASA.
Slag: Av 209 ikke-fatale slag i ASA-gruppen var 97% iskemiske og 3% hemorragiske. Av 97 slag i warfarin-gruppen var 85% iskemiske og 15% hemorragiske.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** ASA — Warfarin	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 0.97 (CI 95% 0.85 - 1.12) Basert på data fra 5,855 pasienter i 10 studier. Oppfølgingstid 1.8 år	**37** per 1000 — **36** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 6 færre - 4 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Slag (1 år)	Relativ risiko 0.48 (CI 95% 0.33 - 0.7) Basert på data fra 6,526 pasienter i 11 studier. Oppfølgingstid 1.8 år	**40** per 1000 — **19** per 1000 Forskjell: **21 færre** per 1000 (CI 95% 27 færre - 12 færre)	**Moderat** Upresise estimater	

Større blødning (1 år)	Relativ risiko 1.42 (CI 95% 0.89 - 2.29) Basert på data fra 6,526 pasienter i 11 studier. Oppfølgingstid 1.8 år	**16** per 1000 **23** per 1000 Forskjell: **7 flere** per 1000 (CI 95% 2 flere - 21 flere)	**Høy**	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[73] Upublisert meta-analyse; (AFASAK I, AFASAK II, Vemmos et al69, BAFTA, EAFT, NASPEAF, PATAF, SIFA, SPAF II, SPAF III, WASPO).

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Atrieflimmer og lav risiko for slag: CHA2DS2-VASc 0
Intervensjon: ASA + klopidogrel
Komparator: ASA

Sammendrag

Bibliografi: Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, et al; ACTIVE Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;360(20):2066-2078.

Utgangsrisiko med ASA: Risikoestimatene for alle utfall er basert på estimater beskrevet i evidensprofilen "warfarin vs ingen behandling", justert for den relative effekten av ASA.

Slag: Det er ikke rapportert andel iskemiske og hemorragiske ikke-fatale slag, men av totalt antall slag (fatale + ikke-fatale) var 5% hemorragiske og 95% iskemiske eller av ukjent type i ASA-gruppen, vs 10% hemorragiske og 90% iskemiske hos de med dobbel platehemming.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** ASA	ASA + klopidogrel	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 0.98 (CI 95% 0.9 - 1.07) Basert på data fra 7,554	**9**	**9**	**Moderat** Upresise estimater	

	pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 3.6 år	per 1000 per 1000 Forskjell: **0 færre** per 1000 (CI 95% 1 færre - 1 flere)		
Slag (1 år)	Relativ risiko 0.72 (CI 95% 0.61 - 0.85) Basert på data fra 7,554 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 3.6 år	**2** per 1000 **1** per 1000 Forskjell: **1 flere** per 1000 (CI 95% 1 færre - 0 færre)	**Høy**	
Større blødning (1 år)	Relativ risiko 1.5 (CI 95% 1.18 - 1.89) Basert på data fra 7,554 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 3.6 år	**16** per 1000 **24** per 1000 Forskjell: **8 flere** per 1000 (CI 95% 3 flere - 14 flere)	**Høy**	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[74] Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, et al; ACTIVE Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;360(20):2066-2078.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Atrieflimmer og moderat risiko for slag: CHA2DS2-VASc 1
Intervensjon: ASA + klopidogrel
Komparator: ASA

Sammendrag

Bibliografi: Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, et al; ACTIVE Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;360(20):2066-2078.

Utgangsrisiko med ASA: Risikoestimatene for alle utfall er basert på estimater beskrevet i evidensprofilen "warfarin vs ingen behandling", justert for den relative effekten av ASA.

Slag: Det er ikke rapportert andel iskemiske og hemorragiske ikke-fatale slag, men av totalt antall slag (fatale + ikke-fatale) var 5% hemorragiske og 95% iskemiske eller av ukjent type i ASA-gruppen, vs 10% hemorragiske og 90% iskemiske hos de med dobbel platehemming.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** ASA ASA + klopidogrel	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 0.98 (CI 95% 0.9 - 1.07) Basert på data fra 7,554 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 3.6 år	**9** per 1000 **9** per 1000 Forskjell: **0 færre** per 1000 (CI 95% 1 færre - 1 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Slag (1 år)	Relativ risiko 0.72 (CI 95% 0.61 - 0.85) Basert på data fra 7,554 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 3.6 år	**8** per 1000 **7** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 3 færre - 1 færre)	**Høy**	
Større blødning (1 år)	Relativ risiko 1.5 (CI 95% 1.18 - 1.89) Basert på data fra 7,554 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 3.6 år	**16** per 1000 **24** per 1000 Forskjell: **8 flere** per 1000 (CI 95% 3 flere - 14 flere)	**Høy**	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[74] Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, et al; ACTIVE Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;360(20):2066-2078.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Atrieflimmer og høy risiko for slag: CHA2DS2-VASc 2 eller høyere
Intervensjon: ASA + klopidogrel
Komparator: ASA

Sammendrag

Bibliografi: Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, et al; ACTIVE Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;360(20):2066-2078.

Utgangsrisiko med ASA: Risikoestimatene for alle utfall er basert på estimater beskrevet i evidensprofilen "warfarin vs ingen behandling", justert for den relative effekten av ASA.

Slag: Det er ikke rapportert andel iskemiske og hemorragiske ikke-fatale slag, men av totalt antall slag (fatale + ikke-fatale) var 5% hemorragiske og 95% iskemiske eller av ukjent type i ASA-gruppen, vs 10% hemorragiske og 90% iskemiske hos de med dobbel platehemming.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** ASA	 ASA + klopidogrel	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 0.98 (CI 95% 0.9 - 1.07) Basert på data fra 7,554 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 3.6 år	**37** per 1000	**36** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 4 færre - 3 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Slag (1 år)	Relativ risiko 0.72 (CI 95% 0.61 - 0.85) Basert på data fra 7,554 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 3.6 år	**40** per 1000	**29** per 1000 Forskjell: **11 færre** per 1000 (CI 95% 16 færre - 6 færre)	**Høy**	
Større blødning (1 år)	Relativ risiko 1.5 (CI 95% 1.18 - 1.89) Basert på data fra 7,554 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 3.6 år	**16** per 1000	**24** per 1000 Forskjell: **8 flere** per 1000 (CI 95% 3 flere - 14 flere)	**Høy**	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen					

Referanser

[74] Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, et al; ACTIVE Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;360(20):2066-2078.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Atrieflimmer og lav risiko for slag: CHA2DS2-VASc 0

Intervensjon: Apixaban
Komparator: ASA

Sammendrag

Bibliografi: Connolly SJ et al; Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2011;364:806-17.

Studien ble avsluttet tidlig pga en betydelig forskjell i effekt mellom gruppene, i favør av apixaban. Kvaliteten på dokumentasjonen er ikke nedgradert pga tidlig avslutning da resultatene indirekte støttes av øvrige studier på apixaban vs warfarin og warfarin vs platehemmer.
6% i apixabangruppen mottok en redusert dose på 2,5 mg x 1. Pasienter som fylte to av følgende kriterier mottok redusert dose: Alder 80 år eller eldre, vekt 60 kg eller lavere, s-kreatinin 133 mikromol/liter eller høyere.
Henholdsvis 36 og 37% av pasientene i apixaban og ASA-gruppen hadde CHADS2-skår 0-1.

Utgangsrisiko med ASA: Basert på estimater beskrevet i evidensprofilen "warfarin vs ingen behandling", justert for effekten av ASA.

Slag: 6 av 2808 (0,2%) i apixabangruppen og 9 av 2791 (0,3%) i ASA-gruppen utviklet et hemorragisk slag.

Blødning: Blødningsestimatet inkluderer fatale blødninger da fatale og ikke-fatale hendelser ikke ble rapportert separat. Av alle større blødninger (intra- og ekstrakranielle) ble det rapportert 4 fatale tilfeller (0,1%) i apixabangruppen og 6 (0,2%) i ASA-gruppen. I tabellen er det kun oppgitt større ekstrakranielle blødninger. Det var totalt 11 (0,4%) intrakranielle blødninger i apixabangruppen og 13 (0,4%) i ASA-gruppen.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** ASA	 Apixaban	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 0.79 (CI 95% 0.62 - 1.02) Basert på data fra 5,599 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.1 år	**9** per 1000	**7** per 1000 Forskjell: **2 færre** per 1000 (CI 95% 3 færre - 0 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Slag (1 år)	Relativ risiko 0.46 (CI 95% 0.33 - 0.65) Basert på data fra 5,599 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.1 år	**2** per 1000	**1** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 1 færre - 1 færre)	**Høy**	
Større blødning (1 år)	Relativ risiko 1.23 (CI 95% 0.74 - 2.05) Basert på data fra 5,599 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.1 år	**16** per 1000	**20** per 1000 Forskjell: **4 flere** per 1000 (CI 95% 0 færre - 17 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[78] Connolly SJ et al; Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2011;364:806-17.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Atrieflimmer og lav risiko for slag: CHA2DS2-VASc 1
Intervensjon: Apixaban
Komparator: ASA

Sammendrag

Bibliografi: Connolly SJ et al; Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2011;364:806-17.

Studien ble avsluttet tidlig pga en betydelig forskjell i effekt mellom gruppene, i favør av apixaban. Kvaliteten på dokumentasjonen er ikke nedgradert pga tidlig avslutning da resultatene indirekte støttes av øvrige studier på apixaban vs warfarin og warfarin vs platehemmer.
6% i apixabangruppen mottok en redusert dose på 2,5 mg x 1. Pasienter som fylte to av følgende kriterier mottok redusert dose: Alder 80 år eller eldre, vekt 60 kg eller lavere, s-kreatinin 133 mikromol/liter eller høyere.
Henholdsvis 36 og 37% av pasientene i apixaban og ASA-gruppen hadde CHADS2-skår 0-1.

Utgangsrisiko med ASA: Basert på estimater beskrevet i evidensprofilen "warfarin vs ingen behandling", justert for effekten av ASA.

Slag: 6 av 2808 (0,2%) i apixabangruppen og 9 av 2791 (0,3%) i ASA-gruppen utviklet et hemorragisk slag.

Blødning: Blødningsestimatet inkluderer fatale blødninger da fatale og ikke-fatale hendelser ikke ble rapportert separat. Av alle større blødninger (intra- og ekstrakranielle) ble det rapportert 4 fatale tilfeller (0,1%) i apixabangruppen og 6 (0,2%) i ASA-gruppen. I tabellen er det kun oppgitt større ekstrakranielle blødninger. Det var totalt 11 (0,4%) intrakranielle blødninger i apixabangruppen og 13 (0,4%) i ASA-gruppen.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** ASA	 Apixaban	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 0.79 (CI 95% 0.62 - 1.02) Basert på data fra 5,599 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.1 år	**9** per 1000	**7** per 1000 Forskjell: **2 færre** per 1000 (CI 95% 3 færre - 0 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Slag (1 år)	Relativ risiko 0.46 (CI 95% 0.33 - 0.65) Basert på data fra 5,599 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.1 år	**8** per 1000 **4** per 1000 Forskjell: **4 færre** per 1000 (CI 95% 5 færre - 3 færre)	**Høy**	
Større blødning (1 år)	Relativ risiko 1.23 (CI 95% 0.74 - 2.05) Basert på data fra 5,599 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.1 år	**16** per 1000 **20** per 1000 Forskjell: **4 flere** per 1000 (CI 95% 0 færre - 17 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[78] Connolly SJ et al; Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2011;364:806-17.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Atrieflimmer og lav risiko for slag: CHA2DS2-VASc 2 eller høyere
Intervensjon: Apixaban
Komparator: ASA

Sammendrag

Bibliografi: Connolly SJ et al; Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2011;364:806-17.

Studien ble avsluttet tidlig pga en betydelig forskjell i effekt mellom gruppene, i favør av apixaban. Kvaliteten på dokumentasjonen er ikke nedgradert pga tidlig avslutning da resultatene indirekte støttes av øvrige studier på apixaban vs warfarin og warfarin vs platehemmer.
6% i apixabangruppen mottok en redusert dose på 2,5 mg x 1. Pasienter som fylte to av følgende kriterier mottok redusert dose: Alder 80 år eller eldre, vekt 60 kg eller lavere, s-kreatinin 133 mikromol/liter eller høyere.
Henholdsvis 36 og 37% av pasientene i apixaban og ASA-gruppen hadde CHADS2-skår 0-1.

Utgangsrisiko med ASA: Basert på estimater beskrevet i evidensprofilen "warfarin vs ingen behandling", justert for effekten av ASA.

Slag: 6 av 2808 (0,2%) i apixabangruppen og 9 av 2791 (0,3%) i ASA-gruppen utviklet et hemorragisk slag.

Blødning: Blødningsestimatet inkluderer fatale blødninger da fatale og ikke-fatale hendelser ikke ble rapportert separat. Av alle større blødninger (intra- og ekstrakranielle) ble det rapportert 4 fatale tilfeller (0,1%) i apixabangruppen og 6 (0,2%) i ASA-gruppen. I tabellen er det kun oppgitt større ekstrakranielle blødninger. Det var totalt 11 (0,4%) intrakranielle blødninger i apixabangruppen og 13 (0,4%) i ASA-gruppen.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** ASA	 Apixaban	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 0.79 (CI 95% 0.62 - 1.02) Basert på data fra 5,599 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.1 år	**37** per 1000	**29** per 1000 Forskjell: **8 færre** per 1000 (CI 95% 14 færre - 1 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Slag (1 år)	Relativ risiko 0.46 (CI 95% 0.33 - 0.65) Basert på data fra 5,599 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.1 år	**40** per 1000	**18** per 1000 Forskjell: **22 færre** per 1000 (CI 95% 27 færre - 14 færre)	**Høy**	
Større blødning (1 år)	Relativ risiko 1.23 (CI 95% 0.74 - 2.05) Basert på data fra 5,599 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.1 år	**16** per 1000	**20** per 1000 Forskjell: **4 flere** per 1000 (CI 95% 0 færre - 17 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen					

Referanser

[78] Connolly SJ et al; Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2011;364:806-17.. Pubmed Tidsskrift

8.2 - Medikamentell og elektrisk konvertering

Hemodynamisk ustabile pasienter som trenger umiddelbar konvertering

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler vektjustert lavmolekylvekt heparin eller heparin intravenøst i terapeutiske doser.
Etter slik konvertering anbefales minst 4 uker peroral antikoagulasjon hvis varighet av arytmien var ukjent eller > 48 timer.

Praktisk Info

I forbindelse med konverteringen kan man bruke lav molekylvekt heparin i terapeutiske doser (for eksempel dalteparin 100 IE/kg x 2 eller enoxaparin 1 mg/kg x 2). Hvis man starter warfarin, beholdes denne til INR har vært > 2.0 i minst 24 timer. Hvis man starter dabigatran kan man gi første tablett av denne 12 timer etter siste dose dalteparin/enoxaparin.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Det mangler gode data for forekomst av død, hjerneslag og blødninger.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Lav. Det finnes ingen randomiserte studier som har vurdert optimal strategi hos denne pasientgruppen.

Verdier og preferanser

-

Ressursbruk og andre hensyn

Bemerkes at bruk av heparin i forbindelse med elektrokonvertering er ikke en eksplisitt indikasjon i preparatomtalen. For oppdaterte opplysninger henvises det til www.legemiddelverket.no.

Begrunnelse

Pasienter som er betydelig sirkulatorisk påvirket av atrieflimmer kan ha meget god effekt av å gjenopprette sinusrytme, og dette hensyn går i slike situasjoner foran hensynet til risiko for hjerneslag.

Problemstilling/ PICO

Populasjon:	Antikoagulasjon før konvertering
Intervensjon:	TØE + forkortet antikoagulasjon
Komparator:	Antikoagulasjon > 3 uker

Sammendrag

Bibliografi: Klein AL, Grimm RA, Murray RD, et al; Assessment of Cardioversion Using Transesophageal Echocardiography Investigators. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2001;344(19):1411-1420.
ACUTE=Assessment of Cardioversion Using Transesophageal Echocardiography;

Forkortet antikoagulasjon inkluderer enten iv ufraksjonert heparin (startet 24 t før elektrokonvertering) eller warfarin (INR 2-3) startet 5 dager før elektrokonvertering.

Risiko med standard antikoagulasjon: Risikoestimater for alle utfall er basert på data for kontrollgruppen i Klein et al.
Blødning: De fleste blødningene var gastrointestinale.

Utfall Tidsramme	Resultater og målinger fra studier	Estimert effekt i aktuell populasjon Antikoagulasjon > 3 uker	 TØE + forkortet antikoagulasjon	Tiltro til estimert intervensjonseffekt (kvalitet på dokumentasjonen)	Konklusjon
Mortalitet (8 uker)	Relativ risiko 2.44 (CI 95% 0.95 - 6.24) Basert på data fra 1,222 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 8 uker	**10** per 1000	**24** per 1000 Forskjell: **14 flere** per 1000 (CI 95% 0 færre - 52 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Slag (8 uker)	Relativ risiko 2.44 (CI 95% 0.47 - 12.5) Basert på data fra 1,222 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 8 uker	**3** per 1000	**8** per 1000 Forskjell: **5 flere** per 1000 (CI 95% 2 færre - 38 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning (8 uker)	Relativ risiko 0.54 (CI 95% 0.18 - 1.61) Basert på data fra 1,222 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 8 uker	**15** per 1000	**8** per 1000 Forskjell: **7 færre** per 1000 (CI 95% 12 færre - 9 færre)	**Moderat** Upresise estimater	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen					

Referanser

[172] Klein AL et al, Assessment of Cardioversion Using Transesophageal Echocardiography Investigators. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2001, 344 (19) :1411-1420.. Pubmed Tidsskrift

Konvertering av atrieflimmer som med rimelig sikkerhet har vart < 48 timer

Svak Anbefaling

Vi foreslår vektjustert lavmolekylvekt heparin eller i.v. heparin i terapeutiske doser i forbindelse med konverteringen.
Ved CHA2DS2-VASc skår 0 eller 1 foreslås individuell vurdering av om en skal gi peroral antikoagulasjon etter konvertering.

Praktisk Info

Hvis pasienten har hatt residiverende anfall med atrieflimmer siste tid, bør en behandle pasienten som om arytmien har stått lengre enn 48 timer. Mange vil også være tilbakeholdne med å konvertere pasienter med mange tilleggsrisikofaktorer uten forbehandling. I forbindelse med konverteringen kan man bruke lavmolekylvekt heparin i terapeutiske doser (for eksempel dalteparin 100 IE/kg x 2 eller

enoxaparin 1 mg/kg x 2). Hvis man starter warfarin, beholdes denne til INR har vært > 2,0 i minst 24 timer. Hvis man starter dabigatran kan man gi første tablett av denne 12 timer etter siste dose dalteparin/enoxaparin.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Det mangler gode data for død, hjerneslag og blødninger i denne situasjonen. Oppstart av peroral antikoagulasjon etter konverteringen innebærer praktiske ulemper og blødningsrisiko, og dette er neppe regningssvarende hos lavrisikopasienter.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Lav. Det finnes ingen randomiserte studier som har vurdert optimal strategi hos denne pasientgruppen.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Lavrisikopasienter vil trolig velge ikke å starte peroral antikoagulasjon gitt den lave risiko for hjerneslag.

Ressursbruk og andre hensyn

Bemerkes at bruk av heparin i forbindelse med elektrokonvertering er ikke en eksplisitt indikasjon i preparatomtalen. For oppdaterte opplysningen henvises det til www.legemiddelverket.no.

Begrunnelse

Konvertering av atrieflimmer med varighet < 48 timer er forbundet med lav risiko for hjerneslag uten antikoagulasjonsbehandling på forhånd, og snarlig konvertering kan redusere risiko for residiv sammenlignet med å utsette konverteringen.

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler peroral antikoagulasjon i minst 4 uker etter konvertering ved CHA2DS2-VASc skår ≥ 2.

Praktisk Info

Hvis pasienten har hatt residiverende anfall med atrieflimmer siste tid, bør en behandle pasienten som om arytmien har stått lengre enn 48 timer. Mange vil også være tilbakeholdne med å konvertere pasienter med mange tilleggsrisikofaktorer uten forbehandling. I forbindelse med konverteringen kan man bruke lav molekylvekt heparin i terapeutiske doser (for eksempel dalteparin 100 IE/kg x 2 eller enoxaparin 1 mg/kg x 2). Hvis man starter warfarin, beholdes denne til INR har vært > 2.0 i minst 24 timer. Hvis man starter dabigatran kan man gi første tablett av denne 12 timer etter siste dose dalteparin/enoxaparin.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Det mangler gode data for død, hjerneslag og blødninger i denne situasjonen. Oppstart av peroral antikoagulasjon etter konverteringen innebærer praktiske ulemper og blødningsrisiko, og dette er neppe regningssvarende hos lavrisikopasienter.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Lav. Det finnes ingen randomiserte studier som har vurdert optimal strategi hos denne pasientgruppen.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Lavrisikopasienter vil trolig velge ikke å starte peroral antikoagulasjon gitt den lave risiko for hjerneslag.

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Konvertering av atrieflimmer med varighet < 48 timer er forbundet med lav risiko for hjerneslag uten antikoagulasjonsbehandling på forhånd, og snarlig konvertering kan redusere risiko for residiv sammenlignet med å utsette konverteringen.

Konvertering av atrieflimmer med varighet > 48 timer eller ukjent varighet

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler peroral antikoagulasjon i minst 3 uker før og minst 4 uker etter konvertering.

Alle antikoagulantia kan benyttes: warfarin, dabigatran, rivaroksaban eller apixaban. For dosering, kontraindikasjoner etc. henvises det til avsnittet om generell behandling.

Praktisk Info

Forbehandling med dabigatran, rivaroksaban og apixaban gjør at man kan planlegge konvertering på en gitt dag etter oppstart av behandling og gjør vanligvis at man kan konvertere pasienten flere uker tidligere enn om man benytter warfarin. Normalt anbefales dabigatran i dosering 150 mg x 2 i forbindelse med konvertering, men lavere dose kan brukes ved alder > 80 år. Rivaroksaban gis normalt som 20 mg x 2, mens apixaban gis i dosering 5 mg x 2. Ved redusert nyrefunksjon kan warfarin (ev. apixaban) være et bedre alternativ.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Peroral antikoagulasjon versus ingen behandling per 1000 pasienter konvertert:
Død: Utilstrekkelige data.
Hjerneslag: 20 uten peroral antikoagulasjon, 17 færre med peroral antikoagulasjon.
Blødninger: Utilstrekkelige data.
Ulemper: Peroral antikoagulasjon i minst 3 uker før konvertering vil forsinke konverteringen, og kan redusere sjansen for å oppnå stabil sinusrytme.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Moderat. Basert på en metaanalyse av 18 observasjonsstudier. En subgruppe i RELY-studien som gjennomgikk elektrokonvertering viste ingen forskjeller i effekt mellom dabigatran og warfarin.

Verdier og preferanser

-

Ressursbruk og andre hensyn Vesentlige problemer, eller potensielle problemer, men ikke undersøkt

Innstilling på warfarin før konvertering er ofte tid- og ressurskrevende for både pasient og helsevesen.

Begrunnelse

Konvertering av atrieflimmer med varighet > 48 timer uten forutgående antikoagulasjon er forbundet med høy risiko for hjerneslag de første 10 dager etter konverteringen. Data fra RELY-studien, ARISTOTLE-studien og X-VERT studien tyder på at hhv. dabigatran, apixaban og rivaroksaban gir like god beskyttelse mot hjerneslag ved konvertering som warfarin, men det er begrenset erfaring med NOAC i denne situasjonen.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Antikoagulasjon før konvertering
Intervensjon: TØE + forkortet antikoagulasjon
Komparator: Antikoagulasjon > 3 uker

Sammendrag

Bibliografi: Klein AL, Grimm RA, Murray RD, et al; Assessment of Cardioversion Using Transesophageal Echocardiography Investigators. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2001;344(19):1411-1420.
ACUTE=Assessment of Cardioversion Using Transesophageal Echocardiography;

Forkortet antikoagulasjon inkluderer enten iv ufraksjonert heparin (startet 24 t før elektrokonvertering) eller warfarin (INR 2-3) startet 5 dager før elektrokonvertering.

Risiko med standard antikoagulasjon: Risikoestimater for alle utfall er basert på data for kontrollgruppen i Klein et al.
Blødning: De fleste blødningene var gastrointestinale.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Antikoagulasjon > 3 uker	 TØE + forkortet antikoagulasjon	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (8 uker)	Relativ risiko 2.44 (CI 95% 0.95 - 6.24) Basert på data fra 1,222 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 8 uker	**10** per 1000	**24** per 1000 Forskjell: **14 flere** per 1000 (CI 95% 0 færre - 52 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Slag (8 uker)	Relativ risiko 2.44 (CI 95% 0.47 - 12.5) Basert på data fra 1,222 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 8 uker	**3** per 1000	**8** per 1000 Forskjell: **5 flere** per 1000 (CI 95% 2 færre - 38 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Større blødning (8 uker)	Relativ risiko 0.54 (CI 95% 0.18 - 1.61) Basert på data fra 1,222 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 8 uker	**15** per 1000 **8** per 1000 Forskjell: **7 færre** per 1000 (CI 95% 12 færre - 9 færre)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[172] Klein AL et al, Assessment of Cardioversion Using Transesophageal Echocardiography Investigators. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2001, 344 (19) :1411-1420.. Pubmed Tidsskrift

Pasienter med atrieflimmer av varighet > 48 timer der atrial trombe er utelukket ved transøsofagusekkokardiografi (TØE)

Svak Anbefaling

Vi foreslår at konvertering gjøres umiddelbart etter antikoagulasjon med intravenøs heparin eller vektjustert lavmolekylvekt heparin i terapeutiske doser.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

TØE-ledet konvertering versus konvensjonell behandling med 3 uker antikoagulasjon før konvertering, per 1000 pasienter:
Død: Ingen signifikant forskjell. 10 med konvensjonell behandling.
Hjerneslag: Ingen signifikant forskjell. 3 med konvensjonell behandling.
Blødninger: Ingen signifikant forskjell. 15 med konvensjonell behandling.
Fordeler: TØE-guidet konvertering gjør at konverteringen kan fremskyndes, og trolig øke sjansen for å oppnå stabil sinusrytme.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Lav. Anbefalingen er basert på én randomisert studie som var for liten til å sikkert kunne vise forskjeller i endepunkter.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Det antas at noen pasienter vil foretrekke TØE-guidet konvertering, fordi det reduserer tid til konvertering, men usikkerhet knyttet til risiko for død og hjerneslag kan tale for at man reserverer denne behandlingen for pasienter med plagsomme symptomer der det er av stor verdi å kunne konvertere raskt.

Ressursbruk og andre hensyn

Bemerkes at bruk av heparin i forbindelse med elektrokonvertering er ikke en eksplisitt indikasjon i preparatomtalen. For oppdaterte opplysningen henvises det til www.legemiddelverket.no.

Begrunnelse

Ved å utelukke trombe i venstre forkammer med TØE kan man forsvare å gjøre konvertering uten å vente på effektiv antikoagulasjon i minst 3 uker, selv om det ved denne strategi kan være noe økt risiko for komplikasjoner.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Antikoagulasjon før konvertering
Intervensjon: TØE + forkortet antikoagulasjon
Komparator: Antikoagulasjon > 3 uker

Sammendrag

Bibliografi: Klein AL, Grimm RA, Murray RD, et al; Assessment of Cardioversion Using Transesophageal Echocardiography Investigators. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2001;344(19):1411-1420.
ACUTE=Assessment of Cardioversion Using Transesophageal Echocardiography;

Forkortet antikoagulasjon inkluderer enten iv ufraksjonert heparin (startet 24 t før elektrokonvertering) eller warfarin (INR 2-3) startet 5 dager før elektrokonvertering.

Risiko med standard antikoagulasjon: Risikoestimater for alle utfall er basert på data for kontrollgruppen i Klein et al.
Blødning: De fleste blødningene var gastrointestinale.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Antikoagulasjon > 3 uker	 TØE + forkortet antikoagulasjon	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (8 uker)	Relativ risiko 2.44 (CI 95% 0.95 - 6.24) Basert på data fra 1,222 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 8 uker	**10** per 1000	**24** per 1000 Forskjell: **14 flere** per 1000 (CI 95% 0 færre - 52 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Slag (8 uker)	Relativ risiko 2.44 (CI 95% 0.47 - 12.5) Basert på data fra 1,222 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 8 uker	**3** per 1000	**8** per 1000 Forskjell: **5 flere** per 1000 (CI 95% 2 færre - 38 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Større blødning (8 uker)	Relativ risiko 0.54 (CI 95% 0.18 - 1.61) Basert på data fra 1,222 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 8 uker	**15** per 1000 **8** per 1000 Forskjell: **7 færre** per 1000 (CI 95% 12 færre - 9 færre)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[172] Klein AL et al, Assessment of Cardioversion Using Transesophageal Echocardiography Investigators. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2001, 344 (19) :1411-1420.. Pubmed Tidsskrift

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler at det gis peroral antikoagulasjon i minst 4 uker etter konvertering.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

TØE-ledet konvertering versus konvensjonell behandling med 3 uker antikoagulasjon før konvertering, per 1000 pasienter:
Død: Ingen signifikant forskjell. 10 med konvensjonell behandling.
Hjerneslag: Ingen signifikant forskjell. 3 med konvensjonell behandling.
Blødninger: Ingen signifikant forskjell. 15 med konvensjonell behandling.
Fordeler: TØE-guidet konvertering gjør at konverteringen kan fremskyndes, og trolig øke sjansen for å oppnå stabil sinusrytme.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Lav. Anbefalingen er basert på én randomisert studie som var for liten til å sikkert kunne vise forskjeller i endepunkter.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Det antas at noen pasienter vil foretrekke TØE-guidet konvertering, fordi det reduserer tid til konvertering, men usikkerhet knyttet til risiko for død og hjerneslag kan tale for at man reserverer denne behandlingen for pasienter med plagsomme symptomer der det er av stor verdi å kunne konvertere raskt.

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Ved å utelukke trombe i venstre forkammer med TØE kan man forsvare å gjøre konvertering uten å vente på effektiv antikoagulasjon i minst 3 uker, selv om det ved denne strategi kan være noe økt risiko for komplikasjoner.

Langtidsbehandling utover 4 uker etter konvertering

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler forlenget peroral antikoagulasjon på ubestemt tid ved CHA2DS2-VASc skår ≥ 2, uavhengig av om stabil sinusrytme synes gjenopprettet.

Praktisk Info

Forlenget antikoagulasjonsbehandling kan i visse tilfeller være fornuftig også hos pasienter med lav risiko for hjerneslag, for eksempel ved høy risiko for residiv og behov for nye konverteringer eller planlagt ablasjon innen rimelig tid.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Risiko for hjerneslag vedvarer hos høyrisikopasienter, selv om stabil sinusrytme synes gjenopprettet.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Moderat.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

For lavrisikogruppen kan man med fordel diskutere varighet av antikoagulasjonsbehandling med pasienten.

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Pasientens risiko for hjerneslag ved atrieflimmer er avhengig av tilleggsrisikofaktorer og ikke arytmiens forløp. Mange har stumme anfall med atrieflimmer. Langvarig antikoagulasjonsbehandling anbefales derfor til pasienter med CHA2DS2-VASc skår 2 eller høyere selv om stabil sinusrytme synes gjenopprettet.

Problemstilling/ PICO

Populasjon:	Atrieflimmer og høy risiko for slag: CHA2DS2-VASc 2 eller høyere
Intervensjon:	Warfarin
Komparator:	Ingen behandling

Sammendrag

Bibliografi: Upublisert meta-analyse av AFASAK = Atrial Fibrillation Aspirin and Anticoagulation; BAATAF = Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation; CAFA = Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation; EAFT = European Atrial Fibrillation Trial; SPAF = Stroke Prevention in Atrial Fibrillation; SPINAF = Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation.
Resultater fra meta-analysen: 108 slag i kontrollarmen; 98% iskemiske, 2% hemorragiske.
36 slag i intervensjonsarmen; 94% iskemiske, 6% hemorragiske.

Jonas Bjerring Olesen, Gregory Y H Lip, Morten Lock Hansen et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. BMJ 2011;342:d124.

Leif Friberg, Marten Rosenqvis and Gregory Y.H. Lip. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. European Heart Journal (2012) 33, 1500–1510.

Adam SS, et al. Comparative Effectiveness of Warfarin and New Oral Anticoagulants for the Management of Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism. A Systematic Review. Annals of Internal Medicine, Online first August 28 2012.

H Ellekjær R Selmer. Hjerneslag – like mange rammes, men prognosen er bedre. Tidsskriftet 2007;127:740-3

Da denne retningslinjen har valgt å avvike fra den originale retningslinjen (AT9) i valg av risikoskår, med bytte fra CHADS2 til CHA2DS2-VASc, er estimater på utgangsrisiko (risiko uten antikoagulasjon) revidert.

Mortalitet: Utgangsrisiko for de med lav-moderat risko (CHA2DS2-VASc 0-1) er basert på gjennomsnittlig mortalitet for en 65 år gammel mann der data er hentet fra Statistisk Sentralbyrå, dette i mangel på pålitelige mortalitetsdata stratifisert etter CHA2DS2-VASc-skåren. Risikostratifiserte mortalitetsdata err til dels blitt publisert i store registerstudier fra Danmark (Olesen et al BMJ 2011) og Sverige (Friberg et al. European Heart Journal (2012) 33, 1500–1510), men disse overestimerer sannsynligvis mortalitetsrisikoen hos de med lavest slagrisiko da studiepopulasjonen utelukkende er innlagte pasienter med sannsynligvis høyere grad av komorbiditet enn pasienter håndtert i allmennpraksis.
Utgangsrisiko for de med høy risiko (CHA2DS2-VASc 2 eller høyere) er beregnet basert på data for warfaringruppen i en meta-analyse (Adam et al, Ann Int Med 2012) av studier på nye perorale antikoagulantia vs warfarin. I de tre inkluderte studiene på atrieflimmer var mortalitetsraten 6.3% (oppfølging opptil 2 år). Risikoen for død per år er beregnet ved å applisere RR 0.72 for å justere for effekt av warfarin. De inkluderte pasientene hadde generelt høyere risikoskår enn CHA2DS2-VASc 2.

Ikke-fatale slag: Utgangsrisiko i henhold til CHA2DS2-VASc er basert på en svensk registerstudie (Friberg et al) som rapporterte fatale og ikke-fatale slag sammen. Risikoestimatet gitt i Friberg et al er derfor justert for fatale slag (trukket fra 11% fatale slag. Ellekjær et al.). Registerstudien underestimerer sannsynligvis risiko hos pasienter med lavere skår, slik at for pasienter med CHA2DS2-VASc 1 er utgangsrisiko basert på insidensdata hos ASA-gruppen i to studier (AVERROES + ACTIVE).

Større blødning: Risikoen for større blødning er basert på en større systematisk oversikt med 40 observasjonsstudier av pasienter med atrieflimmer behandlet med peroral antikoagulasjon (Luciane Lopez et al). Antall rapporterte blødninger varierte betydelig mellom studiene, fra 0.40 til 7.53 per 100 pasientår (median 2.05 (1.56-3.90)). Gjennomsnittlig antall blødninger i meta-analysen var 2.53 per 100 pasientår og utgangsrisiko for blødning er deretter justert for effekt av antikoagulasjon. To større registerstudier fra Danmark (Olesen et al. Bleeding risk in "real world" patients with atrial fibrillation: comparison of two established bleeding prediction schemes in a nationwide cohort. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 9: 1460–1467) og Sverige viser høyere blødningsestimater. Registerstudiene overestimerer sannsynligvis blødningsrisikoen noe da de kun inkluderer innlagte pasienter. Risikofaktorer som gir økt blødningsrisiko bør bli tatt høyde for ved å bruke eksempelvis HAS-BLED skåren ved vurdering av den individuelle pasient. Risikoestimatet gitt i tabellen representerer en pasient med lav blødningsrisiko.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen behandling	 Warfarin	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**

Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 0.72 (CI 95% 0.55 - 0.94) Basert på data fra 2,854 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 1.7 år	**42** per 1000 **30** per 1000 Forskjell: **12 færre** per 1000 (CI 95% 19 færre - 3 færre)	**Høy**	
Slag (1 år)	Relativ risiko 0.34 (CI 95% 0.23 - 0.49) Basert på data fra 2,854 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 1.7 år	**51** per 1000 **17** per 1000 Forskjell: **34 færre** per 1000 (CI 95% 39 færre - 26 færre)	**Høy**	
Større blødning (1 år)	Relativ risiko 2.58 (CI 95% 1.12 - 5.97) Basert på data fra 2,854 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 1.7 år	**10** per 1000 **25** per 1000 Forskjell: **15 flere** per 1000 (CI 95% 1 færre - 50 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[67] Upublisert meta-analyse av AFASAK, BAATAF, CAFA, EAFT, SPAF, SPINAF.

[68] Jonas Bjerring Olesen, Gregory Y H Lip, Morten Lock Hansen et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. BMJ 2011;342:d124.. Pubmed Tidsskrift

[69] Leif Friberg et al Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. European Heart Journal (2012) 33, 1500–1510.. Pubmed Tidsskrift

[70] Adam SS, et al. Comparative Effectiveness of Warfarin and New Oral Anticoagulants for the Management of Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism. A Systematic Review. Annals of Internal Medicine, Online first August 28 2012.. Pubmed Tidsskrift

[71] H Ellekjær R Selmer. Hjerneslag – like mange rammes, men prognosen er bedre. Tidsskriftet 2007;127:740-3. Pubmed

[80] Lopes et al. Bleeding risk in Atrial Fibrillation Patients taking Vitamin K Antagonists: Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Pharmacol Ther. 2013 Sep;94(3):367-75. Pubmed Tidsskrift

[81] Olesen et al. Bleeding risk in "real world" patients with atrial fibrillation: comparison of two established bleeding prediction schemes in a nationwide cohort. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 9: 1460–1467. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Atrieflimmer og høy risiko for slag: CHA2DS2-VASc 2 eller høyere

Intervensjon: Nye perorale antikoagulantia
Komparator: Warfarin

Sammendrag

Bibliografi: Adam SS, et al. Comparative Effectiveness of Warfarin and New Oral Anticoagulants for the Management of Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism. A Systematic Review. Annals of Internal Medicine, Online first August 28 2012

Risiko for alle utfall med warfarin: Videreført fra evidensprofilen "warfarin vs ingen behandling". Se sammendrag til denne tabellen for bakgrunnsopplysninger.

Kvalitet på dokumentasjonen: Nedgradert pga upresise estimater for slag og blødninger.

Blødning: Risikoen for gastrointestinal blødning er økt ved behandling med NOAC, men det er observert betydelig variasjon i resultatene på tvers av studiene (=heterogenitet, I2 75%).
Intrakraniell blødning: Det er lavere risiko for hjerneblødning med NOAC (RR 0.48 KI 0.36 - 0.62), med en årlig absolutt risikoreduksjon på 2 færre blødninger per 1000 pasienter behandlet.
Seponering av behandling: Sjansen for seponering av warfarin er basert på insidenstall fra meta-analysen av Adam et al.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Warfarin	 Nye perorale antikoagulantia	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 0.88 (CI 95% 0.82 - 0.96) Basert på data fra 44.442 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 2 år	**30** per 1000	**26** per 1000 Forskjell: **4 færre** per 1000 (CI 95% 5 færre - 1 færre)	**Høy**	
Slag (1 år)	Relativ risiko 0.89 (CI 95% 0.78 - 1.02) Basert på data fra 44.442 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 2 år	**17** per 1000	**15** per 1000 Forskjell: **2 færre** per 1000 (CI 95% 4 færre - 0 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning (1 år) 1 år	Relativ risiko 0.8 (CI 95% 0.63 - 1.01) Basert på data fra 44.442 pasienter i 3 studier. (Randomisert kontrollert) Oppfølgingstid 2 år	**25** per 1000	**20** per 1000 Forskjell: **5 færre** per 1000 (CI 95% 9 færre - 0 flere)	**Moderat** Heterogene og upresise estimater	

Seponering grunnet bivirkninger	Relativ risiko 1.23 (CI 95% 1.05 - 1.44) Basert på data fra 55.269 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 2 år	**31** per 1000 **39** per 1000 Forskjell: **8 flere** per 1000 (CI 95% 2 flere - 14 flere)	**Lav** Indirekte data og upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Større blødning (1 år)	**Resultater/ effekt av intervensjonen er funnet i Utgangsrisiko/ komparator estimat er funnet i** Kontrollarm i referanse brukt for intervensjonen	**Risk of bias: Ingen betydelig** **Heterogenitet (inconsistency): Ingen betydelig** **Upresise estimater (imprecision): Alvorlig/betydelig** En spredning fra 9 færre til 0 færre er for upresist. Ytterpunktene vil ha betydning for vurderingen av balansen mellom fordeler og ulemper. ;

Referanser

[70] Adam SS, et al. Comparative Effectiveness of Warfarin and New Oral Anticoagulants for the Management of Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism. A Systematic Review. Annals of Internal Medicine, Online first August 28 2012.. Pubmed Tidsskrift

Svak Anbefaling

Ved CHA2DS2-VASc skår 0 eller 1 foreslås individuell vurdering av om en skal gi forlenget peroral antikoagulasjon.

Praktisk Info

Forlenget antikoagulasjonsbehandling kan i visse tilfeller være fornuftig også hos pasienter med lav risiko for hjerneslag, for eksempel ved høy risiko for residiv og behov for nye konverteringer eller planlagt ablasjon innen rimelig tid.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Risiko for hjerneslag vedvarer hos høyrisikopasienter, selv om stabil sinusrytme synes gjenopprettet.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Moderat.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

For lavrisikogruppen kan man med fordel diskutere varighet av antikoagulasjonsbehandling med pasienten.

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Pasientens risiko for hjerneslag ved atrieflimmer er avhengig av tilleggsrisikofaktorer og ikke arytmiens forløp. Mange har stumme anfall med atrieflimmer. Langvarig antikoagulasjonsbehandling anbefales derfor til pasienter med CHA2DS2-VASc skår 2 eller høyere selv om stabil sinusrytme synes gjenopprettet.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Atrieflimmer og moderat risiko for slag: CHA2DS2-VASc 1
Intervensjon: Warfarin
Komparator: Ingen behandling

Sammendrag

Bibliografi: Upublisert meta-analyse av AFASAK = Atrial Fibrillation Aspirin and Anticoagulation; BAATAF = Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation; CAFA = Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation; EAFT = European Atrial Fibrillation Trial; SPAF = Stroke Prevention in Atrial Fibrillation; SPINAF = Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation.
Resultater fra meta-analysen: 108 slag i kontrollarmen; 98% iskemiske, 2% hemorragiske.
36 slag i intervensjonsarmen; 94% iskemiske, 6% hemorragiske.

Jonas Bjerring Olesen, Gregory Y H Lip, Morten Lock Hansen et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. BMJ 2011;342:d124.

Leif Friberg, Marten Rosenqvis and Gregory Y.H. Lip. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. European Heart Journal (2012) 33, 1500–1510.

Adam SS, et al. Comparative Effectiveness of Warfarin and New Oral Anticoagulants for the Management of Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism. A Systematic Review. Annals of Internal Medicine, Online first August 28 2012.

H Ellekjær R Selmer. Hjerneslag – like mange rammes, men prognosen er bedre. Tidsskriftet 2007;127:740-3

Da denne retningslinjen har valgt å avvike fra den originale retningslinjen (AT9) i valg av risikoskår, med bytte fra CHADS2 til CHA2DS2-VASc, er estimater på utgangsrisiko (risiko uten antikoagulasjon) revidert.

Mortalitet: Utgangsrisiko for de med lav-moderat risko (CHA2DS2-VASc 0-1) er basert på gjennomsnittlig mortalitet for en 65 år gammel mann der data er hentet fra Statistisk Sentralbyrå, dette i mangel på pålitelige mortalitetsdata stratifisert etter CHA2DS2-VASc-skåren. Risikostratifiserte mortalitetsdata err til dels blitt publisert i store registerstudier fra Danmark (Olesen et al BMJ 2011) og Sverige (Friberg et al. European Heart Journal (2012) 33, 1500–1510), men disse overestimerer sannsynligvis mortalitetsrisikoen hos de med lavest slagrisiko da studiepopulasjonen utelukkende er innlagte pasienter med sannsynligvis høyere grad av komorbiditet enn pasienter håndtert i allmennpraksis.
Utgangsrisiko for de med høy risiko (CHA2DS2-VASc 2 eller høyere) er beregnet basert på data for warfaringruppen i en meta-analyse (Adam et al, Ann Int Med 2012) av studier på nye perorale antikoagulantia vs warfarin. I de tre inkluderte studiene på atrieflimmer var mortalitetsraten 6.3% (oppfølging opptil 2 år). Risikoen for død per år er beregnet ved å applisere RR 0.72 for å justere for effekt av warfarin. De inkluderte pasientene hadde generelt høyere risikoskår enn CHA2DS2-VASc 2.

Ikke-fatale slag: Utgangsrisiko i henhold til CHA2DS2-VASc er basert på en svensk registerstudie (Friberg et al) som rapporterte fatale og ikke-fatale slag sammen. Risikoestimatet gitt i Friberg et al er derfor justert for fatale slag (trukket fra 11% fatale slag. Ellekjær et al.). Registerstudien underestimerer sannsynligvis risiko hos pasienter med lavere skår, slik at for pasienter med CHA2DS2-VASc 1 er utgangsrisiko basert på insidensdata hos ASA-gruppen i to studier (AVERROES + ACTIVE).

Større blødning: Risikoen for større blødning er basert på en større systematisk oversikt med 40 observasjonsstudier av pasienter med atrieflimmer behandlet med peroral antikoagulasjon (Luciane Lopez et al). Antall rapporterte blødninger varierte betydelig mellom studiene, fra 0.40 til 7.53 per 100 pasientår (median 2.05 (1.56-3.90)). Gjennomsnittlig antall blødninger i meta-analysen var 2.53 per 100 pasientår og utgangsrisiko for blødning er deretter justert for effekt av antikoagulasjon. To større registerstudier fra Danmark (Olesen et al. Bleeding risk in "real world" patients with atrial fibrillation: comparison of two established bleeding prediction schemes in a nationwide cohort. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 9: 1460–1467) og Sverige viser høyere blødningsestimater. Registerstudiene overestimerer sannsynligvis blødningsrisikoen noe da de kun inkluderer innlagte pasienter. Risikofaktorer som gir økt blødningsrisiko bør bli tatt høyde for ved å bruke eksempelvis HAS-BLED skåren ved vurdering av den individuelle pasient. Risikoestimatet gitt i tabellen representerer en pasient med lav blødningsrisiko.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen behandling — Warfarin	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 0.72 (CI 95% 0.55 - 0.94) Basert på data fra 2,854 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 1.7 år	**10** per 1000 — **7** per 1000 Forskjell: **3 færre** per 1000 (CI 95% 5 færre - 0 færre)	**Høy**	
Slag (1 år)	Relativ risiko 0.34 (CI 95% 0.23 - 0.49) Basert på data fra 2,854 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 1.7 år	**10** per 1000 — **3** per 1000 Forskjell: **7 færre** per 1000 (CI 95% 8 færre - 5 færre)	**Høy**	
Større blødning (1 år)	Relativ risiko 2.58 (CI 95% 1.12 - 5.97) Basert på data fra 2,854 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 1.7 år	**10** per 1000 — **25** per 1000 Forskjell: **15 flere** per 1000 (CI 95% 1 færre - 50 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[67] Upublisert meta-analyse av AFASAK, BAATAF, CAFA, EAFT, SPAF, SPINAF.

[68] Jonas Bjerring Olesen, Gregory Y H Lip, Morten Lock Hansen et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. BMJ 2011;342:d124.. Pubmed Tidsskrift

[69] Leif Friberg et al Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. European Heart Journal (2012) 33, 1500–1510.. Pubmed Tidsskrift

[70] Adam SS, et al. Comparative Effectiveness of Warfarin and New Oral Anticoagulants for the Management of Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism. A Systematic Review. Annals of Internal Medicine, Online first August 28 2012.. Pubmed Tidsskrift

[71] H Ellekjær R Selmer. Hjerneslag – like mange rammes, men prognosen er bedre. Tidsskriftet 2007;127:740-3. Pubmed

[80] Lopes et al. Bleeding risk in Atrial Fibrillation Patients taking Vitamin K Antagonists: Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Pharmacol Ther. 2013 Sep;94(3):367-75. Pubmed Tidsskrift

[81] Olesen et al. Bleeding risk in "real world" patients with atrial fibrillation: comparison of two established bleeding prediction schemes in a nationwide cohort. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 9: 1460–1467. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Atrieflimmer og moderat risiko for slag: CHA2DS2-VASc 1
Intervensjon: Nye perorale antikoagulantia
Komparator: Warfarin

Sammendrag

Bibliografi: Adam SS, et al. Comparative Effectiveness of Warfarin and New Oral Anticoagulants for the Management of Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism. A Systematic Review. Annals of Internal Medicine, Online first August 28 2012

Risiko for alle utfall med warfarin: Videreført fra evidensprofilen "warfarin vs ingen behandling". Se sammendrag til denne tabellen for bakgrunnsopplysninger.

Kvalitet på dokumentasjonen: Nedgradert pga upresise estimater for slag og blødninger.

Blødning: Risikoen for gastrointestinal blødning er økt ved behandling med NOAC, men det er observert betydelig variasjon i resultatene på tvers av studiene (=heterogenitet, I2 75%).
Intrakraniell blødning: Det er lavere risiko for hjerneblødning med NOAC (RR 0.48 KI 0.36 - 0.62), med en årlig absolutt risikoreduksjon på 2 færre blødninger per 1000 pasienter behandlet.
Seponering av behandling: Sjansen for seponering av warfarin er basert på insidenstall fra meta-analysen av Adam et al.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Warfarin	Nye perorale antikoagulantia	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 0.88 (CI 95% 0.82 - 0.96) Basert på data fra	**7**	**6**	**Høy**	

	44.442 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 2 år	per 1000 per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 1 færre - 0 færre)		
Slag (1 år)	Relativ risiko 0.89 (CI 95% 0.78 - 1.02) Basert på data fra 44.442 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 2 år	**3** per 1000 **3** per 1000 Forskjell: **0 færre** per 1000 (CI 95% 1 færre - 0 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning (1 år)	Relativ risiko 0.8 (CI 95% 0.63 - 1.01) Basert på data fra 44.442 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 2 år	**25** per 1000 **20** per 1000 Forskjell: **5 færre** per 1000 (CI 95% 9 færre - 0 flere)	**Moderat** Heterogene og upresise estimater	
Seponering grunnet bivirkninger	Relativ risiko 1.23 (CI 95% 1.05 - 1.44) Basert på data fra 55.269 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 2 år	**31** per 1000 **39** per 1000 Forskjell: **8 flere** per 1000 (CI 95% 2 flere - 14 flere)	**Lav** Indirekte data	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[70] Adam SS, et al. Comparative Effectiveness of Warfarin and New Oral Anticoagulants for the Management of Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism. A Systematic Review. Annals of Internal Medicine, Online first August 28 2012.. Pubmed Tidsskrift

8.3 - Koronarsykdom

Etter elektiv perkutan koronarintervensjon (PCI) med innsetting av stent

Svak Anbefaling

Vi foreslår trippelterapi med warfarin med INR-mål 2,3 (2,0-2,5), acetylsalisylsyre 75 mg x 1 og klopidogrel 75 mg x 1 i 4 uker ved ren metallstent og 3-6 måneder ved medikamentavgivende stent.
Deretter foreslår vi warfarin med INR-mål 2,3 (2,0-2,5) i kombinasjon med enten acetylsalisylsyre 75 mg x 1 eller klopidogrel 75 mg x 1 i minst ett år.

Etter 12 måneder kan man overveie warfarin alene med INR-mål 2,5 (2,0-3,0) hvis pasientens koronarsykdom har vært stabil i mellomtiden.

Merknad: Til pasienter som ikke har andre tilleggsrisikofaktorer for hjerneslag enn koronarsykdom kan det være aktuelt å gi dobbel platehemmende behandling alene i initialfasen. Dette gjelder også kvinner under 65 år.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Trippelbehandling vs dobbel platehemming på ett år per 1000 pasienter:
Hjerteinfarkt: 69 med dobbel platehemming, 21 færre med trippelbehandling.
Slag: 5 hos lavrisikopasienter, 3 færre med trippelbehandling. 26 hos høyrisikopasienter, 11 færre med trippelbehandling.
Blødninger: i gjennomsnitt 19 med dobbel platehemming, 26 flere med trippelbehandling.
Data på kombinasjonsbehandling med acetylsalisylsyre + warfarin vs kun warfarin tyder på at kombinasjonsbehandling gir 50-100% økt risiko for blødning.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Lav. Det finnes kun én randomisert studie som har vurdert kombinasjonsbehandling (acetylsalisylsyre + peroral antikoagulantia) vs monoterapi med peroral antikoagulantia hos pasienter med stabil koronarsykdom. Denne ble avsluttet tidlig pga økt antall blødninger hos de med kombinasjonsbehandling. Det er ingen randomiserte studier som direkte har vurdert forskjell på trippelbehandling vs behandling med dobbel platehemming eller warfarin + acetylsalisylsyre, ei heller warfarin + acetylsalisylsyre vs dobbel platehemming. Relative effektestimater er derfor ekstrapolert fra studier som har vurdert warfarin+acetylsalisylsyre vs acetylsalisylsyre og warfarin vs dobbel platehemming.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Når det er gått 12 måneder etter innsetting av stent er gevinsten ved tillegg av platehemmende behandling usikker, og pasientens synspunkter kan da tillegges vekt.

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Det er behov for dobbel platehemmende behandling i den første fasen etter innleggelse av stent til karet er endotelialisert, samtidig som det for de fleste pasienter vil være indikasjon for peroral antikoagulasjon. Når det er gått 12 måneder etter innsetting av stent er

gevinsten ved tillegg av platehemmende behandling usikker, og risiko for blødninger må da veies opp mot risiko for nye tromboemboliske hendelser.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Atrieflimmer, lav risiko for slag (CHA2DS2-VASc 0) og koronarsykom etter PCI med stent
Intervensjon: Warfarin+klopidogrel+ASA
Komparator: Klopidogrel+ASA

Sammendrag

Bibliografi: Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD, Lawler E, Cook JR. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with estimates of risk and benefit. Ann Intern Med. 2005;143(4):241-250.
Connolly S, Pogue J, Hart R, et al; ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised con- trolled trial. Lancet. 2006;367(9526):1903-1912.

Relativ effekt av trippelterapi vs dobbel platehemming: For utfallene mortalitet, hjerteinfarkt og blødning er den relative effekten basert på resultater i en meta-analyse på 10 RCTer (Rothberg et al) som har vurdert behandling med warfarin + ASA vs ASA alene hos pasienter med akutt koronarsyndrom.
For utfallet slag er det brukt data fra en RCT som vurderte behandling med warfarin vs ASA + klopidorgel hos pasienter med atrieflimmer (ACTIVE W) for å estimere den relative effekten av trippelterapi vs dobbel platehemming. Dette kan underestimere effekten på slagreduksjon av trippelterapi i forhold til dobbel platehemming.
Kvaliteten på dokumentasjon er således nedgradert pga bruk av indirekte data (mulig manglende overførbarhet av resultater).

Risiko med dobbel platehemming: For alle utfall med unntak av hjerteinfarkt er risikoestimatet basert på estimater beskrevet i evidensprofilen "warfarin vs ingen behandling", justert for effekten av dobbel platehemming.
For hjerteinfarkt er risikoestimatet basert på resultater hos klopidogrel + ASA-gruppen i PLATO-studien (ticagrelor vs klopidogrel hos pasienter med akutt koronarsyndrom).

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Klopidogrel+ASA Warfarin+klopidogrel+ASA	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 1 (CI 95% 0.82 - 1.22) Oppfølgingstid 10 RCT	**9** per 1000 **9** per 1000 Forskjell: **0 færre** per 1000 (CI 95% 2 færre - 2 flere)	**Lav** Indirekte data og upresise estimater	
Slag (1 år)	Relativ risiko 0.56 (CI 95% 0.39 - 0.82) Basert på data fra 6,706 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.3 år	**1** per 1000 **1** per 1000 Forskjell: **0 færre** per 1000 CI 95% 1 færre -	**Lav** Indirekte data	

Hjerteinfarkt (1 år)	Relativ risiko 0.69 (CI 95% 0.54 - 0.88) Basert på data fra 6,706 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.3 år	**69** per 1000 **48** per 1000 Forskjell: **21 færre** per 1000 (CI 95% 32 færre - 8 færre)	**Lav** Indirekte data	
Større blødning (1 år)	Relativ risiko 2.37 (CI 95% 1.62 - 3.47) Oppfølgingstid 10 RCT	**24** per 1000 **57** per 1000 Forskjell: **33 flere** per 1000 (CI 95% 15 flere - 59 flere)	**Lav** Indirekte data og upresise estimater	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[208] Wallentin L et al; PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in Patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2009: 361 (11) :1045-1057.. Pubmed Tidsskrift

[215] Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD, Lawler E, Cook JR. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with Estimates of risk and benefit. Ann Intern Med. 2005; 143 (4) :241-250.. Pubmed Tidsskrift

[216] , Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, Pfeffer M, Hohnloser S, Yusuf S Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial.. Pubmed

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Atrieflimmer, moderat risiko for slag (CHA2DS2-VASc 1) og koronarsykom etter PCI med stent
Intervensjon: Warfarin+klopidogrel+ASA
Komparator: Klopidogrel+ASA

Sammendrag

Bibliografi: Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD, Lawler E, Cook JR. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with estimates of risk and benefit. Ann Intern Med. 2005;143(4):241-250.
Connolly S, Pogue J, Hart R, et al; ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised con- trolled trial. Lancet. 2006;367(9526):1903-1912.

Relativ effekt av trippelterapi vs dobbel platehemming: For utfallene mortalitet, hjerteinfarkt og blødning er den relative effekten basert på resultater i en meta-analyse på 10 RCTer (Rothberg et al) som har vurdert behandling med warfarin + ASA vs ASA alene hos pasienter med akutt koronarsyndrom.

For utfallet slag er det brukt data fra en RCT som vurderte behandling med warfarin vs ASA + klopidorgel hos pasienter med atrieflimmer (ACTIVE W) for å estimere den relative effekten av trippelterapi vs dobbel platehemming. Dette kan underestimere effekten på slagreduksjon av trippelterapi i forhold til dobbel platehemming.
Kvaliteten på dokumentasjon er således nedgradert pga bruk av indirekte data (mulig manglende overførbarhet av resultater).

Risiko med dobbel platehemming: For alle utfall med unntak av hjerteinfarkt er risikoestimatet basert på estimater beskrevet i evidensprofilen "warfarin vs ingen behandling", justert for effekten av dobbel platehemming.
For hjerteinfarkt er risikoestimatet basert på resultater hos klopidogrel + ASA-gruppen i PLATO-studien (ticagrelor vs klopidogrel hos pasienter med akutt koronarsyndrom).

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Klopidogrel+ASA Warfarin+klopidogrel+ASA	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 1 (CI 95% 0.82 - 1.22) Oppfølgingstid 10 RCT	**9** per 1000 **9** per 1000 Forskjell: **0 færre** per 1000 (CI 95% 2 færre - 2 flere)	**Lav** Indirekte data og upresise estimater	
Slag (1 år)	Relativ risiko 0.56 (CI 95% 0.39 - 0.82) Basert på data fra 6,706 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.3 år	**7** per 1000 **4** per 1000 Forskjell: **3 færre** per 1000 (CI 95% 4 færre - 1 færre)	**Lav** Indirekte data	
Hjerteinfarkt (1 år)	Relativ risiko 0.69 (CI 95% 0.54 - 0.88) Basert på data fra 6,706 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.3 år	**69** per 1000 **48** per 1000 Forskjell: **21 færre** per 1000 (CI 95% 32 færre - 8 færre)	**Lav** Indirekte data	
Større blødning (1 år)	Relativ risiko 2.37 (CI 95% 1.62 - 3.47) Oppfølgingstid 10 RCT	**24** per 1000 **57** per 1000 Forskjell: **33 flere** per 1000 (CI 95% 15 flere - 59 flere)	**Lav** Indirekte data og upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[208] Wallentin L et al; PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in Patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2009: 361 (11) :1045-1057.. Pubmed Tidsskrift

[215] Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD, Lawler E, Cook JR. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with Estimates of risk and benefit. Ann Intern Med. 2005; 143 (4) :241-250.. Pubmed Tidsskrift

[216] , Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, Pfeffer M, Hohnloser S, Yusuf S Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial.. Pubmed

Problemstilling/ PICO

Populasjon:	Atrieflimmer, høy risiko for slag (CHA2DS2-VASc 2 eller høyere) og koronarsykom etter PCI med stent
Intervensjon:	Warfarin+klopidogrel+ASA
Komparator:	Klopidogrel+ASA

Sammendrag

Bibliografi: Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD, Lawler E, Cook JR. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with estimates of risk and benefit. Ann Intern Med. 2005;143(4):241-250.
Connolly S, Pogue J, Hart R, et al; ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised con- trolled trial. Lancet. 2006;367(9526):1903-1912.

Relativ effekt av trippelterapi vs dobbel platehemming: For utfallene mortalitet, hjerteinfarkt og blødning er den relative effekten basert på resultater i en meta-analyse på 10 RCTer (Rothberg et al) som har vurdert behandling med warfarin + ASA vs ASA alene hos pasienter med akutt koronarsyndrom.
For utfallet slag er det brukt data fra en RCT som vurderte behandling med warfarin vs ASA + klopidorgel hos pasienter med atrieflimmer (ACTIVE W) for å estimere den relative effekten av trippelterapi vs dobbel platehemming. Dette kan underestimere effekten på slagreduksjon av trippelterapi i forhold til dobbel platehemming.
Kvaliteten på dokumentasjon er således nedgradert pga bruk av indirekte data (mulig manglende overførbarhet av resultater).

Risiko med dobbel platehemming: For alle utfall med unntak av hjerteinfarkt er risikoestimatet basert på estimater beskrevet i evidensprofilen "warfarin vs ingen behandling", justert for effekten av dobbel platehemming.
For hjerteinfarkt er risikoestimatet basert på resultater hos klopidogrel + ASA-gruppen i PLATO-studien (ticagrelor vs klopidogrel hos pasienter med akutt koronarsyndrom).

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Klopidogrel+ASA Warfarin+klopidogrel+ASA	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**

Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 1 (CI 95% 0.82 - 1.22) Oppfølgingstid 10 RCT	**36** per 1000 **36** per 1000 Forskjell: **0 færre** per 1000 (CI 95% 6 færre - 8 flere)	**Lav** Indirekte data og upresise estimater	
Slag (1 år)	Relativ risiko 0.56 (CI 95% 0.39 - 0.82) Basert på data fra 6,706 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.3 år	**29** per 1000 **16** per 1000 Forskjell: **13 færre** per 1000 (CI 95% 18 færre - 5 færre)	**Lav** Indirekte data	
Hjerteinfarkt (1 år)	Relativ risiko 0.69 (CI 95% 0.54 - 0.88) Basert på data fra 6,706 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.3 år	**69** per 1000 **48** per 1000 Forskjell: **21 færre** per 1000 (CI 95% 32 færre - 8 færre)	**Lav** Indirekte data	
Større blødning (1 år)	Relativ risiko 2.37 (CI 95% 1.62 - 3.47) Oppfølgingstid 10 RCT	**24** per 1000 **57** per 1000 Forskjell: **33 flere** per 1000 (CI 95% 15 flere - 59 flere)	**Lav** Indirekte data og upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[208] Wallentin L et al; PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in Patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2009: 361 (11) :1045-1057.. Pubmed Tidsskrift

[215] Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD, Lawler E, Cook JR. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with Estimates of risk and benefit. Ann Intern Med. 2005; 143 (4) :241-250.. Pubmed Tidsskrift

[216] , Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, Pfeffer M, Hohnloser S, Yusuf S Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial.. Pubmed

Etter akutt koronarsyndrom med eller uten innsetting av stent

Svak Anbefaling

Vi foreslår trippelterapi med warfarin med INR-mål 2,3 (2,0-2,5), acetylsalisylsyre 75 mg x 1 og klopidogrel 75 mg x 1 i minst 3-6 måneder. Deretter foreslår vi warfarin med INR-mål 2,3 (2,0-2,5) i kombinasjon med enten acetylsalisylsyre 75 mg x 1 eller klopidogrel 75 mg x 1 i minst ett år.

Etter 12 måneder kan man overveie warfarin alene med INR-mål 2,5 (2,0-3,0) hvis pasientens koronarsykdom har vært stabil i mellomtiden.

Merknad: Til pasienter som ikke har andre tilleggsrisikofaktorer for hjerneslag enn koronarsykdom kan det være aktuelt å gi dobbel platehemmende behandling alene i initialfasen. Dette gjelder også kvinner under 65 år.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Trippelbehandling vs dobbel platehemming på ett år per 1000 pasienter:
Hjerteinfarkt: 69 med dobbel platehemming, 21 færre med trippelbehandling.
Slag: 5 hos lavrisikopasienter, 3 færre med trippelbehandling. 26 hos høyrisikopasienter, 11 færre med trippelbehandling.
Blødninger: i gjennomsnitt 19 med dobbel platehemming, 26 flere med trippelbehandling.
Data på kombinasjonsbehandling med acetylsalisylsyre + warfarin vs kun warfarin tyder på at kombinasjonsbehandling gir 50-100% økt risiko for blødning.
Behandling med warfarin + acetylsalisylsyre vs dobbel platehemming ser ut til å ha relativt lik effekt på reduksjon av hjerteinfarkter hos pasienter med akutt koronarsyndrom (uten AF).

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Lav. Det foreligger ikke pålitelige tall når det gjelder risiko for tromboemboliske hendelser og blødninger i denne situasjonen.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Når det er gått 12 måneder etter den akutte hendelsen er det usikkert om det er nødvendig med tillegg av platehemmende behandling, og pasientens synspunkter kan da tillegges vekt.

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Dobbel platehemming er av stor viktighet i initialfasen for å beskytte mot stenttrombose og reinfarkt, og oppveier trolig den økte risiko for blødninger. Etter 3-6 måneder er risiko for stenttrombose og reinfarkt lavere, og en vil normalt ta bort ett av de platehemmende medikamenter for å redusere blødningsrisikoen. Når det er gått 12 måneder etter akutt koronarsyndrom er gevinsten ved tillegg av platehemmende behandling usikker, og risiko for blødninger må da veies opp mot risiko for nye tromboemboliske hendelser.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Atrieflimmer, lav risiko for slag (CHA2DS2-VASc 0) og koronarsykom etter PCI med stent
Intervensjon: Warfarin+klopidogrel+ASA
Komparator: Klopidogrel+ASA

Sammendrag

Bibliografi: Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD, Lawler E, Cook JR. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with estimates of risk and benefit. Ann Intern Med. 2005;143(4):241-250.
Connolly S, Pogue J, Hart R, et al; ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised con- trolled trial. Lancet. 2006;367(9526):1903-1912.

Relativ effekt av trippelterapi vs dobbel platehemming: For utfallene mortalitet, hjerteinfarkt og blødning er den relative effekten basert på resultater i en meta-analyse på 10 RCTer (Rothberg et al) som har vurdert behandling med warfarin + ASA vs ASA alene hos pasienter med akutt koronarsyndrom.
For utfallet slag er det brukt data fra en RCT som vurderte behandling med warfarin vs ASA + klopidorgel hos pasienter med atrieflimmer (ACTIVE W) for å estimere den relative effekten av trippelterapi vs dobbel platehemming. Dette kan underestimere effekten på slagreduksjon av trippelterapi i forhold til dobbel platehemming.
Kvaliteten på dokumentasjon er således nedgradert pga bruk av indirekte data (mulig manglende overførbarhet av resultater).

Risiko med dobbel platehemming: For alle utfall med unntak av hjerteinfarkt er risikoestimatet basert på estimater beskrevet i evidensprofilen "warfarin vs ingen behandling", justert for effekten av dobbel platehemming.
For hjerteinfarkt er risikoestimatet basert på resultater hos klopidogrel + ASA-gruppen i PLATO-studien (ticagrelor vs klopidogrel hos pasienter med akutt koronarsyndrom).

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Klopidogrel+ASA Warfarin+klopidogrel+ASA	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 1 (CI 95% 0.82 - 1.22) Oppfølgingstid 10 RCT	**9** per 1000 **9** per 1000 Forskjell: **0 færre** per 1000 (CI 95% 2 færre - 2 flere)	**Lav** Indirekte data og upresise estimater	
Slag (1 år)	Relativ risiko 0.56 (CI 95% 0.39 - 0.82) Basert på data fra 6,706 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.3 år	**1** per 1000 **1** per 1000 Forskjell: **0 færre** per 1000 CI 95% 1 færre -	**Lav** Indirekte data	
Hjerteinfarkt (1 år)	Relativ risiko 0.69 (CI 95% 0.54 - 0.88) Basert på data fra 6,706	**69** per 1000 **48** per 1000	**Lav** Indirekte data	

	pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.3 år	Forskjell: **21 færre** per 1000 (CI 95% 32 færre - 8 færre)		
Større blødning (1 år)	Relativ risiko 2.37 (CI 95% 1.62 - 3.47) Oppfølgingstid 10 RCT	**24** per 1000 **57** per 1000 Forskjell: **33 flere** per 1000 (CI 95% 15 flere - 59 flere)	**Lav** Indirekte data og upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[208] Wallentin L et al; PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in Patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2009: 361 (11) :1045-1057.. Pubmed Tidsskrift

[215] Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD, Lawler E, Cook JR. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with Estimates of risk and benefit. Ann Intern Med. 2005; 143 (4) :241-250.. Pubmed Tidsskrift

[216] , Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, Pfeffer M, Hohnloser S, Yusuf S Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial.. Pubmed

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Atrieflimmer, moderat risiko for slag (CHA2DS2-VASc 1) og koronarsykom etter PCI med stent
Intervensjon: Warfarin+klopidogrel+ASA
Komparator: Klopidogrel+ASA

Sammendrag

Bibliografi: Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD, Lawler E, Cook JR. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with estimates of risk and benefit. Ann Intern Med. 2005;143(4):241-250.
Connolly S, Pogue J, Hart R, et al; ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised con- trolled trial. Lancet. 2006;367(9526):1903-1912.

Relativ effekt av trippelterapi vs dobbel platehemming: For utfallene mortalitet, hjerteinfarkt og blødning er den relative effekten basert på resultater i en meta-analyse på 10 RCTer (Rothberg et al) som har vurdert behandling med warfarin + ASA vs ASA alene hos pasienter med akutt koronarsyndrom.
For utfallet slag er det brukt data fra en RCT som vurderte behandling med warfarin vs ASA + klopidorgel hos pasienter med atrieflimmer (ACTIVE W) for å estimere den relative effekten av trippelterapi vs dobbel platehemming. Dette kan underestimere effekten på slagreduksjon av trippelterapi i forhold til dobbel platehemming.

Kvaliteten på dokumentasjon er således nedgradert pga bruk av indirekte data (mulig manglende overførbarhet av resultater).

Risiko med dobbel platehemming: For alle utfall med unntak av hjerteinfarkt er risikoestimatet basert på estimater beskrevet i evidensprofilen "warfarin vs ingen behandling", justert for effekten av dobbel platehemming.
For hjerteinfarkt er risikoestimatet basert på resultater hos klopidogrel + ASA-gruppen i PLATO-studien (ticagrelor vs klopidogrel hos pasienter med akutt koronarsyndrom).

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Klopidogrel+ASA	 Warfarin+klopidogrel+ASA	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 1 (CI 95% 0.82 - 1.22) Oppfølgingstid 10 RCT	**9** per 1000	**9** per 1000 Forskjell: **0 færre** per 1000 (CI 95% 2 færre - 2 flere)	**Lav** Indirekte data og upresise estimater	
Slag (1 år)	Relativ risiko 0.56 (CI 95% 0.39 - 0.82) Basert på data fra 6,706 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.3 år	**7** per 1000	**4** per 1000 Forskjell: **3 færre** per 1000 (CI 95% 4 færre - 1 færre)	**Lav** Indirekte data	
Hjerteinfarkt (1 år)	Relativ risiko 0.69 (CI 95% 0.54 - 0.88) Basert på data fra 6,706 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.3 år	**69** per 1000	**48** per 1000 Forskjell: **21 færre** per 1000 (CI 95% 32 færre - 8 færre)	**Lav** Indirekte data	
Større blødning (1 år)	Relativ risiko 2.37 (CI 95% 1.62 - 3.47) Oppfølgingstid 10 RCT	**24** per 1000	**57** per 1000 Forskjell: **33 flere** per 1000 (CI 95% 15 flere - 59 flere)	**Lav** Indirekte data og upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[208] Wallentin L et al; PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in Patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2009: 361 (11) :1045-1057.. Pubmed Tidsskrift

[215] Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD, Lawler E, Cook JR. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with Estimates of risk and benefit. Ann Intern Med. 2005; 143 (4) :241-250.. Pubmed Tidsskrift

[216] , Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, Pfeffer M, Hohnloser S, Yusuf S Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial.. Pubmed

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Atrieflimmer, høy risiko for slag (CHA2DS2-VASc 2 eller høyere) og koronarsykom etter PCI med stent
Intervensjon: Warfarin+klopidogrel+ASA
Komparator: Klopidogrel+ASA

Sammendrag

Bibliografi: Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD, Lawler E, Cook JR. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with estimates of risk and benefit. Ann Intern Med. 2005;143(4):241-250.
Connolly S, Pogue J, Hart R, et al; ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised con- trolled trial. Lancet. 2006;367(9526):1903-1912.

Relativ effekt av trippelterapi vs dobbel platehemming: For utfallene mortalitet, hjerteinfarkt og blødning er den relative effekten basert på resultater i en meta-analyse på 10 RCTer (Rothberg et al) som har vurdert behandling med warfarin + ASA vs ASA alene hos pasienter med akutt koronarsyndrom.
For utfallet slag er det brukt data fra en RCT som vurderte behandling med warfarin vs ASA + klopidorgel hos pasienter med atrieflimmer (ACTIVE W) for å estimere den relative effekten av trippelterapi vs dobbel platehemming. Dette kan underestimere effekten på slagreduksjon av trippelterapi i forhold til dobbel platehemming.
Kvaliteten på dokumentasjon er således nedgradert pga bruk av indirekte data (mulig manglende overførbarhet av resultater).

Risiko med dobbel platehemming: For alle utfall med unntak av hjerteinfarkt er risikoestimatet basert på estimater beskrevet i evidensprofilen "warfarin vs ingen behandling", justert for effekten av dobbel platehemming.
For hjerteinfarkt er risikoestimatet basert på resultater hos klopidogrel + ASA-gruppen i PLATO-studien (ticagrelor vs klopidogrel hos pasienter med akutt koronarsyndrom).

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Klopidogrel+ASA Warfarin+klopidogrel+ASA	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 1 (CI 95% 0.82 - 1.22) Oppfølgingstid 10 RCT	**36** per 1000 **36** per 1000 Forskjell: **0 færre** per 1000 (CI 95% 6 færre - 8 flere)	**Lav** Indirekte data og upresise estimater	

Slag (1 år)	Relativ risiko 0.56 (CI 95% 0.39 - 0.82) Basert på data fra 6,706 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.3 år	**29** per 1000 **16** per 1000 Forskjell: **13 færre** per 1000 (CI 95% 18 færre - 5 færre)	**Lav** Indirekte data	
Hjerteinfarkt (1 år)	Relativ risiko 0.69 (CI 95% 0.54 - 0.88) Basert på data fra 6,706 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.3 år	**69** per 1000 **48** per 1000 Forskjell: **21 færre** per 1000 (CI 95% 32 færre - 8 færre)	**Lav** Indirekte data	
Større blødning (1 år)	Relativ risiko 2.37 (CI 95% 1.62 - 3.47) Oppfølgingstid 10 RCT	**24** per 1000 **57** per 1000 Forskjell: **33 flere** per 1000 (CI 95% 15 flere - 59 flere)	**Lav** Indirekte data og upresise estimater	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[208] Wallentin L et al; PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in Patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2009: 361 (11) :1045-1057.. Pubmed Tidsskrift

[215] Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD, Lawler E, Cook JR. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with Estimates of risk and benefit. Ann Intern Med. 2005; 143 (4) :241-250.. Pubmed Tidsskrift

[216] , Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, Pfeffer M, Hohnloser S, Yusuf S Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial.. Pubmed

9 - Hjerneslag: Antitrombotisk behandling og profylakse

- Kapitellredaktør: Eivind Berge, overlege, dr.med., hjertemedisinsk avd. OUS.
- Panelmedlemmer: Hanne Ellekjær, overlege, dr.med., medisinsk klinikk - avd. for hjerneslag St. Olavs Hospital. Halvor Næss, overlege, dr.med., slagenheten - nevrologisk avd. Haukeland universitetssykehus. Ellisiv Mathiesen, professor, dr.med., Institutt for klinisk medisin, det helsevitenskapelige fakultet, Universitetet i Tromsø.
- Metoderedaktør: Annette Kristiansen, lege i spesialisering, ph.d-stipendiat, medisinsk avd. SIHF, divisjon Gjøvik og Institutt for helse og samfunn, DMF-UiO.

Interessekonflikter: Rapporteres kun for endrede, ekskluderte og nye anbefalinger. Strek indikerer ingen kon

Anbefaling	Endring	Eivind Berge	Halvor Næss
2.1.1. In patients with acute ischemic stroke in whom treatment can be initiated within 3 h of symptom onset, we recommend IV r-tPA over no IV r-tPA (Grade 1A).			
2.1.2. In patients with acute ischemic stroke in whom treatment can be initiated within 4.5 but not within 3 h of symptom onset, we suggest IV r-tPA over no IV r-tPA (Grade 2C).	Endret fra lav til moderat kvalitet på dokumentasjonen.	Sekundær intellektuell interessekonflikt	-
2.1.3. In patients with acute ischemic stroke in whom treatment cannot be initiated within 4.5 h of symptom onset, we recommend against IV r-tPA (Grade 1B).			
2.2.1. In patients with acute ischemic stroke due to proximal cerebral artery occlusions who do not meet eligibility criteria for treatment with IV r-tPA, we suggest intraarterial (IA) r-tPA initiated within 6 h of symptom onset over no IA r-tPA (Grade 2C).			
2.2.2. In patients with acute ischemic stroke we suggest IV r-tPA over the combination IV/IA r-tPA (Grade 2C).			
2.3. In patients with acute ischemic stroke, we suggest against the use of mechanical thrombectomy (Grade 2C).			
2.4. In patients with acute ischemic stroke or transient ischemic attack (TIA), we recommend early (within 48 h) aspirin therapy at a dose of 160 to 325 mg over no aspirin therapy (Grade 1A).	Endret ASA-dosen til 300 mg.		

2.5. In patients with acute ischemic stroke or TIA, we recommend early (within 48 h) aspirin therapy with an initial dose of 160 to 325 mg over therapeutic parenteral anticoagulation (Grade 1A).	Endret ASA-dosen til 300 mg.		
3.1.1. In patients with acute ischemic stroke and restricted mobility, we suggest prophylactic-dose SC UFH or LMWH or intermittent pneumatic compression devices over no prophylaxis (Grade 2B).	IPCD er tatt ut av anbefalingen.	-	-
3.1.2. In patients with acute ischemic stroke and restricted mobility, we suggest prophylactic-dose LMWH over prophylactic-dose UFH (Grade 2B).			
3.1.3. In patients with acute stroke and restricted mobility, we suggest against elastic compression stockings (Grade 2B).			
3.2.1. In patients with acute primary intracerebral hemorrhage and restricted mobility, we suggest prophylactic-dose SC heparin (UFH or LMWH) started between 2 and 4 days or intermittent pneumatic compression devices of no prophylaxis (Grade 2C).	IPCD er tatt ut av anbefalingen.	-	-
3.2.2. In patients with acute primary intracerebral hemorrhage and restricted mobility, we suggest prophylactic-dose LMWH over prophylactic-dose UFH (Grade 2B).	Kvaliteten på dokumentasjonen er nedgradert, fordi anbefalingen for «ischaemic stroke» har styrke 2B, og anbefalingen for «haemorrhagic stroke» er basert på denne («indirectness» for effektvariablene «PE» og «symptomatic DVT»).	-	-
3.2.3. In patients with primary intracerebral hemorrhage and restricted mobility, we suggest against elastic compression stockings (Grade 2B).			
4.1.1. In patients with a history of noncardioembolic ischemic stroke or TIA, we recommend long-term treatment with aspirin (75-100 mg once daily), clopidogrel (75 mg once daily), aspirin/ extended-release dipyridamole (25 mg/200 mg bid), or cilostazol (100 mg bid) over no anti-platelet therapy (Grade 1A), oral anticoagulants (Grade 1B), the combination of clopidogrel plus aspirin (Grade 1B), or triflusal (grade 2B).	Cilostasol og triflusal tatt ut av anbefalingen da disse ikke brukes i Norge.	-	-
4.1.2. Of the recommended antiplatelet regimens, we suggest clopidogrel or aspirin/extended-release	Cilostazol tatt ut av anbefalingen da dette ikke brukes i Norge.	-	-

dipyridamole over aspirin (Grade 2B) or cilostazol (Grade 2C).			
4.2.1. In patients with a history of ischemic stroke or TIA and AF, including paroxysmal AF, we recommend oral anticoagulation over no antithrombotic therapy (Grade 1A), aspirin (Grade 1B),or combination therapy with aspirin and clopidogrel (Grade 1B).			
4.2.2. In patients with a history of ischemic stroke or TIA and atrial fibrillation, including paroxysmal AF, we suggest oral anticoagulation with dabigatran 150 mg bid over adjusted-dose VKA therapy (target range, 2.0-3.0) (Grade 2B).	Rivaroksaban of apixaban er lagt til som et alternativ til dabigatran.	-	-
4.2.3. In patients with a history of ischemic stroke or TIA and atrial fibrillation, including paroxysmal AF, who are unsuitable for or choose not to take an oral anticoagulant (for reasons other than concerns about major bleeding), we recommend combination therapy with aspirin and clopidogrel over aspirin (Grade 1B).			
4.3. In patients with a history of a symptomatic primary ICH, we suggest against the long-term use of antithrombotic therapy for the prevention of ischemic stroke (Grade 2C).			
5.1. In patients with cerebral venous sinus thrombosis, we suggest anticoagulation over no anticoagulant therapy during the acute and chronic phases (Grade 2C).			

Informasjon

Retningslinjepanel: Eivind Berge, overlege, dr.med., hjertemedisinsk avd. OUS; Hanne Ellekjær, overlege, dr.med., medisinsk klinikk - avd. for hjerneslag St. Olavs Hospital; Halvor Næss, overlege, dr.med., slagenheten - nevrologisk avd. Haukeland universitetssykehus; Ellisiv Mathiesen, professor, dr.med., Institutt for klinisk medisin, det helsevitenskapelige fakultet, Universitetet i Tromsø.

9.1 - Behandling i den akutte fase: Terapi og tidlig sekundærprofylakse

Trombolytisk behandling < 3 timer etter symptomdebut

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler behandling med intravenøs alteplase i tilfeller der behandling kan startes innen 3 timer fra symptomdebut.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Blant 1.000 pasienter som mottar behandling vil 154 flere pasienter oppnå et godt funksjonsnivå (mRS score 0-1) ved 90 dager (95% konfidensintervall 74-252 pasienter). Denne effekten framkommer til tross for 3-5 ganger økt risiko for hjerneblødning i den akutte fasen. Behandlingen har ingen sikker effekt på overlevelse ved 90 dager.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Stor tillit til alle viktige effektestimater, fordi bevisgrunnlaget er av høy kvalitet.

Verdier og preferanser

Ingen betydelig variasjon forventet

Flere studier har vist at det for de fleste pasienter er av stor betydning å unngå funksjonstap på lang sikt, og at de er villige til å løpe en økt risiko for hjerneblødning i den akutte fasen for å unngå dette.

Ressursbruk og andre hensyn

Ingen vesentlige problemer med anbefalt alternativ

Flere studier har vist at trombolytisk behandling er kostnadsbesparende, dersom man antar at effekten på funksjonsnivå holder seg i løpet av pasientenes forventede levetid.

Begrunnelse

Anbefalingen er sterk fordi vi har pålitelige estimater på effekter som de fleste pasienter oppfatter som viktige.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Akutt iskemisk slag
Intervensjon: Iv rt-PA < 3timer
Komparator: Ingen trombolyse

Sammendrag

Bibliografi: Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. Lancet. 2010;375(9727):1695-1703.
Wardlaw JM, Murray V, Berge E, Del Zoppo GJ. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(4):000213.
ATLANTIS: Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke

ECASS: European Cooperative Acute Stroke Study
NINDS: National Institute of Neurological Disorders and Stroke.

Totalmortalitet: Fatal intrakraniell blødning er ikke rapportert separat da dette utfallet er inkludert under totalmortalitet. Det er en betydelig økt risiko for fatal intrakraniell blødning med trombolytisk terapi opptil 6 timer etter iktus (OR 3.70; 95% KI 2,36-5,79). Den absolutte risikoen er 3.5% med tPA og 0.8% med placebo (syv studier, Wardlaw et al).
Risikoen for død uten trombolyse (217 av 1,822:11.9%) er derivert fra placebogruppen i 4 tPA-studier (NINDS [1995], ECASS, ATLANTIS og EPITHET).
Symptomatisk ikke-fatal intrakraniell blødning: Dette utfallet er ikke rapportert separat da det fanges opp under funksjonsnivå. Symptomatisk ikke-fatal intrakraniell blødning forekommer oftere ved tPA (8.6%) enn placebo (1.5%); OR 4.28 (95% KI 2,4-7,8).
Godt funksjonsnivå: Sannsynligheten for et godt funksjonsnivå uten trombolyse hentet basert på data fra Lees et al. (641 of 1,822 pasienter = 35.2%).
Den relative riskoen for et godt funksjonsnivå med trombolyse er kalkulert ved hjelp av total antall pasienter med mRS 0-1 på tvers av alle studiene. Insidenstall for individuelle studier var ikke var tilgjengelige for dette tidsvinduet.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen trombolyse — Iv rt-PA < 3timer	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Godt funksjonsnivå, mRS0-1 (90 dager)	Relativ risiko 1.44 (CI 95% 1.21 - 1.72) Basert på data fra 930 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 90 dager	**350** per 1000 — **504** per 1000 Forskjell: **154 flere** per 1000 (CI 95% 74 flere - 252 flere)	**Høy**	
Mortalitet (90 dager)	Relativ risiko 1 (CI 95% 0.76 - 1.33) Basert på data fra 930 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 90 dager	**120** per 1000 — **120** per 1000 Forskjell: **0 færre** per 1000 (CI 95% 29 færre - 40 flere)	**Høy**	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[6] Wardlaw JM et al. Thrombolysis for acute ischemic stroke. Cochrane Database Syst Rev. 2009; (4): 000213.. Pubmed Tidsskrift

[15] Lee W et al. The MERCI Retrieval System for the management of acute ischaemic stroke—the NNI Singapore experience. Ann Acad Med Singapore. 2009;38(9):749-755.. Pubmed

Trombolytisk behandling 3 - 4,5 timer etter symptomdebut

Svak Anbefaling

Vi foreslår behandling med intravenøs alteplase i tilfeller der behandling kan startes i tidsrommet 3-4,5 timer fra symptomdebut.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Blant 1.000 pasienter som mottar behandling vil 69 flere pasienter oppnå et godt funksjonsnivå (mRS score 0-1) ved 90 dager (95% konfidensintervall 13-125 pasienter). Denne effekten framkommer til tross for 3-5 ganger økt risiko for hjerneblødning i den akutte fasen. Behandlingen har ingen sikker effekt på overlevelse ved 90 dager.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Stor tillit til effektestimatet for funksjonsnivå. Lav tillit til effektestimatet for overlevelse, fordi estimatene er inkonsistente og upresise.

Verdier og preferanser

Ingen betydelig variasjon forventet

Flere studier har vist at det for de fleste pasienter er av stor betydning å unngå funksjonstap på lang sikt, og at de er villige til å løpe en økt risiko for hjerneblødning i den akutte fasen for å ha mulighet til å unngå funksjonstap på lang sikt.

Ressursbruk og andre hensyn

Vesentlige problemer, eller potensielle problemer, men ikke undersøkt

Kostnad-/nytte-forholdet er usikkert, ettersom effekten av behandlingen er redusert, og fordi effektestimatene er usikre.

Begrunnelse

Behandlingen har en sikker positiv effekt på funksjonsnivå, men anbefalingen er svak fordi effektestimatene for overlevelse er upresise og inkonsistente, hvilket betyr at det foreligger en mulighet for en negativ effekt på overlevelse.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Akutt iskemisk slag
Intervensjon: Iv rt-PA 3-4.5 timer
Komparator: Ingen trombolyse

Sammendrag

Bibliografi: Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. Lancet. 2010;375(9727):1695-1703.
Wardlaw JM, Murray V, Berge E, Del Zoppo GJ. Thrombolysis for acute ischemic stroke. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(4):000213.

Totalmortalitet: Det er lav kvalitet på dokumentasjonen grunnet stor heterogenitet=variasjon i resultater mellom de ulike studiene (det statistiske målet I2 er på 70%) og upresise estimater=vide konfidensintervall.

Fatal intrakraniell blødning er ikke rapportert separat da dette fanges opp under total mortalitet. Det er betydelig økt risiko for fatal intrakraniell blødning med trombolytisk terapi opptil 6 timer etter iktus (OR 3.70; 95% KI 2.36-5.79). Absolutt risiko er 3.5% med tPA og 0.8% med placebo (syv studier, Wardlaw et al).
Utgangsrisiko: Risiko for både mortalitet og godt funksjonsnivå uten trombolyse er basert på insidenstall hos Lees et al.
Symptomatisk ikke-fatal intrakraniell blødning: Dette utfallet er ikke rapportert separat da det fanges opp under godt funksjonsnivå. Symptomatisk ikke-fatal intrakraniell blødning er mer sannsynlig med tPA enn placebo med OR 3.34 (95% KI 2.4-4.7). De absolutte estimatene er 8.4% vs 2.5% basert på data fra seks studier (tre ECASS studier, to ATLANTIS studier og EPITHET 2008).

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen trombolyse — Iv rt-PA 3-4.5 timer	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (90 dager)	Odds ratio 1.22 (CI 95% 0.87 - 1.71) Basert på data fra 1,620 pasienter i 5 studier. Oppfølgingstid 90 dager	**120** per 1000 — **143** per 1000 Forskjell: **23 flere** per 1000 (CI 95% 14 færre - 69 flere)	**Lav** Heterogene og upresise estimater	
Godt funksjonsnivå, mRS0-1 (90 dager)	Odds ratio 1.34 (CI 95% 1.06 - 1.68) Basert på data fra 1,620 pasienter i 5 studier. Oppfølgingstid 90 dager	**350** per 1000 — **419** per 1000 Forskjell: **69 flere** per 1000 (CI 95% 13 flere - 125 flere)	**Høy**	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[6] Wardlaw JM et al. Thrombolysis for acute ischemic stroke. Cochrane Database Syst Rev. 2009; (4): 000213.. Pubmed Tidsskrift

[15] Lee W et al. The MERCI Retrieval System for the management of acute ischaemic stroke—the NNI Singapore experience. Ann Acad Med Singapore. 2009;38(9):749-755.. Pubmed

Trombolytisk behandling >4,5 timer etter symptomdebut

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler å avstå fra behandling med intravenøs alteplase i tilfeller der behandling ikke kan startes innen 4,5 timer fra symptomdebut.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Blant 1.000 pasienter som mottar behandling vil 46 flere pasienter oppnå et godt funksjonsnivå (mRS score 0-1) ved 90 dager (95% konfidensintervall 9 til 103 pasienter), mens 49 flere vil dø (95% konfidensintervall 0 til 112 pasienter).

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Moderat tillit til begge effektestimater, fordi estimatene er upresise

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Flere studier har vist at enkelte pasienter frykter alvorlig funksjonstap like mye som de frykter død, men i dette tilfellet er risikoen for død nesten like stor som risikoen for funksjonstap av alle grader, og de fleste pasienter vil ikke ta en slik risiko.

Ressursbruk og andre hensyn

Vesentlige problemer, eller potensielle problemer, men ikke undersøkt

Kostnad-/nytte-forholdet er usikkert, fordi effektestimatene er usikre, og fordi effekten på funksjonsnivå synes å oppveies av en økt risiko for død.

Begrunnelse

Anbefalingen er sterk fordi effekten på funksjonsnivå synes å være oppveiet av en økt risiko for død, og fordi bevisgrunnlaget er av moderat kvalitet (upresise effektestimater).

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Akutt iskemisk slag
Intervensjon: Iv rt-PA >4.5 timer
Komparator: Ingen trombolyse

Sammendrag

Bibliografi: Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. Lancet. 2010;375(9727):1695-1703.
Wardlaw JM, Murray V, Berge E, Del Zoppo GJ. Thrombolysis for acute ischemic stroke. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(4):000213.

Total mortalitet: Fatal intrakraniell blødning er ikke rapportert separat da dette fanges opp under total mortalitet. Det er betydelig økt risiko for fatal intrakraniell blødning med trombolytisk terapi opptil 6 timer etter iktus (OR 3.70; 95% KI 2.36-5.79). Absolutt risiko er 3.5% med tPA og 0.8% med placebo (syv studier, Wardlaw et al).

Riskoen for død (217 av 1,822 pasienter = 11.9%) er basert på insidenstall fra placebogruppen i fire tPA-studier (NINDS, ECASS, ATLANTIS og EPITHET).
Godt funksjonsnivå: Utgangsrisikoen er basert på de samme studiene som for mortalitet. 641 av 1822 inkluderte pasienter ble vurdert til å ha et godt funksjonsnivå = 35.2%.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen trombolyse Iv rt-PA >4.5 timer	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (90 dager)	Odds ratio 1.49 (CI 95% 1 - 2.21) Basert på data fra 1,117 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 90 dager	**120** per 1000 **169** per 1000 Forskjell: **49 flere** per 1000 (CI 95% 0 flere - 112 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Godt funksjonsnivå, mRS0-1 (90 dager)	Odds ratio 1.22 (CI 95% 0.96 - 1.54) Basert på data fra 1,117 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 90 dager	**350** per 1000 **396** per 1000 Forskjell: **49 flere** per 1000 (CI 95% 9 færre - 103 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[6] Wardlaw JM et al. Thrombolysis for acute ischemic stroke. Cochrane Database Syst Rev. 2009; (4): 000213.. Pubmed Tidsskrift

[15] Lee W et al. The MERCI Retrieval System for the management of acute ischaemic stroke—the NNI Singapore experience. Ann Acad Med Singapore. 2009;38(9):749-755.. Pubmed

Intra-arteriell trombolytisk behandling ved okklusjon i proksimal hjernearterie og manglende indikasjon for intravenøs trombolytisk behandling

Svak Anbefaling

Hos pasienter med hjerneinfarkt som følge av okklusjon i en proksimal hjernearterie, og som ikke oppfyller kriteriene for behandling med intravenøs alteplase, foreslår vi intra-arteriell alteplase innen 6 timer fra symptomdebut, fremfor ingen intra-arteriell alteplase.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Blant 1.000 pasienter som mottar behandling vil 128 flere (95% konfidensintervall 17 til 275) oppnå et godt funksjonsnivå (mRS score 0-2) ved 90 dager. Behandlingen har ingen sikker effekt på overlevelse ved 90 dager (95% konfidensintervall 92 færre til 69 flere dødsfall).

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Lav tillit til begge effektestimater, fordi effektestimatene er upresise og basert på «indirekte» bevisgrunnlag.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

For «alle» pasienter vil det være av største verdi å unngå funksjonstap og død.

Ressursbruk og andre hensyn

Vesentlige problemer, eller potensielle problemer, men ikke undersøkt

Effekten på kostnad-/nytteforholdet er svært usikker fordi effektestimatene er usikre.

Begrunnelse

Anbefalingen er svak fordi effektestimatene er svært usikre (upresise og basert på indirekte bevisgrunnlag).

Nasjonale forhold: Behandlingen vil ikke kunne tilbys pasienter ved alle sykehus. Urokinase benyttes ikke i Norge.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Akutt iskemisk slag
Intervensjon: IA trombolyse
Komparator: Ingen trombolyse

Sammendrag

Bibliografi: Ogawa A, Mori E, Minematsu K, et al; MELT Japan Study Group. Randomized trial of intraarterial infusion of urokinase within 6 h of middle cerebral artery stroke: the middle cerebral artery embolism local fibrinolytic intervention trial (MELT) Japan. Stroke. 2007;38(10):2633-2639.
Del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, Pessin MS, Rowley HA, Gent M. PROACT: a phase 2 randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. PROACT Investigators. Prolyse in Acute Cerebral

Thromboembolism. Stroke. 1998;29(1):4-11.
Furlan A, Higashida R, Wechsler L, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. JAMA. 1999;282(21):2003-2011.
The IMS Study Investigators. Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke: the Interventional Management of Stroke Study. Stroke. 2004;35(4):904-911.
IA trombolyse administrert etter en median tid på 5.5 t PROACT (1998), 5.3 t PROACT II (1999), and 3.8 t MELT (2007) etter symptomdebut.

Mortalitet: Det er lav kvalitet på dokumentasjonen grunnet delvis bruk av indirekte data: Studiene ble utført på pasienter uten kontraindikasjon for iv tPA, studiene brukte andre trombolytika enn rt-PA og kontrollpasientene ble gitt heparin i to av studiene. Dessuten viser studiene upresise estimater (vide konfidensintervall).
Risikoen for død uten intraarteriell trombolyse er basert på mortalitetstall i både kontroll- og intervensjonsgruppene i PROACT I (1998), PROACT II (1999), MELT (2007) og NINDS (1995): 153 av 727 inkluderte pasienter døde = 21%. Gjennomsnittet av insidensen i intervensjons- og kontrollgruppene er brukt som utgangsrisiko (baseline risk), da i.a. trombolyse sannsynligvis ikke har effekt på mortalitet.
Intrakraniell blødning: Dette er ikke oppført som et eget utfall da det fanges opp under godt funksjonsnivå og mortalitet. Intrakraniell blødning forekom hos 20 av 191 (10%) av i.a.-behandlede pasienter og 3 av 126 (2%) pasienter i kontrollgruppen.
Funksjonsnivå: Sjansen for et godt funksjonsnivå uten trombolyser er basert på insidenstall hos kontrollgruppene i PROACT I (1998), PROACT II (1999), MELT (2007) og NINDS.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen trombolyse — IA trombolyse	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (90 dager)	Relativ risiko 0.86 (CI 95% 0.56 - 1.33) Basert på data fra 334 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 90 dager	**210** per 1000 — **281** per 1000 Forskjell: **29 færre** per 1000 (CI 95% 92 færre - 69 flere)	**Lav** Indirekte data og upresise estimater	
Godt funksjonsnivå, mRS 0-2 (90 dager)	Relativ risiko 1.44 (CI 95% 1.06 - 1.95) Basert på data fra 334 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 90 dager	**290** per 1000 — **418** per 1000 Forskjell: **128 flere** per 1000 (CI 95% 17 flere - 275 flere)	**Moderat** Indirekte data	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[7] Ogawa A et al. Randomized trial of intraarterial infusion of urokinase within 6 h of middle cerebral artery stroke: the middle cerebral artery embolism local fibrinolytic intervention trial (MELT) Japan. Stroke. 2007: 38 (10) :2633-2639. . Pubmed Tidsskrift

[8] Del Zoppo GJ et al. PROACT: a phase 2 randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. PROACT Investigators. Prolyse in Acute Cerebral thromboembolism. Stroke. 1998; 29 (1) :4-11.. Pubmed Tidsskrift

[9] Furlan A et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. Prolyse in Acute Cerebral thromboembolism. JAMA. 1999, 282 (21) :2003-2011.. Pubmed Tidsskrift

[10] The IMS Study Investigators. Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke: the Interventional Management of Stroke Study. Stroke. 2004, 35 (4) :904-911.. Pubmed Tidsskrift

Intravenøs trombolytisk behandling vs. kombinasjonen av intravenøs og intra-arteriell trombolytisk behandling

Svak Anbefaling

Hos pasienter med hjerneinfarkt foreslår vi intravenøs alteplase i stedet for kombinasjonen av intravenøs og intra-arteriell alteplase.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Noen flere pasienter som får kombinasjonsbehandling kan overleve (95% konfidensintervall 107 færre til 46 flere dødsfall pr. 1.000 pasienter behandlet) eller få et godt funksjonsnivå (mRS score 0-2, 95% konfidensintervall 35 færre til 131 flere pr. 1.000 behandlet).

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Lav tillit til alle effektestimater, fordi effektestimatene er upresise, og basert på studier av dårlig vitenskapelig kvalitet

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

For «alle» pasienter vil det være av største verdi å unngå funksjonstap og død.

Ressursbruk og andre hensyn

Vesentlige problemer, eller potensielle problemer, men ikke undersøkt

Effekten på kostnad-/nytteforholdet er svært usikker fordi effektestimatene er usikre.

Begrunnelse

Anbefalingen er svak fordi effektestimatene er svært usikre, og fordi vi ikke kjenner risikoen forbundet med kombinasjonsbehandling. Slik behandling vil heller ikke kunne tilbys ved alle sykehus.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Akutt iskemisk slag
Intervensjon: IV + IA trombolyse
Komparator: IV trombolyse

Sammendrag

Bibliografi: The IMS Study Investigators. Combined intravenous and intraarterial recanalization for acute ischemic stroke: the interventional management of stroke study. Stroke. 2004;35(4):904-912.
The IMS II Trial Investigators. The Interventional Management of Stroke (IMS) II study. Stroke. 2007;38(7):2127-2135.

Total mortalitet: Det er lav kvalitet på dokumentasjonen grunnet manglende blinding av personalet som vurderte utfallene og det er heller ikke tatt høyde for evt. konfunderende faktorer. Det er upresise estimater (vide konfidensintervall).
Risikoen for død med i.v. trombolyse er basert på data fra både kontroll- og intervensjonsgruppene i PROACT I (1998), PROACT II (1999), MELT (2007) og NINDS (1995): 153 of 727 pasienter døde = 21%. Det er brukt et gjennomsnitt på hendelsestall fra begge gruppene for å beregne risikoen for død. Dette da intervensjonene ikke later til å ha effekt på mortalitet.
Blødning: Større ekstrakraniell blødning er ikke rapport som et eget utfall da det fanges opp under de andre utfallene. Større ekstrakraniell blødning forekom hos 2.5% av pasientene behandlet med iv + ia tPA og hos 1.1% av pasientene behandlet med kun iv tPA (RR 2.3; 95% KI 0.4-12.1).
Intrakraniell blødning er heller ikke rapportert som et eget utfall da dette fanges opp under de andre utfallene. Intrakraniell blødning forekom hos 13 av 161 (8%) pasienter behandlet med både iv og ia tPA og hos 12 av 182 (6.6%) pasienter behandlet med kun iv tPA (RR 1.23; 95% KI 0.58-2.57).

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** IV trombolyse IV + IA trombolyse	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (90 dager)	Relativ risiko 0.77 (CI 95% 0.49 - 1.22) Basert på data fra 343 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 90 dager	**210** per 1000 **162** per 1000 Forskjell: **210 færre** per 1000 (CI 95% 107 færre - 46 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og upresise estimater	
Godt funksjonsnivå, mRS 0-2 (90 dager)	Relativ risiko 1.13 (CI 95% 0.88 - 1.45) Basert på data fra 343 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 90 dager	**290** per 1000 **328** per 1000 Forskjell: **38 flere** per 1000 (CI 95% 35 færre - 131 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[10] The IMS Study Investigators. Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke: the Interventional Management of Stroke Study. Stroke. 2004, 35 (4) :904-911.. Pubmed Tidsskrift

Mekanisk rekanaliserende behandling

Svak Anbefaling

Hos pasienter med hjerneinfarkt foreslår vi å avstå fra mekanisk rekanaliserende behandling.

Behandlingen kan vurderes individuelt hos pasienter med proksimal cerebral arterieokklusjon.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Tilgjengelig bevisgrunnlag taler ikke for at pasienter som får slik behandling unngår funksjonstap (mRS score 2-5) eller død, i forhold til dem som ikke får slik behandling.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Lav tillit til begge effektestimater, fordi studiene er av lav vitenskapelig kvalitet.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

For «alle» pasienter er det av største betydning å unngå funksjonstap og død.

Ressursbruk og andre hensyn

Vesentlige problemer, eller potensielle problemer, men ikke undersøkt

Effekten på kostnad-/nytteforholdet er svært usikker, fordi effekten er usikker.

Begrunnelse

Anbefalingen er svak fordi effektestimatene er svært usikre. Dette betyr at det skal lite til (i form av nye data) før anbefalingen kan skifte retning. Det betyr også at man kan i noen situasjoner kan vurdere å gi slik behandling, f. eks. dersom intravenøs trombolytisk behandling er kontra-indisert eller ikke har hatt effekt.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Akutt iskemisk slag

Intervensjon: Mekanisk trombektomi
Komparator: Standard medikamentell behandling

Sammendrag

Intervensjonsdata er basert på Penumbra-studiene (Struffert 2009, Penumbra Pivotal Stroke Trial 2009 og Grunwald 2009) og MERCI studier (Smith 2006, Smith 2008 og Lee 2009). Pasienter med slag sekundært til ICA, MCA eller basilarisokklusjoner ble inkludert i disse studiene.

Mortalitet: Det er lav kvalitet på dokumentasjonen da pasientene ikke ble randomisert.
Risikoen for død med i.v. trombolyse er basert på data fra både kontroll- og intervensjonsgruppene i PROACT I (1998), PROACT II (1999), MELT (2007) og NINDS (1995): 153 of 727 pasienter døde = 21%. Det er brukt et gjennomsnitt på hendelsestall fra begge gruppene for å beregne risikoen for død. Dette da intervensjonene ikke later til å ha effekt på mortalitet.
Intrakraniell blødning: Dette er ikke oppført som et eget utfall da det fanges opp under øvrige rapporterte utfall. Intrakraniell blødning forekom hos 44 av 489 pasienter (9%) behandlet med mekanisk trombektomi og tre av 126 pasienter (2.4%) behandlet medikamentelt.
Funksjonsnivå: Sjansen for et godt funksjonsnivå er basert på kontrollgruppen i IMS-studiene: 99 of 341 pasienter = 29%.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Standard medikamentell behandling	 Mekanisk trombektomi	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (90 dager)	Relativ risiko 1.78 (CI 95% 1.24 - 2.64) Basert på data fra 619 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 30-90 dager	**210** per 1000	**374** per 1000 Forskjell: **164 flere** per 1000 (CI 95% 50 flere - 344 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil	
Godt funksjonsnivå, mRS 0-2 (90 dager)	Relativ risiko 0.95 (CI 95% 0.72 - 1.29) Basert på data fra 604 pasienter i 5 studier. Oppfølgingstid 90 dager	**290** per 1000	**275** per 1000 Forskjell: **15 færre** per 1000 (CI 95% 81 færre - 84 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[10] The IMS Study Investigators. Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke: the Interventional Management of Stroke Study. Stroke. 2004, 35 (4) :904-911.. Pubmed Tidsskrift

[11] Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators. The penumbra pivotal stroke trial: safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. Stroke. 2009;40(8): 2761-2768.. Pubmed Tidsskrift

[12] Grunwald IQ et al. Revascularization in acute ischaemic stroke using the penumbra system: the first single center experience. Eur J Neurol. 2009; 16(11):1210-1216.. Pubmed Tidsskrift

[13] Smith WS et al; MERCI Trial Investigators. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. Stroke. 2005;36(7):1432-1438.. Pubmed Tidsskrift

[14] Smith WS et al; Multi MERCI Investigators. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. Stroke. 2008;39(4): 1205-1212.. Pubmed Tidsskrift

[15] Lee W et al. The MERCI Retrieval System for the management of acute ischaemic stroke—the NNI Singapore experience. Ann Acad Med Singapore. 2009;38(9):749-755.. Pubmed

[18] Struffert T, Köhrmann M, Engelhorn T, Nowe T, Richter G, Schellinger PD, Schwab S, Doerfler A Penumbra Stroke System as an "add-on" for the treatment of large vessel occlusive disease following thrombolysis: first results.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Akutt iskemisk slag
Intervensjon: Mekanisk trombektomi
Komparator: Ingen trombektomi

Sammendrag

Bibliografi: Josephson SA, Saver JL, Smith WS. Comparison of mechanical embolectomy and intraarterial thrombolysis in acute ischemic stroke within the MCA: MERCI and Multi MERCI compared to PROACT II. Neurocritical Care. 2009;10(1):43-49.

Mortalitet og funksjonsnivå: Det er lav kvalitet på dokumentasjonen da antall hendelser hos pasienter som gjennomgikk mekanisk trombektomi kun er sammenlignet med historiske kontroller (placebogruppen i PROACT-studien fra 1999). Det er brukt delvis indirekte data da analysen er begrenset til MCA-pasienter. Det er dessuten upresise estimater (vide konfidenstinverall).

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen trombektomi	 Mekanisk trombektomi	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (90 dager)	Relativ risiko 0.99 (CI 95% 0.62 - 1.65) Basert på data fra 208 pasienter i 2 studier. Oppfølgingstid 90 dager	**210** per 1000	**208** per 1000 Forskjell: **2 færre** per 1000 (CI 95% 80 færre - 136 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil, indirekte data, upresise estimater	

Godt funksjonsnivå, mRS 0-2 (90 dager)	Relativ risiko 1.48 (CI 95% 0.94 - 2.44) Basert på data fra 200 pasienter i 2 studier. Oppfølgingstid 90 dager	**290** per 1000 **429** per 1000 Forskjell: **139 flere** per 1000 (CI 95% 19 færre - 418 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil, indirekte data, upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[16] Josephson et al. Comparison of mechanical embolectomy and intraarterial thrombolysis in acute ischemic stroke within the MCA: MERCI and Multi MERCI Compared to PROACT II. Neurocritical care. 2009; 10 (1) :43-49.. Pubmed Tidsskrift

Platehemmende behandling

Sterk Anbefaling

Hos pasienter med hjerneinfarkt eller TIA anbefaler vi tidlig behandling med acetylsalisylsyre (innen 48 timer, første dose 160-300 mg).

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Blant 1.000 pasienter som mottar behandling vil 9 flere pasienter overleve (95% konfidensintervall 2-14 pasienter) og 7 flere vil overleve med et godt funksjonsnivå (mRS score 0-1) ved 90 dager (95% konfidensintervall 2-14). Denne effekten framkommer til tross for en økt risiko for hjerneblødning i den akute fasen (4 flere pasienter, 95% konfidensintervall 2-7).

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Stor tillit til begge viktige effektestimater, fordi bevisgrunnlaget er av høy kvalitet

Verdier og preferanser

Ingen betydelig variasjon forventet

Flere studier har vist at det for de fleste pasienter er av stor betydning å oppnå et godt funksjonsnivå på lang sikt. Behandlingen gir også en økt sannsynlighet for å være i live på lang sikt, og de fleste pasienter vil være villige til å løpe en økt risiko for hjerneblødning i den akutte fasen for å oppnå dette.

Ressursbruk og andre hensyn

Ingen vesentlige problemer med anbefalt alternativ

Behandlingen er billig og kan tilbys de aller fleste pasienter. Det er derfor liten grunn til å betvile at behandlingen er kostnadseffektiv.

Begrunnelse

Anbefalingen er sterk fordi vi har pålitelige estimater på effekter som de fleste pasienter oppfatter som viktige/avgjørende.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Akutt iskemisk slag
Intervensjon: ASA <48 timer
Komparator: Ingen ASA

Sammendrag

Bibliografi: Sandercock et al. Antiplatelet therapy for acute ischemic stroke. Cochrane Database Syst Rev. 2008;(3):CD000029.

Intrakraniell blødning: Fatale og ikke-fatale tilfeller av intrakraniell blødning er ikke rapportert separat da begge fanges opp under total mortalitet og funksjonsnivå. Kun IST (1997) rapporterte eksplisitt fatal blødning (0.2% i begge grupper etter 14 dager). Derimot er ikke fatal intrakraniell blødning vurdert tilstrekkelig i IST og CAST da henholdsvis 4% og 12% av pasientene ikke gjennomførte røntgenundersøkelse. Symptomatisk ikke-fatal intrakraniell blødning forekom oftere i intervensjonsgruppen i IST og CAST (OR 1.22; 95% KI 1.00-1.50).
Mortalitet: Risikoen for mortalitet uten ASA (217 av 1822 pasienter =11.9%) og funksjonsnivå er basert på antall hendelser i placeogruppene i fire tPA-studier (NINDS [1995], ECASS, ATLANTIS, and EPITHET).
Blødning: Risikoen for blødning uten ASA er basert på både fatale og ikke-fatale blødningshendelser. Dette da andelen fatale blødninger er liten i forhold til det totale antallet blødninger (4% i CAPRIE-studien).

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen ASA — ASA <48 timer	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (90 dager)	Odds ratio 0.92 (CI 95% 0.87 - 0.98) Basert på data fra 41.291 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 4-24 uker	**120** per 1000 — **111** per 1000 Forskjell: **9 færre** per 1000 (CI 95% 14 færre - 2 færre)	**Høy**	
Godt funksjonsnivå, mRS 0-1 (90 dager)	Relativ risiko 1.02 (CI 95% 1.01 - 1.04) Basert på data fra 41.291 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 4-24 uker	**350** per 1000 — **357** per 1000 Forskjell: **7 flere** per 1000 (CI 95% 3 flere - 14 flere)	**Høy**	
Større blødning (90 dager)	Odds ratio 1.69 (CI 95% 1.35 - 2.11) Basert på data fra 40.85 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 2-4 uker	**6** per 1000 — **10** per 1000 Forskjell: **4 flere** per 1000	**Høy**	

		(CI 95% 2 flere - 7 flere)		

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[17] Sandercock et al. Antiplatelet therapy for acute ischemic stroke. Cochrane Database Syst Rev. 2008; (3): CD000029..
Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Akutt iskemisk slag
Intervensjon: Antikoagulantia
Komparator: Platehemmer

Sammendrag

Bibliografi: Sandercock PA, Counsell C, Kamal AK. Anticoagulants for acute ischaemic stroke. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2008;(4):CD000024.

Mortalitet og funksjonsnivå: Risikoen med platehemmer er beregnet utfra antall hendelser i placebogruppen i 4 tPA-studier (NINDS [1995], ECASS, ATLANTIS og EPITHET).
Blødning: Risikoen for blødning med platehemmer er basert på data fra IST-studien.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Platehemmer Antikoagulantia	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (90 dager)	Relativ risiko 1.08 (CI 95% 1.01 - 1.16) Basert på data fra 11.989 pasienter i 5 studier. Oppfølgingstid 3-6 mnd	**120** per 1000 **130** per 1000 Forskjell: **10 flere** per 1000 (CI 95% 1 flere - 19 flere)	**Høy**	
Godt funksjonsnivå, mRS 0-1 (90 dager)	Relativ risiko 0.98 (CI 95% 0.95 - 1.01) Basert på data fra 12.235 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 3-6 mnd	**350** per 1000 **343** per 1000 Forskjell: **7 færre** per 1000 (CI 95% 18 færre - 3 flere)	**Høy**	

Iskemisk og hemorragisk slag (90 dager)	Relativ risiko 1.2 (CI 95% 1 - 1.45) Basert på data fra 11.715 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 3-6 mnd	**30** per 1000 **36** per 1000 Forskjell: **6 flere** per 1000 (CI 95% 0 flere - 14 flere)	**Høy**	
Større blødning	Relativ risiko 1.74 (CI 95% 1.16 - 2.61) Basert på data fra 12.076 pasienter i 5 studier. Oppfølgingstid 10-180 dager	**10** per 1000 **17** per 1000 Forskjell: **7 flere** per 1000 (CI 95% 2 flere - 16 flere)	**Høy**	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[17] Sandercock et al. Antiplatelet therapy for acute ischemic stroke. Cochrane Database Syst Rev. 2008; (3): CD000029..
Pubmed Tidsskrift

Platehemmende behandling vs. antikoagulasjonsbehandling

Sterk Anbefaling

Hos pasienter med hjerneinfarkt eller TIA anbefaler vi tidlig behandling med acetylsalisylsyre (innen 48 timer, første dose 160-300 mg) fremfor parenteral antikoagulasjonsbehandling i terapeutiske doser.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Blant 1.000 pasienter som mottar slik behandling vil 10 flere overleve (95% konfidensintervall 1-19 pasienter) og 7 flere vil overleve med et godt funksjonsnivå (mRS score 0-1) ved 90 dager (95% konfidensintervall 3 færre til 18 flere). I tillegg vil færre pasienter få nye hjerneslag og alvorlige ekstrakranielle blødninger.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Stor tillit til alle viktige effektestimater, fordi bevisgrunnlaget er av høy kvalitet

Verdier og preferanser

Ingen betydelig variasjon forventet

De fleste pasienter vil foretrekke disse effektene.

Ressursbruk og andre hensyn

Ingen vesentlige problemer med anbefalt alternativ

Behandlingen er billig og kan tilbys de fleste pasienter. Selv om effekten er beskjeden er det ikke grunn til å tvile på at behandlingen er kostnadseffektiv.

Begrunnelse

Anbefalingen er sterk fordi vi har pålitelige estimater på effekter som de fleste pasienter oppfatter som viktige/avgjørende.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Akutt iskemisk slag
Intervensjon: Antikoagulantia
Komparator: Platehemmer

Sammendrag

Bibliografi: Sandercock PA, Counsell C, Kamal AK. Anticoagulants for acute ischaemic stroke. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2008;(4):CD000024.

Mortalitet og funksjonsnivå: Risikoen med platehemmer er beregnet utfra antall hendelser i placebogruppen i 4 tPA-studier (NINDS [1995], ECASS, ATLANTIS og EPITHET).
Blødning: Risikoen for blødning med platehemmer er basert på data fra IST-studien.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Platehemmer — Antikoagulantia	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (90 dager)	Relativ risiko 1.08 (CI 95% 1.01 - 1.16) Basert på data fra 11.989 pasienter i 5 studier. Oppfølgingstid 3-6 mnd	**120** per 1000 — **130** per 1000 Forskjell: **10 flere** per 1000 (CI 95% 1 flere - 19 flere)	**Høy**	
Godt funksjonsnivå, mRS 0-1 (90 dager)	Relativ risiko 0.98 (CI 95% 0.95 - 1.01) Basert på data fra 12.235 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 3-6 mnd	**350** per 1000 — **343** per 1000 Forskjell: **7 færre** per 1000 (CI 95% 18 færre - 3 flere)	**Høy**	

Iskemisk og hemorragisk slag (90 dager)	Relativ risiko 1.2 (CI 95% 1 - 1.45) Basert på data fra 11.715 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 3-6 mnd	**30** per 1000 **36** per 1000 Forskjell: **6 flere** per 1000 (CI 95% 0 flere - 14 flere)	**Høy**	
Større blødning	Relativ risiko 1.74 (CI 95% 1.16 - 2.61) Basert på data fra 12.076 pasienter i 5 studier. Oppfølgingstid 10-180 dager	**10** per 1000 **17** per 1000 Forskjell: **7 flere** per 1000 (CI 95% 2 flere - 16 flere)	**Høy**	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[17] Sandercock et al. Antiplatelet therapy for acute ischemic stroke. Cochrane Database Syst Rev. 2008; (3): CD000029..
Pubmed Tidsskrift

9.2 - Behandling i den akutte fase: Tidlig profylakse mot venøs trombose

Hepariner

Svak Anbefaling

Vi foreslår behandling med profylaktiske doser av subkutant lav molekylvekt heparin eller ufraksjonert heparin hos pasienter med akutt hjerneinfarkt og nedsatt forflytningsevne.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Blant 1.000 pasienter som mottar behandling vil 33 færre pasienter få DVT (95% konfidensintervall 28-38 færre pasienter), 5 færre vil få lungeemboli (0-5 færre) og 3 flere vil få intrakraniell blødning (0 til 7 flere). Behandlingen har ingen sikker effekt på overlevelse ved 90 dager.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Tilliten til effektestimatene er moderat, fordi effektestimatene er forskjellige fra studie til studie, eller fordi de er upresise (vide konfidensintervaller)

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Flere studier har vist at pasienter frykter intrakraniell blødning mer enn de frykter DVT eller lungeemboli. Vi antar derfor at mange pasienter vil være i tvil om de ønsker profylaktisk behandling.

Ressursbruk og andre hensyn

Vesentlige problemer, eller potensielle problemer, men ikke undersøkt

Vi kjenner ikke til kostnad-/nytteberegninger for slik behandling, men antar at en positiv effekt på DVT og lungeemboli vil bli oppveiet av en negativ effekt på blødning, og at det vil medføre betydelige kostnader å innføre dette som rutine-behandling hos den aktuelle pasientgruppen.

Begrunnelse

Anbefalingen er svak fordi vi har forskjellige og upresise estimater på effekter som er av ulik betydning/verdi hos ulike pasienter.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboseprofylakse ved nedsatt bevegelighet
Intervensjon: LMWH/UFH
Komparator: Ingen profylakse

Sammendrag

Bibliografi: Kamphuisen PW, Agnelli G. What is the optimal pharmacological prophylaxis for the prevention of deep-vein thrombosis and pulmonary embolism in patients with acute ischemic stroke? Thromb Res. 2007;119(3):265-274.
Generelt mangelfull data på samtidig behandling med ASA.
I den største studien (IST 1997, 90% av pasientene i meta-analysen) startet behandling innen 48 timer.

Mortalitet: Død grunnet blødning: 27 av 4860 (0.56%) i heparingruppen, 21 av 10175 (0.21%) i placebogruppen (RR 2.68; 95% KI,1.5-4.7). De absolutte effekten er 3 flere fatale blødninger per 1,000 pasienter behandlet med heparin. Disse data er basert på seks RCTer.
Utgangsrisiko: Risikoen for alle utfall, med unntak av blødning, uten profylakse er hentet fra CLOTS-studien.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen profylakse — LMWH/UFH	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (30 dager)	Relativ risiko 0.86 (CI 95% 0.59 - 1.22) Basert på data fra 15.594 pasienter i 8 studier. Oppfølgingstid 2-26 uker	**87** per 1000 — **75** per 1000 Forskjell: **12 færre** per 1000 (CI 95% 36 færre - 19 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Fatal og ikke-fatal	Relativ risiko 0.7 (CI 95% 0.47 - 1.03) Basert på data fra 10.681 pasienter i 8	**16** per 1000 — **11** per 1000	**Moderat** Upresise estimater	

lungeemboli (30 dager)	studier. Oppfølgingstid 14-90 dager	Forskjell: **5 færre** per 1000 (CI 95% 8 færre - 0 flere)		
DVT (30 dager)	Relativ risiko 0.31 (CI 95% 0.21 - 0.42) Basert på data fra 914 pasienter i 8 studier. Oppfølgingstid 2-52 uker	**48** per 1000 **15** per 1000 Forskjell: **33 færre** per 1000 (CI 95% 28 færre - 38 færre)	**Moderat** Heterogene estimater	
Intrakranial blødning (30 dager)	Relativ risiko 1.52 (CI 95% 0.96 - 0) Basert på data fra 10.696 pasienter i 8 studier. Oppfølgingstid 14-90 dager	**5** per 1000 **8** per 1000 Forskjell: **3 flere** per 1000 (CI 95% 0 færre - 7 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større, ekstrakranial blødning (30 dager)	Relativ risiko 1.62 (CI 95% 0.93 - 2.81) Basert på data fra 10.351 pasienter i 8 studier. Oppfølgingstid 2-52 uker	**4** per 1000 **6** per 1000 Forskjell: **2 flere** per 1000 (CI 95% 0 færre - 7 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[100] Dennis M et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to Reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (clots trial 1): a multicentre, randomized controlled trial. Lancet. 2009: 373 (9679) :1958-1965.. Pubmed Tidsskrift

[137] Kamphuis et al. What is the optimal Pharmacological prophylaxis for the prevention of deep-vein thrombosis and pulmonary embolism in Patients with acute ischemic stroke? Thromb Res. 2007: 119 (3) :265-274.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboseprofylakse ved nedsatt bevegelighet
Intervensjon: LMWH
Komparator: UFH

Sammendrag

Bibliografi: Shorr AF, Jackson WL, Sherner JH, Moores LK. Differences between low-molecular-weight and unfractionated heparin for venous thromboembolism prevention following ischemic stroke: a metaanalysis. Chest. 2008;133(1):149-155. Behandling startet innen 48 timer. PREVAIL, den dominerende studien, sammenlignet enoxaparin 40 mg en gang daglig mot UFH 5000 IE to ganger daglig i 10 dager.

Mortalitet og symptomatisk DVT: Det ble i begge grupper observert 0.40% mortalitet grunnet blødning. Risikoen for død og symptomatisk DVT under behandling med UFH basert på data fra CLOTS-studien.
Intrakraniell blødning: Risikoen for en intrakraniell blødning med UFH er basert på PREVAIL-studien.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** UFH LMWH	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (30 dager)	Relativ risiko 0.96 (CI 95% 0.72 - 1.2) Basert på data fra 2,506 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 14-90 dager	**75** per 1000 **72** per 1000 Forskjell: **3 færre** per 1000 (CI 95% 21 færre - 15 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Fatal og ikke-fatal lungeemboli (30 dager)	Relativ risiko 0.26 (CI 95% 0.07 - 0.95) Basert på data fra 2,092 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 14-90 dager	**11** per 1000 **3** per 1000 Forskjell: **8 færre** per 1000 (CI 95% 1 færre - 10 færre)	**Moderat** Upresise estimater	
DVT (30 dager)	Relativ risiko 0.56 (CI 95% 0.4 - 0.77) Basert på data fra 2,092 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 14-90 dager	**15** per 1000 **8** per 1000 Forskjell: **7 færre** per 1000 (CI 95% 3 færre - 9 færre)	**Moderat** Upresise estimater	
Intrakraniall blødning (30 dager)	Relativ risiko 0.7 (CI 95% 0.26 - 1.83) Basert på data fra 1,749 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 14-90 dager	**7** per 1000 **5** per 1000 Forskjell: **2 flere** per 1000 (CI 95% 5 færre - 6 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større, ekstrakranial	Relativ risiko 2.12 (CI 95% 0.09 - 43.78) Basert på data fra 2,506	**5** **11**	**Moderat** Upresise estimater	

blødning (30 dager)	pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 14-90 dager	per 1000 per 1000 Forskjell: **6 flere** per 1000 (CI 95% 5 færre - 214 flere)		

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[100] Dennis M et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to Reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (clots trial 1): a multicentre, randomized controlled trial. Lancet. 2009: 373 (9679) :1958-1965.. Pubmed Tidsskrift

[138] Shorr AF et al. Differences between low- molecular-weight and unfractionated heparin for venous thromboembolism prevention Following ischemic stroke: a meta-analysis. Chest. 2008: 133 (1) :149-155.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboseprofylakse ved nedsatt bevegelighet
Intervensjon: Kompresjonsstrømper
Komparator: Ingen strømper

Sammendrag

Bibliografi: CLOTS Trials Collaboration, Dennis M, Sandercock PA, Reid J, et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomized controlled trial. Lancet. 2009;373(9679):1958-1965.
Muir KW, Watt A, Baxter G, Grosset DG, Lees KR. Randomized trial of graded compression stockings for prevention of deep-vein thrombosis after acute stroke. QJM. 2000;93(6):359-364.

Utgangsrisiko: Risiko for alle utfall uten kompresjonsstrømper er basert på data fra kontrollgruppen i CLOTS-studien.
Hudkomplikasjoner: Kvaliteten på dokumentasjonen er nedgradert til moderat da personalet som vurderte endepunktene ikke var blindet.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen strømper Kompresjonsstrømper	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (30 dager)	Relativ risiko 1.11 (CI 95% 0.88 - 1.42) Basert på data fra 2,615 pasienter i 2 studier.	**87** per 1000 **97** per 1000 Forskjell: **10 flere** per 1000	**Moderat** Upresise estimater	

	Oppfølgingstid 7-30 dager	(CI 95% 10 færre - 37 flere)		
Lungeemboli (30 dager)	Relativ risiko 0.65 (CI 95% 0.33 - 1.31) Basert på data fra 2,518 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 30 dager	**16** per 1000 **10** per 1000 Forskjell: **6 færre** per 1000 (CI 95% 11 færre - 5 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
DVT (30 dager)	Relativ risiko 0.91 (CI 95% 0.63 - 1.29) Basert på data fra 2,518 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 30 dager	**48** per 1000 **44** per 1000 Forskjell: **4 færre** per 1000 (CI 95% 18 færre - 14 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Hudkomplikasjoner (30 dager)	Relativ risiko 4.02 (CI 95% 2.34 - 6.91) Basert på data fra 2,518 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 30 dager	**13** per 1000 **52** per 1000 Forskjell: **39 flere** per 1000 (CI 95% 17 flere - 77 flere)	**Moderat** Risiko for systematiske feil	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[86] Muir KW et al. Randomized trial of graded compression stocking for the prevention of deep-vein thrombosis after acute stroke. QJM. 2000; 93 (6) :359-364.. Pubmed Tidsskrift

[100] Dennis M et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to Reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (clots trial 1): a multicentre, randomized controlled trial. Lancet. 2009: 373 (9679) :1958-1965.. Pubmed Tidsskrift

Lav molekylvekt heparin vs. ufraksjonert heparin

Svak Anbefaling

Hos pasienter med hjerneinfarkt og nedsatt forflytningsevne foreslår vi profylaktiske doser med subkutant lav molekylvekt heparin, i forhold til profylaktiske doser med subkutant ufraksjonert heparin.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Blant 1.000 pasienter som mottar behandling vil 7 færre pasienter få DVT (95% konfidensintervall 3-9 pasienter) og 8 færre pasienter få lungeemboli (95% konfidensintervall 1-10). Behandlingen har ingen sikker effekt på risiko for blødning eller død.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Moderat tillit til alle effektestimater, fordi effektestimatene er upresise.

Verdier og preferanser

Ingen betydelig variasjon forventet

Ettersom behandlingen ikke har noen sikker effekt på risiko for blødning eller død mener vi at de fleste pasienter vil ønske slik behandling.

Ressursbruk og andre hensyn

Vesentlige problemer, eller potensielle problemer, men ikke undersøkt

Kostnad-/nytte-forholdet er svært usikkert, fordi de viktigste effektparametrene ikke er målt (funksjonsnivå), og fordi de foreliggende effektestimatene er upresise.

Begrunnelse

Anbefalingen er svak fordi man ikke har målt effekten på pasientenes funksjonsnivå og fordi de foreliggende effektestimatene er upresise.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboseprofylakse ved nedsatt bevegelighet
Intervensjon: LMWH/UFH
Komparator: Ingen profylakse

Sammendrag

Bibliografi: Kamphuisen PW, Agnelli G. What is the optimal pharmacological prophylaxis for the prevention of deep-vein thrombosis and pulmonary embolism in patients with acute ischemic stroke? Thromb Res. 2007;119(3):265-274.
Generelt mangelfull data på samtidig behandling med ASA.
I den største studien (IST 1997, 90% av pasientene i meta-analysen) startet behandling innen 48 timer.

Mortalitet: Død grunnet blødning: 27 av 4860 (0.56%) i heparingruppen, 21 av 10175 (0.21%) i placebogruppen (RR 2.68; 95% KI,1.5-4.7). De absolutte effekten er 3 flere fatale blødninger per 1,000 pasienter behandlet med heparin. Disse data er basert på seks RCTer.
Utgangsrisiko: Risikoen for alle utfall, med unntak av blødning, uten profylakse er hentet fra CLOTS-studien.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen profylakse	 LMWH/UFH	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**

Mortalitet (30 dager)	Relativ risiko 0.86 (CI 95% 0.59 - 1.22) Basert på data fra 15.594 pasienter i 8 studier. Oppfølgingstid 2-26 uker	**87** per 1000 **75** per 1000 Forskjell: **12 færre** per 1000 (CI 95% 36 færre - 19 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Fatal og ikke-fatal lungeemboli (30 dager)	Relativ risiko 0.7 (CI 95% 0.47 - 1.03) Basert på data fra 10.681 pasienter i 8 studier. Oppfølgingstid 14-90 dager	**16** per 1000 **11** per 1000 Forskjell: **5 færre** per 1000 (CI 95% 8 færre - 0 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
DVT (30 dager)	Relativ risiko 0.31 (CI 95% 0.21 - 0.42) Basert på data fra 914 pasienter i 8 studier. Oppfølgingstid 2-52 uker	**48** per 1000 **15** per 1000 Forskjell: **33 færre** per 1000 (CI 95% 28 færre - 38 færre)	**Moderat** Heterogene estimater	
Intrakranial blødning (30 dager)	Relativ risiko 1.52 (CI 95% 0.96 - 0) Basert på data fra 10.696 pasienter i 8 studier. Oppfølgingstid 14-90 dager	**5** per 1000 **8** per 1000 Forskjell: **3 flere** per 1000 (CI 95% 0 færre - 7 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større, ekstrakranial blødning (30 dager)	Relativ risiko 1.62 (CI 95% 0.93 - 2.81) Basert på data fra 10.351 pasienter i 8 studier. Oppfølgingstid 2-52 uker	**4** per 1000 **6** per 1000 Forskjell: **2 flere** per 1000 (CI 95% 0 færre - 7 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[100] Dennis M et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to Reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (clots trial 1): a multicentre, randomized controlled trial. Lancet. 2009: 373 (9679) :1958-1965.. Pubmed Tidsskrift

[137] Kamphuis et al. What is the optimal Pharmacological prophylaxis for the prevention of deep-vein thrombosis and pulmonary embolism in Patients with acute ischemic stroke? Thromb Res. 2007: 119 (3) :265-274.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboseprofylakse ved nedsatt bevegelighet
Intervensjon: LMWH
Komparator: UFH

Sammendrag

Bibliografi: Shorr AF, Jackson WL, Sherner JH, Moores LK. Differences between low-molecular-weight and unfractionated heparin for venous thromboembolism prevention following ischemic stroke: a metaanalysis. Chest. 2008;133(1):149-155. Behandling startet innen 48 timer. PREVAIL, den dominerende studien, sammenlignet enoxaparin 40 mg en gang daglig mot UFH 5000 IE to ganger daglig i 10 dager.

Mortalitet og symptomatisk DVT: Det ble i begge grupper observert 0.40% mortalitet grunnet blødning. Risikoen for død og symptomatisk DVT under behandling med UFH basert på data fra CLOTS-studien.
Intrakraniell blødning: Risikoen for en intrakraniell blødning med UFH er basert på PREVAIL-studien.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** UFH	 LMWH	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (30 dager)	Relativ risiko 0.96 (CI 95% 0.72 - 1.2) Basert på data fra 2,506 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 14-90 dager	**75** per 1000	**72** per 1000 Forskjell: **3 færre** per 1000 (CI 95% 21 færre - 15 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Fatal og ikke-fatal lungeemboli (30 dager)	Relativ risiko 0.26 (CI 95% 0.07 - 0.95) Basert på data fra 2,092 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 14-90 dager	**11** per 1000	**3** per 1000 Forskjell: **8 færre** per 1000 (CI 95% 1 færre - 10 færre)	**Moderat** Upresise estimater	
DVT (30 dager)	Relativ risiko 0.56 (CI 95% 0.4 - 0.77) Basert på data fra 2,092 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 14-90 dager	**15** per 1000	**8** per 1000 Forskjell: **7 færre** per 1000 (CI 95% 3 færre - 9 færre)	**Moderat** Upresise estimater	
Intrakraniall blødning (30 dager)	Relativ risiko 0.7 (CI 95% 0.26 - 1.83) Basert på data fra 1,749 pasienter i 3 studier.	**7** per 1000	**5** per 1000 Forskjell: **2 flere** per 1000	**Moderat** Upresise estimater	

	Oppfølgingstid 14-90 dager	(CI 95% 5 færre - 6 flere)		
Større, ekstrakranial blødning (30 dager)	Relativ risiko 2.12 (CI 95% 0.09 - 43.78) Basert på data fra 2,506 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 14-90 dager	**5** per 1000 **11** per 1000 Forskjell: **6 flere** per 1000 (CI 95% 5 færre - 214 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[100] Dennis M et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to Reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (clots trial 1): a multicentre, randomized controlled trial. Lancet. 2009: 373 (9679) :1958-1965.. Pubmed Tidsskrift

[138] Shorr AF et al. Differences between low- molecular-weight and unfractionated heparin for venous thromboembolism prevention Following ischemic stroke: a meta-analysis. Chest. 2008: 133 (1) :149-155.. Pubmed Tidsskrift

Kompresjonsstrømper

Svak Anbefaling

Hos pasienter med hjerneinfarkt og nedsatt beveglighet foreslår vi å avstå å bruke elastiske kompresjonsstrømper.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Blant 1.000 pasienter som mottar behandling vil 39 flere pasienter få komplikasjoner (95% konfidensintervall 17-77 flere pasienter). Behandlingen har ingen sikker effekt på risiko for symptomgivende DVT, lungeemboli eller død.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Tilliten til effektestimatene er moderat, fordi effektestimatene er upresise (vide konfidensintervaller).

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Vi tror at fleste pasienter vil ønske å avstå fra slik behandling, fordi den øker risikoen for hudkomplikasjoner uten å redusere risikoen for alvorlige hendelser.

Ressursbruk og andre hensyn Vesentlige problemer, eller potensielle problemer, men ikke undersøkt

Kostnad-/nytteforholdet vil bli ugunstig, fordi behandlingen vil medføre betydelige kostnader, uten å medføre positive helseeffekter.

Begrunnelse

Anbefalingen er svak fordi effektestimatene er upresise og fordi vi tror at de fleste pasienter vil ønske å avstå fra slik behandling.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboseprofylakse ved nedsatt bevegelighet
Intervensjon: Kompresjonsstrømper
Komparator: Ingen strømper

Sammendrag

Bibliografi: CLOTS Trials Collaboration, Dennis M, Sandercock PA, Reid J, et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomized controlled trial. Lancet. 2009;373(9679):1958-1965.
Muir KW, Watt A, Baxter G, Grosset DG, Lees KR. Randomized trial of graded compression stockings for prevention of deep-vein thrombosis after acute stroke. QJM. 2000;93(6):359-364.

Utgangsrisiko: Risiko for alle utfall uten kompresjonsstrømper er basert på data fra kontrollgruppen i CLOTS-studien.
Hudkomplikasjoner: Kvaliteten på dokumentasjonen er nedgradert til moderat da personalet som vurderte endepunktene ikke var blindet.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen strømper	Kompresjonsstrømper	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (30 dager)	Relativ risiko 1.11 (CI 95% 0.88 - 1.42) Basert på data fra 2,615 pasienter i 2 studier. Oppfølgingstid 7-30 dager	**87** per 1000	**97** per 1000 Forskjell: **10 flere** per 1000 (CI 95% 10 færre - 37 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Lungeemboli (30 dager)	Relativ risiko 0.65 (CI 95% 0.33 - 1.31) Basert på data fra 2,518 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 30 dager	**16** per 1000	**10** per 1000 Forskjell: **6 færre** per 1000 (CI 95% 11 færre - 5 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
DVT (30 dager)	Relativ risiko 0.91 (CI 95% 0.63 - 1.29) Basert på data fra	**48**	**44**	**Moderat** Upresise estimater	

	2,518 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 30 dager	per 1000 per 1000 Forskjell: **4 færre** per 1000 (CI 95% 18 færre - 14 flere)		
Hudkomplikasjoner (30 dager)	Relativ risiko 4.02 (CI 95% 2.34 - 6.91) Basert på data fra 2,518 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 30 dager	**13** per 1000 **52** per 1000 Forskjell: **39 flere** per 1000 (CI 95% 17 flere - 77 flere)	**Moderat** Risiko for systematiske feil	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[86] Muir KW et al. Randomized trial of graded compression stocking for the prevention of deep-vein thrombosis after acute stroke. QJM. 2000; 93 (6) :359-364.. Pubmed Tidsskrift

[100] Dennis M et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to Reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (clots trial 1): a multicentre, randomized controlled trial. Lancet. 2009: 373 (9679) :1958-1965.. Pubmed Tidsskrift

Heparin ved hjerneblødning

Svak Anbefaling

Hos pasienter med hjerneblødning og nedsatt forflytningsevne foreslår vi profylaktiske doser med subkutant ufraksjonert heparin eller lav molekylvekt heparin fra dag 2-4.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Blant 1.000 pasienter som mottar behandling vil 33 færre pasienter få DVT (95% konfidensintervall 28-38 pasienter). Behandlingen har ingen sikker effekt på risikoen for lungeemboli eller død. Risikoen for ny blødning er usikker.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Lav til moderat tillit til effektestimatene, fordi bevisgrunnlaget er av dårlig kvalitet, hovedsakelig fordi effektestimatene er forskjellige, upresise, og basert på «indirekte» kilder.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

De fleste pasienter vil frykte forverring av hjerneblødning mer enn de vil frykte DVT. Ettersom risikoen for ny hjerneblødning er ukjent, vil vi tro at mange pasienter vil være usikre på om de ønsker slik behandling.

Ressursbruk og andre hensyn

Vesentlige problemer, eller potensielle problemer, men ikke undersøkt

Kostnad-/nytteforholdet er ukjent, fordi bevisgrunnlaget er av dårlig kvalitet (Tilliten til effektestimatene er lav).

Begrunnelse

Anbefalingen er svak fordi bevisgrunnlaget er av dårlig kvalitet og fordi vi tror at mange pasienter vil frykte forverring av sin hjerneblødning.

Nasjonale forhold: "Intermittent pneumatic compression devices" brukes ikke i Norge, og er derfor tatt ut av anbefalingsteksten.

Problemstilling/ PICO

Populasjon:	Tromboseprofylakse ved hjerneblødning og nedsatt bevegelighet
Intervensjon:	LMWH/UFH
Komparator:	Ingen profylakse

Sammendrag

Bibliografi: Dickmann U, Voth E, Schicha H, Henze T, Prange H, Emrich D. Heparin therapy, deep-vein thrombosis and pulmonary embolism after intracerebral hemorrhage. Klin Wochenschr. 1988;66(23):1182-1183.
Boeer A, Voth E, Henze T, Prange HW. Early heparin therapy in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1991;54(5):466-467.
Orken DN, Kenangil G, Ozkurt H, et al. Prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in patients with acute intracerebral hemorrhage. Neurologist. 2009;15(6):329-331.
Wasay M, Khan S, Zaki KS, et al. A non-randomized study of safety and efficacy of heparin for DVT prophylaxis in intracerebral haemorrhage. JPMA. 2008;58:362-364.
Kiphuth IC, Staykov D, Kohrmann M, et al. Early administration of low molecular weight heparin after spontaneous intracerebral hemorrhage. A safety analysis. Cerebrovasc Dis. 2009;27:146-150.

Mortalitet: Det er lav kvalitet på dokumentasjonen av flere grunner: uklar allokeringsprosedyre, uvisst om det er utført en "intention-to-treat"-analyse (ITT-analyse), det er ikke rapportert om pasientene var blindet og effektestimatene er upresise = vide konfidensintervall.
Risikoen for mortalitet uten profylakser er basert på Lancet Neurol. 2010;9(2):167-176.
Venøs tromboemboli: Det er brukt indirekte data for å beregne den relative effekten av heparin på DVT og lungeemboli hos pasienter med iskemisk slag.
Utgangsrisikoen er basert på kontrollarmen i CLOTS-studien.
Det er moderat kvalitet på dokumentasjonen grunnet heterogene = variable resultater på tvers av studiene (det statistiske målet I2 er på 74.3%).
Reblødning: De inkluderte studiene er Orken et al (LMWH startet > 48 h etter blødning), Boeer et al (UFH startet mellom dag 2 og 4 sammenlignet med UFH startet på dag 10), og Dickman et al (UFH startet på dag 4 sammenlignet med UFH startet på dag 10).
Det er lav kvalitet på dokumentasjonen da tre studier ikke tydeliggjorde allokeringsprosedyre. Det var uklart om det var utført en ITT-analyse og om deltagerne var fullgodt blindet.
Den relative effekten av hepariner er basert på indirekte data fra en observasjonsstudie (Warsay JPMA. 2008;58:362) som viste en veldig lav forekomst av reblødning og ingen forskjell mellom heparin og placebogruppen med henholdsvis 1 reblødning hos 200 pasienter vs 0 av 258.

Risiko for reblødning basert på observasjonsstudier: I en studie på 302 pasienter med intrakraniell blødning og en kontroll-CT 24 timer etter innleggelse som ekskluderte et progressivt hematom, opplevde ingen pasienter en større blødning etter å ha startet med LMWH (Kleindienst. Acta Neurochir (Wien). 2003;145:1085–1091. I en annen studie, blant 97 pasienter med intrakraniell blødning og ingen kliniske tegn til økt blødning 36 timer etter innleggelse, ble det heller ikke vist en signifikant økning i antall blødninger etter administrering av LMWH (Kiphuth. Cerebrovasc Dis. 2009;27:146 – 150).

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen profylakse LMWH/UFH	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (30 dager)	Relativ risiko 1.05 (CI 95% 0.46 - 2.36) Basert på data fra 114 pasienter i 2 studier. Oppfølgingstid 10 dager	**400** per 1000 **420** per 1000 Forskjell: **20 flere** per 1000 (CI 95% 216 færre - 544 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og upresise estimater	
Lungeemboli (30 dager)	Relativ risiko 0.7 (CI 95% 0.47 - 1.03) Basert på data fra 10.681 pasienter i 8 studier. Oppfølgingstid 14-90 dager	**16** per 1000 **11** per 1000 Forskjell: **5 færre** per 1000 (CI 95% 8 færre - 0 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
DVT (30 dager)	Relativ risiko 0.31 (CI 95% 0.21 - 0.42) Basert på data fra 914 pasienter i 8 studier. Oppfølgingstid 2-52 uker	**48** per 1000 **15** per 1000 Forskjell: **33 færre** per 1000 (CI 95% 38 færre - 28 færre)	**Moderat** Heterogene estimater	
Reblødning (30 dager)	Relativ risiko 0.24 (CI 95% 0.05 - 1.13) Basert på data fra 189 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 7-10 dager	**10** per 1000 **2** per 1000 Forskjell: **8 færre** per 1000 (CI 95% 9 færre - 1 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[100] Dennis M et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to Reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (clots trial 1): a multicentre, randomized controlled trial. Lancet. 2009: 373 (9679) :1958-1965.. Pubmed Tidsskrift

[139] Dickmann U et al. Heparin therapy, deep-vein thrombosis and pulmonary embolism after intracerebral hemorrhage. Klin Wochenschr. 1988, 66 (23) :1182-1183.. Pubmed

[140] Boeer A et al. Early heparin therapy in Patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1991, 54 (5):466- 467.. Pubmed Tidsskrift

[141] Orc DN et al. Prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in Patients with acute intracerebral hemorrhage. Neurologist. 2009: 15 (6) :329-331.. Pubmed Tidsskrift

[143] Kiphuth IC et al. Early administration of low molecular weight heparin after spontaneous intracerebral hemorrhage. A safety analysis. Cerebrovasc Dis. 2009; 27:146-150.. Pubmed Tidsskrift

[144] van Asch CJ. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol. 2010 Feb;9(2):167-76.. Pubmed Tidsskrift

[145] Wasay M et al. A non-randomized study of safety and efficacy of heparin for DVT prophylaxis in intracerebral haemorrhage. J Pak Med Assoc. 2008 Jul;58(7):362-4.. Pubmed

[146] Kleindienst A. Early antithrombotic prophylaxis with low molecular weight heparin in neurosurgery. Acta Neurochir (Wien). 2003 Dec;145(12):1085-90; discussion 1090-1.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon:	Tromboseprofylakse ved hjerneblødning og nedsatt bevegelighet
Intervensjon:	Tidlig profylakse (dag 2-4)
Komparator:	Sen profylakse

Sammendrag

Bibliografi: Boeer A, Voth E, Henze T, Prange HW. Early heparin therapy in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1991;54(5):466-467.
Kleindienst A, Harvey HB, Mater E, et al. Early antithrombotic prophylaxis with low molecular weight heparin in neurosurgery. Acta Neurochir (Wien). 2003;145:1085-1091.
Kiphuth IC, Staykov D, Kohrmann M, et al. Early administration of low molecular weight heparin after spontaneous intracerebral hemorrhage. A safety analysis. Cerebrovasc Dis. 2009;27:146-150.

Mortalitet: Det er lav kvalitet på dokumentasjonen av flere grunner: Gruppene ble ikke randomisert. Det er uklart om det er gjennomført skjult allokering, en intention-to-treat-analyse eller om deltagerne var blindet. Det er dessuten vist upresise effektestimater = vide konfidensintervall.
Risikoen for død med sen profylakse er basert på van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, et al. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol. 2010;9:167-176.
Venøs tromboemboli: Risikoen for VT ved sen profylakse er basert data fra kontrollgruppen i CLOTS-studien.
Det er lav kvalitet på dokumentasjonen av flere grunner: Gruppene ble ikke randomisert. Det er uklart om det er gjennomført skjult allokering, en intention-to-treat-analyse eller om deltagerne var blindet. Det er dessuten vist upresise effektestimater = vide konfidensintervall og brukt indirekte data da det er målt et surrogat endepunkt i form av asymptomatiske DVT. Forekomst av DVT ble undersøkt ved rutinemessig scintigrafi på dag 10 og det er ikke rapportert om disse var symptomatiske, distale eller

proksimale.
Blødning: Utgangsrisikoen er basert på data fra observasjonsstudier: I en studie på 302 pasienter med intrakraniell blødning og en kontroll-CT 24 timer etter innleggelse som ekskluderte et progressivt hematom, opplevde ingen pasienter en større blødning etter å ha startet med LMWH (Kleindienst. Acta Neurochir (Wien). 2003;145:1085–1091. I en annen studie, blant 97 pasienter med intrakraniell blødning og ingen kliniske tegn til økt blødning 36 timer etter innleggelse, viste ingen pasienter en signifikant økt blødning etter å ha blitt gitt LMWH (Kiphuth. Cerebrovasc Dis. 2009;27:146 – 150).

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Sen profylakse	Tidlig profylakse (dag 2-4)	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (30 dager)	Relativ risiko 0.42 (CI 95% 0.1 - 1.69) Basert på data fra 45 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 10 dager	**400** per 1000	**168** per 1000 Forskjell: **232 færre** per 1000 (CI 95% 360 færre - 276 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og upresise estimater	
Lungeemboli (30 dager)	Relativ risiko 0.35 (CI 95% 0.01 - 8.11) Basert på data fra 45 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 10 dager	**11** per 1000	**4** per 1000 Forskjell: **7 færre** per 1000 (CI 95% 11 færre - 78 flere)	**Moderat** Risiko for systematiske feil og upresise estimater	
DVT (30 dager)	Relativ risiko 0.65 (CI 95% 0.25 - 1.69) Basert på data fra 45 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 10 dager	**15** per 1000	**10** per 1000 Forskjell: **5 færre** per 1000 (CI 95% 11 færre - 10 flere)	**Moderat** Risiko for systematiske feil, indirekte data og upresise estimater	
Reblødning (30 dager)	Relativ risiko 0.35 (CI 95% 0.01 - 8.11) Basert på data fra 45 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 10 dager	**10** per 1000	**3** per 1000 Forskjell: **7 færre** per 1000 (CI 95% 10 færre - 71 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og upresise estimater	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen					

Referanser

[100] Dennis M et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to Reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (clots trial 1): a multicentre, randomized controlled trial. Lancet. 2009: 373 (9679) :1958-1965.. Pubmed Tidsskrift

[140] Boeer A et al. Early heparin therapy in Patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1991, 54 (5):466- 467.. Pubmed Tidsskrift

[143] Kiphuth IC et al. Early administration of low molecular weight heparin after spontaneous intracerebral hemorrhage. A safety analysis. Cerebrovasc Dis. 2009; 27:146-150.. Pubmed Tidsskrift

[144] van Asch CJ. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol. 2010 Feb;9(2):167-76.. Pubmed Tidsskrift

[146] Kleindienst A. Early antithrombotic prophylaxis with low molecular weight heparin in neurosurgery. Acta Neurochir (Wien). 2003 Dec;145(12):1085-90; discussion 1090-1.. Pubmed Tidsskrift

Lav molekylvekt heparin vs. ufraksjonert heparin ved hjerneblødning

Svak Anbefaling

Hos pasienter med hjerneblødning og nedsatt forflytningsevne foreslår vi profylaktiske doser med subkutant lav molekylvekt heparin fremfor subkutant ufraksjonert heparin.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Blant 1.000 pasienter som mottar behandling vil 7 færre pasienter få DVT (95% konfidensintervall 3-9 pasienter) og 8 færre pasienter få lungeemboli (95% konfidensintervall 1-10). Behandlingen har ingen sikker effekt på risiko for alvorlig blødning eller død.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Lav til moderat tillit til alle effektestimater, fordi effektestimatene er upresise og basert på «indirekte» kilder.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Ettersom behandlingen ikke har noen sikker effekt på risiko for alvorlig blødning eller død mener vi at de fleste pasienter vil ønske slik behandling.

Ressursbruk og andre hensyn

Vesentlige problemer, eller potensielle problemer, men ikke undersøkt

Kostnad-/nytte-forholdet er svært usikkert, fordi de viktigste effektparametrene ikke er målt (funksjonsnivå), og fordi de foreliggende effektestimatene er upresise.

Begrunnelse

Anbefalingen er svak fordi funksjonsnivå ikke er målt og fordi de foreliggende effektestimatene er upresise og basert på indirekte kilder.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboseprofylakse ved hjerneblødning og nedsatt bevegelighet
Intervensjon: LMWH/UFH
Komparator: Ingen profylakse

Sammendrag

Bibliografi: Dickmann U, Voth E, Schicha H, Henze T, Prange H, Emrich D. Heparin therapy, deep-vein thrombosis and pulmonary embolism after intracerebral hemorrhage. Klin Wochenschr. 1988;66(23):1182-1183.
Boeer A, Voth E, Henze T, Prange HW. Early heparin therapy in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1991;54(5):466-467.
Orken DN, Kenangil G, Ozkurt H, et al. Prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in patients with acute intracerebral hemorrhage. Neurologist. 2009;15(6):329-331.
Wasay M, Khan S, Zaki KS, et al. A non-randomized study of safety and efficacy of heparin for DVT prophylaxis in intracerebral haemorrhage. JPMA. 2008;58:362-364.
Kiphuth IC, Staykov D, Kohrmann M, et al. Early administration of low molecular weight heparin after spontaneous intracerebral hemorrhage. A safety analysis. Cerebrovasc Dis. 2009;27:146-150.

Mortalitet: Det er lav kvalitet på dokumentasjonen av flere grunner: uklar allokeringsprosedyre, uvisst om det er utført en "intention-to-treat"-analyse (ITT-analyse), det er ikke rapportert om pasientene var blindet og effektestimatene er upresise = vide konfidensintervall.
Risikoen for mortalitet uten profylakser er basert på Lancet Neurol. 2010;9(2):167-176.
Venøs tromboemboli: Det er brukt indirekte data for å beregne den relative effekten av heparin på DVT og lungeemboli hos pasienter med iskemisk slag.
Utgangsrisikoen er basert på kontrollarmen i CLOTS-studien.
Det er moderat kvalitet på dokumentasjonen grunnet heterogene = variable resultater på tvers av studiene (det statistiske målet I2 er på 74.3%).
Reblødning: De inkluderte studiene er Orken et al (LMWH startet > 48 h etter blødning), Boeer et al (UFH startet mellom dag 2 og 4 sammenlignet med UFH startet på dag 10), og Dickman et al (UFH startet på dag 4 sammenlignet med UFH startet på dag 10).
Det er lav kvalitet på dokumentasjonen da tre studier ikke tydeliggjorde allokeringsprosedyre. Det var uklart om det var utført en ITT-analyse og om deltagerne var fullgodt blindet.
Den relative effekten av hepariner er basert på indirekte data fra en observasjonsstudie (Warsay JPMA. 2008;58:362) som viste en veldig lav forekomst av reblødning og ingen forskjell mellom heparin og placebogruppen med henholdsvis 1 reblødning hos 200 pasienter vs 0 av 258.
Risiko for reblødning basert på observasjonsstudier: I en studie på 302 pasienter med intrakraniell blødning og en kontroll-CT 24 timer etter innleggelse som ekskluderte et progressivt hematom, opplevde ingen pasienter en større blødning etter å ha startet med LMWH (Kleindienst. Acta Neurochir (Wien). 2003;145:1085–1091. I en annen studie, blant 97 pasienter med intrakraniell blødning og ingen kliniske tegn til økt blødning 36 timer etter innleggelse, ble det heller ikke vist en signifikant økning i antall blødninger etter administrering av LMWH (Kiphuth. Cerebrovasc Dis. 2009;27:146 – 150).

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen profylakse	 LMWH/UFH	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (30 dager)	Relativ risiko 1.05 (CI 95% 0.46 - 2.36) Basert på data fra 114	**400** per 1000	**420** per 1000	**Lav**	

	pasienter i 2 studier. Oppfølgingstid 10 dager	Forskjell: **20 flere** per 1000 (CI 95% 216 færre - 544 flere)	Risiko for systematiske feil og upresise estimater	
Lungeemboli (30 dager)	Relativ risiko 0.7 (CI 95% 0.47 - 1.03) Basert på data fra 10.681 pasienter i 8 studier. Oppfølgingstid 14-90 dager	**16** per 1000 **11** per 1000 Forskjell: **5 færre** per 1000 (CI 95% 8 færre - 0 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
DVT (30 dager)	Relativ risiko 0.31 (CI 95% 0.21 - 0.42) Basert på data fra 914 pasienter i 8 studier. Oppfølgingstid 2-52 uker	**48** per 1000 **15** per 1000 Forskjell: **33 færre** per 1000 (CI 95% 38 færre - 28 færre)	**Moderat** Heterogene estimater	
Reblødning (30 dager)	Relativ risiko 0.24 (CI 95% 0.05 - 1.13) Basert på data fra 189 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 7-10 dager	**10** per 1000 **2** per 1000 Forskjell: **8 færre** per 1000 (CI 95% 9 færre - 1 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[100] Dennis M et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to Reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (clots trial 1): a multicentre, randomized controlled trial. Lancet. 2009: 373 (9679) :1958-1965.. Pubmed Tidsskrift

[139] Dickmann U et al. Heparin therapy, deep-vein thrombosis and pulmonary embolism after intracerebral hemorrhage. Klin Wochenschr. 1988, 66 (23) :1182-1183.. Pubmed

[140] Boeer A et al. Early heparin therapy in Patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1991, 54 (5):466- 467.. Pubmed Tidsskrift

[141] Orc DN et al. Prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in Patients with acute intracerebral hemorrhage. Neurologist. 2009: 15 (6) :329-331.. Pubmed Tidsskrift

[143] Kiphuth IC et al. Early administration of low molecular weight heparin after spontaneous intracerebral hemorrhage. A safety analysis. Cerebrovasc Dis. 2009; 27:146-150.. Pubmed Tidsskrift

[144] van Asch CJ. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol. 2010 Feb;9(2):167-76.. Pubmed Tidsskrift

[145] Wasay M et al. A non-randomized study of safety and efficacy of heparin for DVT prophylaxis in intracerebral haemorrhage. J Pak Med Assoc. 2008 Jul;58(7):362-4.. Pubmed

[146] Kleindienst A. Early antithrombotic prophylaxis with low molecular weight heparin in neurosurgery. Acta Neurochir (Wien). 2003 Dec;145(12):1085-90; discussion 1090-1.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboseprofylakse ved hjerneblødning og nedsatt bevegelighet
Intervensjon: Tidlig profylakse (dag 2-4)
Komparator: Sen profylakse

Sammendrag

Bibliografi: Boeer A, Voth E, Henze T, Prange HW. Early heparin therapy in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1991;54(5):466-467.
Kleindienst A, Harvey HB, Mater E, et al. Early antithrombotic prophylaxis with low molecular weight heparin in neurosurgery. Acta Neurochir (Wien). 2003;145:1085-1091.
Kiphuth IC, Staykov D, Kohrmann M, et al. Early administration of low molecular weight heparin after spontaneous intracerebral hemorrhage. A safety analysis. Cerebrovasc Dis. 2009;27:146-150.

Mortalitet: Det er lav kvalitet på dokumentasjonen av flere grunner: Gruppene ble ikke randomisert. Det er uklart om det er gjennomført skjult allokering, en intention-to-treat-analyse eller om deltagerne var blindet. Det er dessuten vist upresise effektestimater = vide konfidensintervall.
Risikoen for død med sen profylakse er basert på van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, et al. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol. 2010;9:167-176.
Venøs tromboemboli: Risikoen for VT ved sen profylakse er basert data fra kontrollgruppen i CLOTS-studien.
Det er lav kvalitet på dokumentasjonen av flere grunner: Gruppene ble ikke randomisert. Det er uklart om det er gjennomført skjult allokering, en intention-to-treat-analyse eller om deltagerne var blindet. Det er dessuten vist upresise effektestimater = vide konfidensintervall og brukt indirekte data da det er målt et surrogat endepunkt i form av asymptomatiske DVT. Forekomst av DVT ble undersøkt ved rutinemessig scintigrafi på dag 10 og det er ikke rapportert om disse var symptomatiske, distale eller proksimale.
Blødning: Utgangsrisikoen er basert på data fra observasjonsstudier: I en studie på 302 pasienter med intrakraniell blødning og en kontroll-CT 24 timer etter innleggelse som ekskluderte et progressivt hematom, opplevde ingen pasienter en større blødning etter å ha startet med LMWH (Kleindienst. Acta Neurochir (Wien). 2003;145:1085–1091. I en annen studie, blant 97 pasienter med intrakraniell blødning og ingen kliniske tegn til økt blødning 36 timer etter innleggelse, viste ingen pasienter en signifikant økt blødning etter å ha blitt gitt LMWH (Kiphuth. Cerebrovasc Dis. 2009;27:146 – 150).

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Sen profylakse	 Tidlig profylakse (dag 2-4)	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (30 dager)	Relativ risiko 0.42 (CI 95% 0.1 - 1.69) Basert på data fra 45	**400** per 1000	**168** per 1000	**Lav** Risiko for systematiske feil og upresise estimater	

	pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 10 dager	Forskjell: **232 færre** per 1000 (CI 95% 360 færre - 276 flere)		
Lungeemboli (30 dager)	Relativ risiko 0.35 (CI 95% 0.01 - 8.11) Basert på data fra 45 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 10 dager	**11** per 1000 **4** per 1000 Forskjell: **7 færre** per 1000 (CI 95% 11 færre - 78 flere)	**Moderat** Risiko for systematiske feil og upresise estimater	
DVT (30 dager)	Relativ risiko 0.65 (CI 95% 0.25 - 1.69) Basert på data fra 45 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 10 dager	**15** per 1000 **10** per 1000 Forskjell: **5 færre** per 1000 (CI 95% 11 færre - 10 flere)	**Moderat** Risiko for systematiske feil, indirekte data og upresise estimater	
Reblødning (30 dager)	Relativ risiko 0.35 (CI 95% 0.01 - 8.11) Basert på data fra 45 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 10 dager	**10** per 1000 **3** per 1000 Forskjell: **7 færre** per 1000 (CI 95% 10 færre - 71 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og upresise estimater	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[100] Dennis M et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to Reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (clots trial 1): a multicentre, randomized controlled trial. Lancet. 2009: 373 (9679) :1958-1965.. Pubmed Tidsskrift

[140] Boeer A et al. Early heparin therapy in Patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1991, 54 (5):466- 467.. Pubmed Tidsskrift

[143] Kiphuth IC et al. Early administration of low molecular weight heparin after spontaneous intracerebral hemorrhage. A safety analysis. Cerebrovasc Dis. 2009; 27:146-150.. Pubmed Tidsskrift

[144] van Asch CJ. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol. 2010 Feb;9(2):167-76.. Pubmed Tidsskrift

[146] Kleindienst A. Early antithrombotic prophylaxis with low molecular weight heparin in neurosurgery. Acta Neurochir (Wien). 2003 Dec;145(12):1085-90; discussion 1090-1.. Pubmed Tidsskrift

Kompresjonsstrømper ved hjerneblødning

Svak Anbefaling

Hos pasienter med hjerneblødning og nedsatt forflytningsevne foreslår vi å avstå fra å bruke elastiske kompresjonsstrømper.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Blant 1.000 pasienter som mottar behandling vil 39 flere pasienter få komplikasjoner (95% konfidensintervall 17-77 flere pasienter). Behandlingen har ingen sikker effekt på risiko for symptomgivende DVT, lungeemboli eller død.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Tilliten til effektestimatene er moderat, fordi effektestimatene er upresise (vide konfidensintervaller) og basert på «indirekte» kilder.

Verdier og preferanser

Ingen betydelig variasjon forventet

Vi tror at fleste pasienter vil ønske å avstå fra slik behandling, fordi den øker risikoen for komplikasjoner uten å redusere risikoen for alvorlige hendelser. For mange pasienter vil det også være viktig at man har svært usikker kunnskap om risikoen for ny hjerneblødning.

Ressursbruk og andre hensyn

Vesentlige problemer, eller potensielle problemer, men ikke undersøkt

Kostnad-/nytteforholdet vil bli ugunstig, fordi behandlingen vil medføre betydelige kostnader, uten å medføre positive helseeffekter.

Begrunnelse

Anbefalingen er svake fordi effektestimatene er upresise og basert på indirekte kilder, og fordi vi tror at de fleste pasienter vil ønske å avstå fra slik behandling.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboseprofylakse ved nedsatt bevegelighet
Intervensjon: Kompresjonsstrømper
Komparator: Ingen strømper

Sammendrag

Bibliografi: CLOTS Trials Collaboration, Dennis M, Sandercock PA, Reid J, et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomized controlled trial. Lancet. 2009;373(9679):1958-1965.
Muir KW, Watt A, Baxter G, Grosset DG, Lees KR. Randomized trial of graded compression stockings for prevention of deep-vein thrombosis after acute stroke. QJM. 2000;93(6):359-364.

Utgangsrisiko: Risiko for alle utfall uten kompresjonsstrømper er basert på data fra kontrollgruppen i CLOTS-studien.

Hudkomplikasjoner: Kvaliteten på dokumentasjonen er nedgradert til moderat da personalet som vurderte endepunktene ikke var blindet.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen strømper — Kompresjonsstrømper	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (30 dager)	Relativ risiko 1.11 (CI 95% 0.88 - 1.42) Basert på data fra 2,615 pasienter i 2 studier. Oppfølgingstid 7-30 dager	**87** per 1000 — **97** per 1000 Forskjell: **10 flere** per 1000 (CI 95% 10 færre - 37 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Lungeemboli (30 dager)	Relativ risiko 0.65 (CI 95% 0.33 - 1.31) Basert på data fra 2,518 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 30 dager	**16** per 1000 — **10** per 1000 Forskjell: **6 færre** per 1000 (CI 95% 11 færre - 5 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
DVT (30 dager)	Relativ risiko 0.91 (CI 95% 0.63 - 1.29) Basert på data fra 2,518 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 30 dager	**48** per 1000 — **44** per 1000 Forskjell: **4 færre** per 1000 (CI 95% 18 færre - 14 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Hudkomplikasjoner (30 dager)	Relativ risiko 4.02 (CI 95% 2.34 - 6.91) Basert på data fra 2,518 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 30 dager	**13** per 1000 — **52** per 1000 Forskjell: **39 flere** per 1000 (CI 95% 17 flere - 77 flere)	**Moderat** Risiko for systematiske feil	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[86] Muir KW et al. Randomized trial of graded compression stocking for the prevention of deep-vein thrombosis after acute stroke. QJM. 2000; 93 (6) :359-364.. Pubmed Tidsskrift

[100] Dennis M et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to Reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (clots trial 1): a multicentre, randomized controlled trial. Lancet. 2009: 373 (9679) :1958-1965.. Pubmed Tidsskrift

9.3 - Sekundærprofylakse

Platehemmende behandling

Sterk Anbefaling

Hos pasienter med tidligere ikke-kardioembolisk hjerneinfarkt eller TIA anbefaler vi langtidsbehandling med

- acetylsalisylsyre 75 mg én gang daglig
- klopidogrel 75 mg én gang daglig
- kombinasjonen acetylsalisylsyre og langsomt-frigjørende dipyridamol: acetylsalisylsyre/dipyridamol 25 mg/200mg to ganger daglig
- kombinasjonen acetylsalisylsyre 75 mg én gang daglig og dipyridamol 200 mg to ganger daglig

i forhold til ingen platehemmende behandling, peroral antikoagulasjonsbehandling, eller kombinasjonsbehandling med klopidogrel og acetylsalisylsyre.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Man kan sammenfatningsvis si at de anbefalte behandlingene fører til færre ikke-fatale hjerneslag og/eller hjerteinfarkter og/eller dødsfall, uten å føre til flere alvorlige ekstrakranielle blødninger.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

For de fleste sammenligningene er tilliten til effektestimatene sterk. For noen av sammenligningene er tilliten kun moderat, fordi effektestimatene er upresise.

Verdier og preferanser

Ingen betydelig variasjon forventet

For de fleste pasiente vil det være av største betydning å unngå endepunktene som er vurdert.

Ressursbruk og andre hensyn

Ingen vesentlige problemer med anbefalt alternativ

Kostnad-/nytte-forholdet er ganske sikkert fordelaktig. Riktignok er effekten moderat, men behandlingen kan tilbys de fleste pasienter og er billig, og vil derfor gi store helsegevinster i befolkningen, for en lav kostnad.

Begrunnelse

Anbefalingene er sterke fordi bevisgrunnlaget er av høy kvalitet, med presise (eller forholdsvis presise) estimater på effekter som de fleste pasienter oppfatter som viktige/avgjørende.

Cilostasol og triflusal brukes ikke i Norge for denne indikasjonen, og er derfor tatt ut av anbefalingsteksten.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Sekundærprevensjon ved ikke-kardioembolisk iskemis hjerneslag eller TIA
Intervensjon: Antikoagulantia
Komparator: Platehemmer

Sammendrag

Bibliografi: Algra A, De Schryver ELLM, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing further vascular events after transient ischaemic attack or minor stroke of presumed arterial origin. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2006;(3):CD001342.
Alle studiene brukte ASA.
INR-mål 2-3 i to studier (WASID, ESPRIT), 1.4-2.8 i en studie (WARSS), 3-4.5 i en studie (SPIRIT).

Utgangsrisiko for alle utfall: Risikoen for alle utfall under behandling med platehemmer er basert på data fra ASA-gruppen i CAPRIE-studien.
Mortalitet: Det er moderat kvalitet på dokumentasjonen grunnet funn av heterogene = variable resultater på tvers av studiene (det statistiske målet I2 er på 62%).

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Platehemmer — Antikoagulantia	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (2 år)	Relativ risiko 1.36 (CI 95% 1.09 - 1.7) Basert på data fra 5,400 pasienter i 5 studier. Oppfølgingstid 0-5 år	**50** per 1000 — **68** per 1000 Forskjell: **18 flere** per 1000 (CI 95% 5 flere - 35 flere)	**Moderat** Heterogene estimater	
Slag (iskemisk og hemorragisk) (2 år)	Relativ risiko 1.03 (CI 95% 0.88 - 1.22) Basert på data fra 5,400 pasienter i 5 studier. Oppfølgingstid 0-5 år	**106** per 1000 — **109** per 1000 Forskjell: **3 flere** per 1000 (CI 95% 13 færre - 23 flere)	**Høy**	
Hjerteinfarkt (2 år)	Relativ risiko 0.91 (CI 95% 0.59 - 1.4) Basert på data fra 1,637	**13** per 1000 — **12** per 1000	**Moderat** Upresise estimater	

	pasienter i 2 studier. Oppfølgingstid 3-5 år	Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 5 færre - 5 flere)		
Større ekstrakraniell blødning (2 år)	Relativ risiko 3.6 (CI 95% 2.29 - 5.66) Basert på data fra 3,194 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 0-5 år	**10** per 1000 **36** per 1000 Forskjell: **26 flere** per 1000 (CI 95% 13 flere - 47 flere)	**Høy**	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[199] Algra A et al. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for Preventing further vascular events after transient ischemic attack or minor stroke of arterial origin Presumed. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2006; (3): CD001342.. Pubmed Tidsskrift

[200] CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in Patients at risk of ischemic events (CAPRIE). Lancet. 1996, 348 (9038) :1329-1339.. Pubmed

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Sekundær prevensjon etter TIA/slag
Intervensjon: ASA
Komparator: Ingen behandling

Sammendrag

Bibliography: Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al; Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet. 2009;373(9678):1849-1860.

Risiko uten behandling: Risikoen for alle utfall er basert på data fra ASA-gruppen i CAPRIE-studien, justert for effekten av ASA.
Slag: Insidensen av intrakraniell blødning var lav på rundt 0.1%

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen behandling	ASA	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**

Mortalitet (2 år)	Relativ risiko 0.91 (CI 95% 0.81 - 1) Basert på data fra 9,469 pasienter i 11 studier. Oppfølgingstid 1.5-6 år	**55** per 1000 **50** per 1000 Forskjell: **5 færre** per 1000 (CI 95% 10 færre - 0 færre)	**Høy**	
Slag (2 år)	Relativ risiko 0.81 (CI 95% 0.71 - 0.92) Basert på data fra 10.126 pasienter i 11 studier. Oppfølgingstid 1.5-6 år	**130** per 1000 **105** per 1000 Forskjell: **25 færre** per 1000 (CI 95% 10 færre - 38 færre)	**Høy**	
Hjerteinfarkt (2 år)	Relativ risiko 0.69 (CI 95% 0.6 - 0.8) Basert på data fra 10.126 pasienter i 11 studier. Oppfølgingstid 1.5-6 år	**18** per 1000 **12** per 1000 Forskjell: **6 færre** per 1000 (CI 95% 4 færre - 7 færre)	**Høy**	
Større ekstrakraniell blødning (2 år)	Relativ risiko 2.69 (CI 95% 1.25 - 5.76) Basert på data fra 10.126 pasienter i 11 studier. Oppfølgingstid 1.5-6 år	**4** per 1000 **11** per 1000 Forskjell: **7 flere** per 1000 (CI 95% 1 flere - 19 flere)	**Høy**	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[198] Baigent C et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet. 2009 May 30;373(9678):1849-60. . Pubmed Tidsskrift

[200] CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in Patients at risk of ischemic events (CAPRIE). Lancet. 1996, 348 (9038) :1329-1339.. Pubmed

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Sekundær prevensjon etter TIA/slag
Intervensjon: Klopidogrel
Komparator: ASA

Sammendrag

Bibliografi: CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet. 1996;348(9038):1329-1339.

Risiko med ASA: Risikoestimatet er basert på data fra ASA-gruppen i CAPRIE-studien, justert for en 2-års tidsramme.
Slag: 96.8% av alle slag var iskemiske. Insidensen av intrakraniell blødning var lav i ASA-gruppen på 0.4%. Den relative risikoen med klopidogrel var på 0.79 (95% KI 0.49-1.27).

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** ASA Klopidogrel	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (2 år)	Relativ risiko 0.98 (CI 95% 0.89 - 1.1) Basert på data fra 19.185 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.9 år	**50** per 1000 **49** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 6 færre - 5 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Slag (2 år)	Relativ risiko 0.91 (CI 95% 0.78 - 1.07) Basert på data fra 6.431 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.9 år	**106** per 1000 **96** per 1000 Forskjell: **10 færre** per 1000 (CI 95% 23 færre - 7 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Hjerteinfarkt (2 år)	Relativ risiko 0.83 (CI 95% 0.7 - 0.99) Basert på data fra 19.185 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.9 år	**13** per 1000 **11** per 1000 Forskjell: **2 færre** per 1000 (CI 95% 0 færre - 4 færre)	**Høy**	
Større ekstrakraniell blødning (2 år)	Relativ risiko 0.94 (CI 95% 0.72 - 1.23) Basert på data fra 19.185 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.9 år	**10** per 1000 **9** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 3 færre - 2 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[200] CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in Patients at risk of ischemic events (CAPRIE). Lancet. 1996, 348 (9038) :1329-1339.. Pubmed

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Sekundær prevensjon etter TIA/slag
Intervensjon: ASA + dipyridamol
Komparator: ASA

Sammendrag

Bibliografi: Verro P, Gorelick et al. Aspirin plus dipyridamol versus asprin for prevention of vascular events after stroke or TIA: a meta-analysis. Stroke 2008;39(4):1358-1363.
de Schryver EL, Algra A, van Gijn J. Dipyridamole for preventing stroke and other vascular events in patients with vascular disease. Cochrane Database Syst Rev. 2007;(3):CD001820.
ESPS-2 (1997) and ESPRIT (2006).

Risiko med ASA: Risikoestimatet er basert på data fra ASA-gruppen i CAPRIE-studien og justert for et 2-års tidsperspektiv.
Slag: Det var en lav insidens av intrakraniell blødning på rundt 0.1%. Den relative risikoen med dobbel platehemming er 1.67 (95% KI 0.97-2.9).
Blødning: Risikoestimatet for større blødning er basert på en Cochrane-oversikt (2008), som inkluderte totalt ni studier (tre av studiene var ikke på en slagpopulasjon): AICLA (1983), Caneschi (1985), Chairangsarit (2005), ESPRIT (2006), ESPS-2 (1997), Hess (1985), Libretti (1986), Schoop-I (1983), Sreedhara (1994).

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** ASA — ASA + dipyridamol	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (2 år)	Relativ risiko 0.97 (CI 95% 0.83 - 1.13) Basert på data fra 6,038 pasienter i 2 studier. Oppfølgingstid 2-5 år	**50** per 1000 — **49** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 9 færre - 6 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Slag (2 år)	Relativ risiko 0.77 (CI 95% 0.67 - 0.89) Basert på data fra 7,659 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 2.6 år	**106** per 1000 — **82** per 1000 Forskjell: **24 færre** per 1000 (CI 95% 12 færre - 35 færre)	**Høy**	

Hjerteinfarkt (2 år)	Relativ risiko 0.79 (CI 95% 0.59 - 1.06) Basert på data fra 6,038 pasienter i 2 studier. Oppfølgingstid 2-5 år	**13** per 1000 **10** per 1000 Forskjell: **3 færre** per 1000 (CI 95% 5 færre - 1 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større ekstrakraniell blødning (2 år)	Relativ risiko 1.08 (CI 95% 0.75 - 1.54) Basert på data fra 6,981 pasienter i 9 studier. Oppfølgingstid 0.5-5 år	**10** per 1000 **11** per 1000 Forskjell: **1 flere** per 1000 (CI 95% 2 færre - 5 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[201] Verro P et al. Aspirin plus dipyridamole versus asprin for prevention of vascular events after stroke or TIA: a meta-analysis. Stroke 2008, 39 (4) :1358-1363.. Pubmed Tidsskrift

[202] de Schryver EL et al. Dipyridamole for Preventing stroke and other vascular events in Patients with vascular disease. Cochrane Database Syst Rev. 2007; (3): CD001820.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Sekundær prevensjon etter TIA/slag
Intervensjon: ASA + dipyridamol
Komparator: Klopidogrel

Sammendrag

Bibliografi: Sacco RL, Diener H-C, Yusuf S, et al; PRoFESS Study Group. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. N Engl J Med. 2008;359(12):1238-1251.

Risiko i kontrollgruppen: Risikoestimter for alle utfall med klopidogrel er basert på data fra CAPRIE-studien.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Klopidogrel	ASA + dipyridamol	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**

Mortalitet (2 år)	Relativ risiko 0.97 (CI 95% 0.87 - 1.07) Basert på data fra 20.332 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2.5 år	**49** per 1000 **48** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 6 færre - 3 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Slag (2 år)	Relativ risiko 0.97 (CI 95% 0.88 - 1.09) Basert på data fra 20.332 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2.5 år	**97** per 1000 **94** per 1000 Forskjell: **3 færre** per 1000 (CI 95% 11 færre - 6 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Hjerteinfarkt (2 år)	Relativ risiko 0.9 (CI 95% 0.73 - 1.1) Basert på data fra 20.332 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2.5 år	**10** per 1000 **9** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 3 færre - 1 flere)	**Høy**	
Større ekstrakraniell blødning (2 år)	Relativ risiko 1.04 (CI 95% 0.88 - 1.22) Basert på data fra 20.332 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2.5 år	**10** per 1000 **10** per 1000 (CI 95% 1 færre - 2 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[203] Sacco RL et al; PRoFESS Study Group. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. N Engl J Med. 2008: 359 (12) :1238-1251.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Sekundær prevensjon etter TIA/slag
Intervensjon: ASA + klopidogrel
Komparator: Klopidogrel

Sammendrag

Bibliografi: Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al (2004). Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 364(9431):331-337.

Risiko i kontrollgruppen: Risikoestimatet for alle utfall med klopidogrel er basert på data fra CAPRIE-studien.
Slag, hjerteinfarkt og blødning: Den relative effekten av dobbel platehemming er basert på upublisert materiale fra MATCH-studien.
Intrakraniell blødning: Det var totalt 27 tilfeller av intrakraniell blødning hos gruppen som fikk klopidogrel + ASA mot 15 i gruppen som kun fikk klopidogrel.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Klopidogrel ASA + klopidogrel	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (2 år)	Relativ risiko 1 (CI 95% 0.83 - 1.21) Basert på data fra 7,599 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 18 mnd	**49** per 1000 **49** per 1000 Forskjell: **0 færre** per 1000 (CI 95% 8 færre - 10 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Slag (2 år)	Relativ risiko 0.95 (CI 95% 0.82 - 1.1) Basert på data fra 7,599 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 18 mnd	**97** per 1000 **92** per 1000 Forskjell: **5 færre** per 1000 (CI 95% 17 færre - 10 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Hjerteinfarkt (2 år)	Relativ risiko 0.98 (CI 95% 0.68 - 1.41) Basert på data fra 7,599 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 18 mnd	**10** per 1000 **10** per 1000 Forskjell: **0 færre** per 1000 (CI 95% 3 færre - 4 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større ekstrakraniell blødning (2 år)	Relativ risiko 2.55 (CI 95% 1.88 - 3.46) Basert på data fra 7,540 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 18 mnd	**10** per 1000 **25** per 1000 Forskjell: **15 flere** per 1000 (CI 95% 9 flere - 25 flere)	**Høy**	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[200] CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in Patients at risk of ischemic events (CAPRIE). Lancet. 1996, 348 (9038) :1329-1339.. Pubmed

[204] Diener HC et al (2004). Aspirin and clopidogrel Compared with clopidogrel alone after recent ischemic stroke or transient ischemic attack in high-risk Patients (MATCH): randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 364 (9431) :331-337.. Pubmed

Klopidogrel eller acetylsalisylsyre/langsomt frisettende dipyridamol vs. acetylsalisylsyre

Svak Anbefaling

Blant de anbefalte platehemmende midlene foreslår vi klopidogrel eller acetylsalisylsyre/langsomt frisettende dipyridamol fremfor acetylsalisylsyre.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Man kan sammenfatningsvis si at de anbefalte behandlingene fører til færre ikke-fatale hjerneslag. Man ser ingen sikker effekt på risikoen for dødsfall, ikke-fatale hjerteinfarkter eller alvorlige ekstrakranielle blødninger.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

For noen av sammenligningene er tilliten til effektestimatene kun moderat, fordi effektestimatene er upresise.

Verdier og preferanser

Ingen betydelig variasjon forventet

For de fleste pasienter vil det være av største betydning å unngå hjerneslag.

Ressursbruk og andre hensyn

Vesentlige problemer, eller potensielle problemer, men ikke undersøkt

Kostnad-/nytte-forholdet er usikkert. Effektene av de anbefalte behandlingene er moderate, men behandlingen er mer kostbar enn behandling med acetylsalisylsyre alene.

Begrunnelse

Anbefalingene er svake fordi effektene er små og effektestimatene er upresise.

Til informasjon: Anbefalingen tar ikke stilling til om man bør velge klopidogrel eller kombinasjonen acetylsalisylsyre/langsomt frisettende dipyridamol.

Nasjonale forhold: Cilostasol brukes ikke i Norge for denne indikasjonen, og er derfor tatt ut av anbefalingsteksten.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Sekundær prevensjon etter TIA/slag
Intervensjon: Klopidogrel
Komparator: ASA

Sammendrag

Bibliografi: CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet. 1996;348(9038):1329-1339.

Risiko med ASA: Risikoestimatet er basert på data fra ASA-gruppen i CAPRIE-studien, justert for en 2-års tidsramme.
Slag: 96.8% av alle slag var iskemiske. Insidensen av intrakraniell blødning var lav i ASA-gruppen på 0.4%. Den relative risikoen med klopidogrel var på 0.79 (95% KI 0.49-1.27).

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** ASA — Klopidogrel	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (2 år)	Relativ risiko 0.98 (CI 95% 0.89 - 1.1) Basert på data fra 19.185 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.9 år	**50** per 1000 — **49** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 6 færre - 5 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Slag (2 år)	Relativ risiko 0.91 (CI 95% 0.78 - 1.07) Basert på data fra 6.431 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.9 år	**106** per 1000 — **96** per 1000 Forskjell: **10 færre** per 1000 (CI 95% 23 færre - 7 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Hjerteinfarkt (2 år)	Relativ risiko 0.83 (CI 95% 0.7 - 0.99) Basert på data fra 19.185 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.9 år	**13** per 1000 — **11** per 1000 Forskjell: **2 færre** per 1000 (CI 95% 0 færre - 4 færre)	**Høy**	
Større ekstrakraniell blødning (2 år)	Relativ risiko 0.94 (CI 95% 0.72 - 1.23) Basert på data fra 19.185 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.9 år	**10** per 1000 — **9** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 3 færre - 2 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[200] CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in Patients at risk of ischemic events (CAPRIE). Lancet. 1996, 348 (9038) :1329-1339.. Pubmed

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Sekundær prevensjon etter TIA/slag
Intervensjon: ASA + dipyridamol
Komparator: ASA

Sammendrag

Bibliografi: Verro P, Gorelick et al. Aspirin plus dipyridamol versus asprin for prevention of vascular events after stroke or TIA: a meta-analysis. Stroke 2008;39(4):1358-1363.
de Schryver EL, Algra A, van Gijn J. Dipyridamole for preventing stroke and other vascular events in patients with vascular disease. Cochrane Database Syst Rev. 2007;(3):CD001820.
ESPS-2 (1997) and ESPRIT (2006).

Risiko med ASA: Risikoestimatet er basert på data fra ASA-gruppen i CAPRIE-studien og justert for et 2-års tidsperspektiv.
Slag: Det var en lav insidens av intrakraniell blødning på rundt 0.1%. Den relative risikoen med dobbel platehemming er 1.67 (95% KI 0.97-2.9).
Blødning: Risikoestimatet for større blødning er basert på en Cochrane-oversikt (2008), som inkluderte totalt ni studier (tre av studiene var ikke på en slagpopulasjon): AICLA (1983), Caneschi (1985), Chairangsarit (2005), ESPRIT (2006), ESPS-2 (1997), Hess (1985), Libretti (1986), Schoop-I (1983), Sreedhara (1994).

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** ASA	 ASA + dipyridamol	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (2 år)	Relativ risiko 0.97 (CI 95% 0.83 - 1.13) Basert på data fra 6,038 pasienter i 2 studier. Oppfølgingstid 2-5 år	**50** per 1000	**49** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 9 færre - 6 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Slag (2 år)	Relativ risiko 0.77 (CI 95% 0.67 - 0.89) Basert på data fra 7,659	**106**	**82**	**Høy**	

	pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 2.6 år	per 1000 per 1000 Forskjell: **24 færre** per 1000 (CI 95% 12 færre - 35 færre)		
Hjerteinfarkt (2 år)	Relativ risiko 0.79 (CI 95% 0.59 - 1.06) Basert på data fra 6,038 pasienter i 2 studier. Oppfølgingstid 2-5 år	**13** per 1000 **10** per 1000 Forskjell: **3 færre** per 1000 (CI 95% 5 færre - 1 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større ekstrakraniell blødning (2 år)	Relativ risiko 1.08 (CI 95% 0.75 - 1.54) Basert på data fra 6,981 pasienter i 9 studier. Oppfølgingstid 0.5-5 år	**10** per 1000 **11** per 1000 Forskjell: **1 flere** per 1000 (CI 95% 2 færre - 5 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[201] Verro P et al. Aspirin plus dipyridamole versus asprin for prevention of vascular events after stroke or TIA: a meta-analysis. Stroke 2008, 39 (4) :1358-1363.. Pubmed Tidsskrift

[202] de Schryver EL et al. Dipyridamole for Preventing stroke and other vascular events in Patients with vascular disease. Cochrane Database Syst Rev. 2007; (3): CD001820.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Sekundær prevensjon etter TIA/slag
Intervensjon: ASA + dipyridamol
Komparator: Klopidogrel

Sammendrag

Bibliografi: Sacco RL, Diener H-C, Yusuf S, et al; PRoFESS Study Group. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. N Engl J Med. 2008;359(12):1238-1251.

Risiko i kontrollgruppen: Risikoestimter for alle utfall med klopidogrel er basert på data fra CAPRIE-studien.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Klopidogrel ASA + dipyridamol	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (2 år)	Relativ risiko 0.97 (CI 95% 0.87 - 1.07) Basert på data fra 20.332 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2.5 år	**49** per 1000 **48** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 6 færre - 3 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Slag (2 år)	Relativ risiko 0.97 (CI 95% 0.88 - 1.09) Basert på data fra 20.332 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2.5 år	**97** per 1000 **94** per 1000 Forskjell: **3 færre** per 1000 (CI 95% 11 færre - 6 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Hjerteinfarkt (2 år)	Relativ risiko 0.9 (CI 95% 0.73 - 1.1) Basert på data fra 20.332 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2.5 år	**10** per 1000 **9** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 3 færre - 1 flere)	**Høy**	
Større ekstrakraniell blødning (2 år)	Relativ risiko 1.04 (CI 95% 0.88 - 1.22) Basert på data fra 20.332 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2.5 år	**10** per 1000 **10** per 1000 (CI 95% 1 færre - 2 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[203] Sacco RL et al; PRoFESS Study Group. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. N Engl J Med. 2008: 359 (12) :1238-1251.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Sekundær prevensjon etter TIA/slag
Intervensjon: ASA + klopidogrel
Komparator: Klopidogrel

Sammendrag

Bibliografi: Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al (2004). Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 364(9431):331-337.

Risiko i kontrollgruppen: Risikoestimatet for alle utfall med klopidogrel er basert på data fra CAPRIE-studien.
Slag, hjerteinfarkt og blødning: Den relative effekten av dobbel platehemming er basert på upublisert materiale fra MATCH-studien.
Intrakraniell blødning: Det var totalt 27 tilfeller av intrakraniell blødning hos gruppen som fikk klopidogrel + ASA mot 15 i gruppen som kun fikk klopidogrel.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Klopidogrel ASA + klopidogrel	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (2 år)	Relativ risiko 1 (CI 95% 0.83 - 1.21) Basert på data fra 7,599 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 18 mnd	**49** per 1000 **49** per 1000 Forskjell: **0 færre** per 1000 (CI 95% 8 færre - 10 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Slag (2 år)	Relativ risiko 0.95 (CI 95% 0.82 - 1.1) Basert på data fra 7,599 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 18 mnd	**97** per 1000 **92** per 1000 Forskjell: **5 færre** per 1000 (CI 95% 17 færre - 10 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Hjerteinfarkt (2 år)	Relativ risiko 0.98 (CI 95% 0.68 - 1.41) Basert på data fra 7,599 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 18 mnd	**10** per 1000 **10** per 1000 Forskjell: **0 færre** per 1000 (CI 95% 3 færre - 4 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større ekstrakraniell blødning (2 år)	Relativ risiko 2.55 (CI 95% 1.88 - 3.46) Basert på data fra 7,540 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 18 mnd	**10** per 1000 **25** per 1000 Forskjell: **15 flere** per 1000 (CI 95% 9 flere - 25 flere)	**Høy**	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[200] CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in Patients at risk of ischemic events (CAPRIE). Lancet. 1996, 348 (9038) :1329-1339.. Pubmed

[204] Diener HC et al (2004). Aspirin and clopidogrel Compared with clopidogrel alone after recent ischemic stroke or transient ischemic attack in high-risk Patients (MATCH): randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 364 (9431) :331-337.. Pubmed

Peroral antikoagulasjonsbehandling ved atrieflimmer

Sterk Anbefaling

Hos pasienter med tidligere hjerneinfarkt eller TIA og atrieflimmer (inklusive paroksysmal atrieflimmer) anbefaler vi peroral antikoagulasjonsbehandling fremfor ingen antitrombotisk behandling, acetylsalisylsyre, eller kombinasjonsbehandling med acetylsalisylsyre og klopidogrel.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Man kan sammenfatningsvis si at den anbefalte behandlingen, i forhold til platehemmende behandling, fører til færre ikke-fatale hjerneslag. I forhold til ingen behandling fører den også til færre dødsfall. Den anbefalte behandling fører også til flere alvorlige ekstrakranielle blødninger.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

For noen av sammenligningene er tilliten til effektestimatene kun moderat, fordi effektestimatene er forskjellige (inkonsistens) eller er upresise.

Verdier og preferanser

Ingen betydelig variasjon forventet

Vi tror at de fleste pasienter vil velge en behandling som fører til redusert risiko for hjerneslag, selv om den fører til økt risiko for ekstrakranielle blødninger.

Ressursbruk og andre hensyn

Ingen vesentlige problemer med anbefalt alternativ

Antikoagulasjonsbehandling har stor effekt på viktige effektparametre. Selv om behandlingen i visse tilfeller kan være mer ressurskrevende (på grunn av behov for monitorering) vil den derfor være kostnadseffektiv.

Begrunnelse

Anbefalingen er sterk fordi behandlingseffekten er betydelig og effektestimatene er pålitelige (eller forholdsvis pålitelige).

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Atrieflimmer og høy risiko for slag: CHA2DS2-VASc 2 eller høyere
Intervensjon: Warfarin
Komparator: Ingen behandling

Sammendrag

Bibliografi: Upublisert meta-analyse av AFASAK = Atrial Fibrillation Aspirin and Anticoagulation; BAATAF = Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation; CAFA = Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation; EAFT = European Atrial Fibrillation Trial; SPAF = Stroke Prevention in Atrial Fibrillation; SPINAF = Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation.
Resultater fra meta-analysen: 108 slag i kontrollarmen; 98% iskemiske, 2% hemorragiske.
36 slag i intervensjonsarmen; 94% iskemiske, 6% hemorragiske.

Jonas Bjerring Olesen, Gregory Y H Lip, Morten Lock Hansen et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. BMJ 2011;342:d124.

Leif Friberg, Marten Rosenqvis and Gregory Y.H. Lip. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. European Heart Journal (2012) 33, 1500–1510.

Adam SS, et al. Comparative Effectiveness of Warfarin and New Oral Anticoagulants for the Management of Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism. A Systematic Review. Annals of Internal Medicine, Online first August 28 2012.

H Ellekjær R Selmer. Hjerneslag – like mange rammes, men prognosen er bedre. Tidsskriftet 2007;127:740-3

Da denne retningslinjen har valgt å avvike fra den originale retningslinjen (AT9) i valg av risikoskår, med bytte fra CHADS2 til CHA2DS2-VASc, er estimater på utgangsrisiko (risiko uten antikoagulasjon) revidert.

Mortalitet: Utgangsrisiko for de med lav-moderat risko (CHA2DS2-VASc 0-1) er basert på gjennomsnittlig mortalitet for en 65 år gammel mann der data er hentet fra Statistisk Sentralbyrå, dette i mangel på pålitelige mortalitetsdata stratifisert etter CHA2DS2-VASc-skåren. Risikostratifiserte mortalitetsdata err til dels blitt publisert i store registerstudier fra Danmark (Olesen et al BMJ 2011) og Sverige (Friberg et al. European Heart Journal (2012) 33, 1500–1510), men disse overestimerer sannsynligvis mortalitetsrisikoen hos de med lavest slagrisiko da studiepopulasjonen utelukkende er innlagte pasienter med sannsynligvis høyere grad av komorbiditet enn pasienter håndtert i allmennpraksis.
Utgangsrisiko for de med høy risiko (CHA2DS2-VASc 2 eller høyere) er beregnet basert på data for warfaringruppen i en meta-analyse (Adam et al, Ann Int Med 2012) av studier på nye perorale antikoagulantia vs warfarin. I de tre inkluderte studiene på atrieflimmer var mortalitetsraten 6.3% (oppfølging opptil 2 år). Risikoen for død per år er beregnet ved å applisere RR 0.72 for å justere for effekt av warfarin. De inkluderte pasientene hadde generelt høyere risikoskår enn CHA2DS2-VASc 2.

Ikke-fatale slag: Utgangsrisiko i henhold til CHA2DS2-VASc er basert på en svensk registerstudie (Friberg et al) som rapporterte fatale og ikke-fatale slag sammen. Risikoestimatet gitt i Friberg et al er derfor justert for fatale slag (trukket fra 11% fatale slag. Ellekjær et al.). Registerstudien underestimerer sannsynligvis risiko hos pasienter med lavere skår, slik at for pasienter med CHA2DS2-VASc 1 er utgangsrisiko basert på insidensdata hos ASA-gruppen i to studier (AVERROES + ACTIVE).

Større blødning: Risikoen for større blødning er basert på en større systematisk oversikt med 40 observasjonsstudier av pasienter med atrieflimmer behandlet med peroral antikoagulasjon (Luciane Lopez et al). Antall rapporterte blødninger varierte betydelig mellom studiene, fra 0.40 til 7.53 per 100 pasientår (median 2.05 (1.56-3.90)). Gjennomsnittlig antall blødninger i meta-analysen var 2.53 per 100 pasientår og utgangsrisiko for blødning er deretter justert for effekt av antikoagulasjon. To større registerstudier fra Danmark (Olesen et al. Bleeding risk in "real world" patients with atrial fibrillation: comparison of two established bleeding prediction schemes in a nationwide cohort. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 9: 1460–1467) og Sverige viser høyere blødningsestimater. Registerstudiene overestimerer sannsynligvis blødningsrisikoen noe da de kun inkluderer innlagte pasienter. Risikofaktorer som gir økt blødningsrisiko bør bli tatt høyde for ved å bruke eksempelvis HAS-BLED skåren ved vurdering av den individuelle pasient. Risikoestimatet gitt i tabellen representerer en pasient med lav blødningsrisiko.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen behandling — Warfarin	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 0.72 (CI 95% 0.55 - 0.94) Basert på data fra 2,854 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 1.7 år	**42** per 1000 — **30** per 1000 Forskjell: **12 færre** per 1000 (CI 95% 19 færre - 3 færre)	**Høy**	
Slag (1 år)	Relativ risiko 0.34 (CI 95% 0.23 - 0.49) Basert på data fra 2,854 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 1.7 år	**51** per 1000 — **17** per 1000 Forskjell: **34 færre** per 1000 (CI 95% 39 færre - 26 færre)	**Høy**	
Større blødning (1 år)	Relativ risiko 2.58 (CI 95% 1.12 - 5.97) Basert på data fra 2,854 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 1.7 år	**10** per 1000 — **25** per 1000 Forskjell: **15 flere** per 1000 (CI 95% 1 færre - 50 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[67] Upublisert meta-analyse av AFASAK, BAATAF, CAFA, EAFT, SPAF, SPINAF.

[68] Jonas Bjerring Olesen, Gregory Y H Lip, Morten Lock Hansen et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. BMJ 2011;342:d124.. Pubmed Tidsskrift

[69] Leif Friberg et al Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. European Heart Journal (2012) 33, 1500–1510.. Pubmed Tidsskrift

[70] Adam SS, et al. Comparative Effectiveness of Warfarin and New Oral Anticoagulants for the Management of Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism. A Systematic Review. Annals of Internal Medicine, Online first August 28 2012.. Pubmed Tidsskrift

[71] H Ellekjær R Selmer. Hjerneslag – like mange rammes, men prognosen er bedre. Tidsskriftet 2007;127:740-3. Pubmed

[80] Lopes et al. Bleeding risk in Atrial Fibrillation Patients taking Vitamin K Antagonists: Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Pharmacol Ther. 2013 Sep;94(3):367-75. Pubmed Tidsskrift

[81] Olesen et al. Bleeding risk in "real world" patients with atrial fibrillation: comparison of two established bleeding prediction schemes in a nationwide cohort. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 9: 1460–1467. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Atrieflimmer og høy risiko for slag: CHA2DS2-VASc 2 eller høyere
Intervensjon: Nye perorale antikoagulantia
Komparator: Warfarin

Sammendrag

Bibliografi: Adam SS, et al. Comparative Effectiveness of Warfarin and New Oral Anticoagulants for the Management of Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism. A Systematic Review. Annals of Internal Medicine, Online first August 28 2012

Risiko for alle utfall med warfarin: Videreført fra evidensprofilen "warfarin vs ingen behandling". Se sammendrag til denne tabellen for bakgrunnsopplysninger.

Kvalitet på dokumentasjonen: Nedgradert pga upresise estimater for slag og blødninger.

Blødning: Risikoen for gastrointestinal blødning er økt ved behandling med NOAC, men det er observert betydelig variasjon i resultatene på tvers av studiene (=heterogenitet, I2 75%).
Intrakraniell blødning: Det er lavere risiko for hjerneblødning med NOAC (RR 0.48 KI 0.36 - 0.62), med en årlig absolutt risikoreduksjon på 2 færre blødninger per 1000 pasienter behandlet.
Seponering av behandling: Sjansen for seponering av warfarin er basert på insidenstall fra meta-analysen av Adam et al.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Warfarin	 Nye perorale antikoagulantia	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 0.88 (CI 95% 0.82 - 0.96) Basert på data fra 44.442 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 2 år	**30** per 1000	**26** per 1000 Forskjell: **4 færre** per 1000 (CI 95% 5 færre - 1 færre)	**Høy**	
Slag (1 år)	Relativ risiko 0.89 (CI 95% 0.78 - 1.02) Basert på data fra 44.442 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 2 år	**17** per 1000	**15** per 1000 Forskjell: **2 færre** per 1000 (CI 95% 4 færre - 0 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning (1 år) 1 år	Relativ risiko 0.8 (CI 95% 0.63 - 1.01) Basert på data fra 44.442 pasienter i 3 studier. (Randomisert kontrollert) Oppfølgingstid 2 år	**25** per 1000	**20** per 1000 Forskjell: **5 færre** per 1000 (CI 95% 9 færre - 0 flere)	**Moderat** Heterogene og upresise estimater	

Seponering grunnet bivirkninger	Relativ risiko 1.23 (CI 95% 1.05 - 1.44) Basert på data fra 55.269 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 2 år	**31** per 1000 **39** per 1000 Forskjell: **8 flere** per 1000 (CI 95% 2 flere - 14 flere)	**Lav** Indirekte data og upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Større blødning (1 år)	**Resultater/ effekt av intervensjonen er funnet i Utgangsrisiko/ komparator estimat er funnet i** Kontrollarm i referanse brukt for intervensjonen	**Risk of bias: Ingen betydelig** **Heterogenitet (inconsistency): Ingen betydelig** **Upresise estimater (imprecision): Alvorlig/betydelig** En spredning fra 9 færre til 0 færre er for upresist. Ytterpunktene vil ha betydning for vurderingen av balansen mellom fordeler og ulemper. ;

Referanser

[70] Adam SS, et al. Comparative Effectiveness of Warfarin and New Oral Anticoagulants for the Management of Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism. A Systematic Review. Annals of Internal Medicine, Online first August 28 2012..
Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Atrieflimmer og høy risiko for slag: CHA2DS2-VASc 2 eller høyere
Intervensjon: ASA
Komparator: Ingen behandling

Sammendrag

Bibliografi: upublisert meta-analyse; (AFASAK I, SPAF I, EAFT, ESPS-2, UK-TIA, LASAF, JAST, SAFT).
ESPS = European Stroke Prevention Study; JAST = Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial; LASAF = Low-dose Aspirin, Stroke, Atrial Fibrillation; SAFT = Swedish Atrial Fibrillation Trial; UK-TIA = United Kingdom Transient Ischaemic Attack Aspirin Trial.
Antithrombotic Trialists' Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ. 2002;324(7329):71-86.

Slag: Ved å begrense meta-analysen til kun RCTer som vurderte ASA alene mot ingen behandling (dvs ekskludere SAFT og dipyridamolgruppen i ESPS2) blir den relative effekten av ASA 0.81 (95% KI 0.66-1.01). Det er på grunn av dette noe upresise estimatet kun moderat kvalitet på dokumentasjonen.
Av totalt 197 ikke-fatale slag hos pasienter uten behandling var 98% iskemiske og 2% hemorragiske.
Av totalt 174 slag hos pasienter på platehemmende behandling var det lik fordeling mellom iskemiske og hemorragiske slag.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen behandling ASA	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 0.89 (CI 95% 0.75 - 1.05) Basert på data fra 4,398 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 2.1 år	**42** per 1000 **37** per 1000 Forskjell: **5 færre** per 1000 (CI 95% 11 færre - 2 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Slag (1 år)	Relativ risiko 0.79 (CI 95% 0.65 - 0.96) Basert på data fra 4,772 pasienter i 8 studier. Oppfølgingstid 2.1 år	**51** per 1000 **40** per 1000 Forskjell: **11 færre** per 1000 (CI 95% 18 færre - 2 færre)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning (1 år)	Relativ risiko 1.6 (CI 95% 1.4 - 1.8) Oppfølgingstid 94.326 60) 2.1 år	**10** per 1000 **16** per 1000 Forskjell: **6 flere** per 1000 (CI 95% 4 flere - 8 flere)	**Høy**	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[72] Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ. 2002;324(7329):71-86. Pubmed Tidsskrift

[79] Upublisert metaanalyse; (AFASAK I, SPAF I, EAFT, ESPS-2, UK-TIA, LASAF, JAST, SAFT).

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Atrieflimmer og høy risiko for slag: CHA2DS2-VASc 2 eller høyere
Intervensjon: Warfarin
Komparator: ASA

Sammendrag

Bibliografi: Upublisert meta-analyse; (AFASAK I, AFASAK II, Vemmos et al69, BAFTA, EAFT, NASPEAF, PATAF, SIFA, SPAF II, SPAF III, WASPO).
ASA = acetylsalicyclic acid; BAFTA = Birmingham Atrial Fibrillation of the Aged; NASPEAF = National Study for Prevention of Embolism in Atrial Fibrillation; PATAF = Primary Prevention of Arterial Thromboembolism in Nonrheumatic AF in Primary Care Trial; SIFA = Studio Italiano Fibrillazione Artiale; WASPO = Warfarin vs Aspirin for Stroke Prevention in Octogenarians With AF.

Utgangsrisiko med ASA: Risikoestimatene for alle utfall er basert på estimater beskrevet i evidensprofilen "warfarin vs ingen behandling", justert for den relative effekten av ASA.
Slag: Av 209 ikke-fatale slag i ASA-gruppen var 97% iskemiske og 3% hemorragiske. Av 97 slag i warfarin-gruppen var 85% iskemiske og 15% hemorragiske.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** ASA — Warfarin	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 0.97 (CI 95% 0.85 - 1.12) Basert på data fra 5,855 pasienter i 10 studier. Oppfølgingstid 1.8 år	**37** per 1000 — **36** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 6 færre - 4 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Slag (1 år)	Relativ risiko 0.48 (CI 95% 0.33 - 0.7) Basert på data fra 6,526 pasienter i 11 studier. Oppfølgingstid 1.8 år	**40** per 1000 — **19** per 1000 Forskjell: **21 færre** per 1000 (CI 95% 27 færre - 12 færre)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning (1 år)	Relativ risiko 1.42 (CI 95% 0.89 - 2.29) Basert på data fra 6,526 pasienter i 11 studier. Oppfølgingstid 1.8 år	**16** per 1000 — **23** per 1000 Forskjell: **7 flere** per 1000 (CI 95% 2 flere - 21 flere)	**Høy**	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[73] Upublisert meta-analyse; (AFASAK I, AFASAK II, Vemmos et al69, BAFTA, EAFT, NASPEAF, PATAF, SIFA, SPAF II, SPAF III, WASPO).

Nye perorale antikoagulasjonsmidler vs. vitamin K-antagonister ved atrieflimmer

Svak Anbefaling

Hos pasienter med tidligere hjerneinfarkt eller TIA og atrieflimmer (inklusive paroksysmal atrieflimmer) foreslår vi peroral antikoagulasjonsbehandling med dabigatran, rivaroksaban eller apixaban fremfor behandling med warfarin i tilpassede doser (målområde 2.5 +/-0.5).

Merknad: Se også kapittel 9 "Atrieflimmer" for nærmere informasjon.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Behandlingseffektene er oppgitt i kapittelet om atrieflimmer.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Moderat stor tillit til alle viktige effektestimater, fordi estimatene er upresise og resultatene er heterogene.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

De fleste pasienter vil legge avgjørende vekt på de positive effektene av behandlingen. Mange pasienter vil også foretrekke denne behandlingen fordi den er enklere å gjennomføre (mindre monitorering). Det er tenkelig at andre pasienter vil foretrekke behandling med vitamin K-antagonist fordi den innebærer monitorering, og fordi det finnes antidot i tilfelle en blødning skulle oppstå.

Ressursbruk og andre hensyn

Vesentlige problemer, eller potensielle problemer, men ikke undersøkt

Kostnad-/nytteforholdet er usikkert, fordi helsegevinsten ikke er stor, og fordi det ikke er gjort nøyaktige beregninger av forskjellene i kostnader.

Begrunnelse

Anbefalingene tar ikke stilling til andre, nye antikoagulasjonsmidler.

Problemstilling/ PICO

Populasjon:	Atrieflimmer og høy risiko for slag: CHA2DS2-VASc 2 eller høyere
Intervensjon:	Warfarin
Komparator:	Ingen behandling

Sammendrag

Bibliografi: Upublisert meta-analyse av AFASAK = Atrial Fibrillation Aspirin and Anticoagulation; BAATAF = Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation; CAFA = Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation; EAFT = European Atrial Fibrillation Trial; SPAF = Stroke Prevention in Atrial Fibrillation; SPINAF = Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation.

Resultater fra meta-analysen: 108 slag i kontrollarmen; 98% iskemiske, 2% hemorragiske.
36 slag i intervensjonsarmen; 94% iskemiske, 6% hemorragiske.

Jonas Bjerring Olesen, Gregory Y H Lip, Morten Lock Hansen et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. BMJ 2011;342:d124.

Leif Friberg, Marten Rosenqvis and Gregory Y.H. Lip. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. European Heart Journal (2012) 33, 1500–1510.

Adam SS, et al. Comparative Effectiveness of Warfarin and New Oral Anticoagulants for the Management of Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism. A Systematic Review. Annals of Internal Medicine, Online first August 28 2012.

H Ellekjær R Selmer. Hjerneslag – like mange rammes, men prognosen er bedre. Tidsskriftet 2007;127:740-3

Da denne retningslinjen har valgt å avvike fra den originale retningslinjen (AT9) i valg av risikoskår, med bytte fra CHADS2 til CHA2DS2-VASc, er estimater på utgangsrisiko (risiko uten antikoagulasjon) revidert.

Mortalitet: Utgangsrisiko for de med lav-moderat risko (CHA2DS2-VASc 0-1) er basert på gjennomsnittlig mortalitet for en 65 år gammel mann der data er hentet fra Statistisk Sentralbyrå, dette i mangel på pålitelige mortalitetsdata stratifisert etter CHA2DS2-VASc-skåren. Risikostratifiserte mortalitetsdata err til dels blitt publisert i store registerstudier fra Danmark (Olesen et al BMJ 2011) og Sverige (Friberg et al. European Heart Journal (2012) 33, 1500–1510), men disse overestimerer sannsynligvis mortalitetsrisikoen hos de med lavest slagrisiko da studiepopulasjonen utelukkende er innlagte pasienter med sannsynligvis høyere grad av komorbiditet enn pasienter håndtert i allmennpraksis.
Utgangsrisiko for de med høy risiko (CHA2DS2-VASc 2 eller høyere) er beregnet basert på data for warfaringruppen i en meta-analyse (Adam et al, Ann Int Med 2012) av studier på nye perorale antikoagulantia vs warfarin. I de tre inkluderte studiene på atrieflimmer var mortalitetsraten 6.3% (oppfølging opptil 2 år). Risikoen for død per år er beregnet ved å applisere RR 0.72 for å justere for effekt av warfarin. De inkluderte pasientene hadde generelt høyere risikoskår enn CHA2DS2-VASc 2.

Ikke-fatale slag: Utgangsrisiko i henhold til CHA2DS2-VASc er basert på en svensk registerstudie (Friberg et al) som rapporterte fatale og ikke-fatale slag sammen. Risikoestimatet gitt i Friberg et al er derfor justert for fatale slag (trukket fra 11% fatale slag. Ellekjær et al.). Registerstudien underestimerer sannsynligvis risiko hos pasienter med lavere skår, slik at for pasienter med CHA2DS2-VASc 1 er utgangsrisiko basert på insidensdata hos ASA-gruppen i to studier (AVERROES + ACTIVE).

Større blødning: Risikoen for større blødning er basert på en større systematisk oversikt med 40 observasjonsstudier av pasienter med atrieflimmer behandlet med peroral antikoagulasjon (Luciane Lopez et al). Antall rapporterte blødninger varierte betydelig mellom studiene, fra 0.40 til 7.53 per 100 pasientår (median 2.05 (1.56-3.90)). Gjennomsnittlig antall blødninger i meta-analysen var 2.53 per 100 pasientår og utgangsrisiko for blødning er deretter justert for effekt av antikoagulasjon. To større registerstudier fra Danmark (Olesen et al. Bleeding risk in "real world" patients with atrial fibrillation: comparison of two established bleeding prediction schemes in a nationwide cohort. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 9: 1460–1467) og Sverige viser høyere blødningsestimater. Registerstudiene overestimerer sannsynligvis blødningsrisikoen noe da de kun inkluderer innlagte pasienter. Risikofaktorer som gir økt blødningsrisiko bør bli tatt høyde for ved å bruke eksempelvis HAS-BLED skåren ved vurdering av den individuelle pasient. Risikoestimatet gitt i tabellen representerer en pasient med lav blødningsrisiko.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen behandling	 Warfarin	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 0.72 (CI 95% 0.55 - 0.94) Basert på data fra 2,854	**42** per 1000	**30** per 1000	**Høy**	

	pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 1.7 år	Forskjell: **12 færre** per 1000 (CI 95% 19 færre - 3 færre)		
Slag (1 år)	Relativ risiko 0.34 (CI 95% 0.23 - 0.49) Basert på data fra 2,854 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 1.7 år	**51** per 1000 **17** per 1000 Forskjell: **34 færre** per 1000 (CI 95% 39 færre - 26 færre)	**Høy**	
Større blødning (1 år)	Relativ risiko 2.58 (CI 95% 1.12 - 5.97) Basert på data fra 2,854 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 1.7 år	**10** per 1000 **25** per 1000 Forskjell: **15 flere** per 1000 (CI 95% 1 færre - 50 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[67] Upublisert meta-analyse av AFASAK, BAATAF, CAFA, EAFT, SPAF, SPINAF.

[68] Jonas Bjerring Olesen, Gregory Y H Lip, Morten Lock Hansen et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. BMJ 2011;342:d124.. Pubmed Tidsskrift

[69] Leif Friberg et al Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. European Heart Journal (2012) 33, 1500–1510.. Pubmed Tidsskrift

[70] Adam SS, et al. Comparative Effectiveness of Warfarin and New Oral Anticoagulants for the Management of Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism. A Systematic Review. Annals of Internal Medicine, Online first August 28 2012.. Pubmed Tidsskrift

[71] H Ellekjær R Selmer. Hjerneslag – like mange rammes, men prognosen er bedre. Tidsskriftet 2007;127:740-3. Pubmed

[80] Lopes et al. Bleeding risk in Atrial Fibrillation Patients taking Vitamin K Antagonists: Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Pharmacol Ther. 2013 Sep;94(3):367-75. Pubmed Tidsskrift

[81] Olesen et al. Bleeding risk in "real world" patients with atrial fibrillation: comparison of two established bleeding prediction schemes in a nationwide cohort. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 9: 1460–1467. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Atrieflimmer og høy risiko for slag: CHA2DS2-VASc 2 eller høyere
Intervensjon: Nye perorale antikoagulantia
Komparator: Warfarin

Sammendrag

Bibliografi: Adam SS, et al. Comparative Effectiveness of Warfarin and New Oral Anticoagulants for the Management of Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism. A Systematic Review. Annals of Internal Medicine, Online first August 28 2012

Risiko for alle utfall med warfarin: Videreført fra evidensprofilen "warfarin vs ingen behandling". Se sammendrag til denne tabellen for bakgrunnsopplysninger.

Kvalitet på dokumentasjonen: Nedgradert pga upresise estimater for slag og blødninger.

Blødning: Risikoen for gastrointestinal blødning er økt ved behandling med NOAC, men det er observert betydelig variasjon i resultatene på tvers av studiene (=heterogenitet, I2 75%).
Intrakraniell blødning: Det er lavere risiko for hjerneblødning med NOAC (RR 0.48 KI 0.36 - 0.62), med en årlig absolutt risikoreduksjon på 2 færre blødninger per 1000 pasienter behandlet.
Seponering av behandling: Sjansen for seponering av warfarin er basert på insidenstall fra meta-analysen av Adam et al.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Warfarin	 Nye perorale antikoagulantia	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 0.88 (CI 95% 0.82 - 0.96) Basert på data fra 44.442 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 2 år	**30** per 1000	**26** per 1000 Forskjell: **4 færre** per 1000 (CI 95% 5 færre - 1 færre)	**Høy**	
Slag (1 år)	Relativ risiko 0.89 (CI 95% 0.78 - 1.02) Basert på data fra 44.442 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 2 år	**17** per 1000	**15** per 1000 Forskjell: **2 færre** per 1000 (CI 95% 4 færre - 0 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning (1 år) 1 år	Relativ risiko 0.8 (CI 95% 0.63 - 1.01) Basert på data fra 44.442 pasienter i 3 studier. (Randomisert kontrollert) Oppfølgingstid 2 år	**25** per 1000	**20** per 1000 Forskjell: **5 færre** per 1000 (CI 95% 9 færre - 0 flere)	**Moderat** Heterogene og upresise estimater	
Seponering grunnet bivirkninger	Relativ risiko 1.23 (CI 95% 1.05 - 1.44) Basert på data fra 55.269 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 2 år	**31** per 1000	**39** per 1000 Forskjell: **8 flere** per 1000 (CI 95% 2 flere - 14 flere)	**Lav** Indirekte data og upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				
Større blødning (1 år)	**Resultater/ effekt av intervensjonen er funnet i Utgangsrisiko/ komparator estimat er funnet i** Kontrollarm i referanse brukt for intervensjonen	**Risk of bias: Ingen betydelig** **Heterogenitet (inconsistency): Ingen betydelig** **Upresise estimater (imprecision): Alvorlig/betydelig** En spredning fra 9 færre til 0 færre er for upresist. Ytterpunktene vil ha betydning for vurderingen av balansen mellom fordeler og ulemper. ;		

Referanser

[70] Adam SS, et al. Comparative Effectiveness of Warfarin and New Oral Anticoagulants for the Management of Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism. A Systematic Review. Annals of Internal Medicine, Online first August 28 2012.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Atrieflimmer og høy risiko for slag: CHA2DS2-VASc 2 eller høyere
Intervensjon: Dabigatran 150 mg x 2
Komparator: Warfarin

Sammendrag

Bibliografi: Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361(12):1139-1151.

Utgangrisiko (risiko med warfarin): For alle utfall er risikoestimatene basert på data beskrevet i evidensprofilen "warfarin vs ingen behandling".

Slag: Av totalt 149 ikke-fatale slag i warfaringruppen var 71% iskemiske og 29% hemorragiske.
Av totalt 101 ikke-fatale slag i dabigatrangruppen var 82% iskemiske og 18% hemorragiske.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Warfarin	Dabigatran 150 mg x 2	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**

Slag (1 år)	Relativ risiko 0.67 (CI 95% 0.62 - 0.86) Basert på data fra 12.098 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2 år	**17** per 1000 **11** per 1000 Forskjell: **6 færre** per 1000 (CI 95% 8 færre - 2 færre)	**Høy**	
Større blødning (1 år)	Relativ risiko 1.07 (CI 95% 0.91 - 1.26) Basert på data fra 12.098 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2 år	**25** per 1000 **27** per 1000 Forskjell: **2 flere** per 1000 (CI 95% 2 færre - 7 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 0.89 (CI 95% 0.79 - 1.01) Basert på data fra 12.098 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2 år	**30** per 1000 **27** per 1000 Forskjell: **3 færre** per 1000 (CI 95% 6 færre - 0 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[75] Connolly SJ et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361(12):1139-1151.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Atrieflimmer og høy risiko for slag: CHA2DS2-VASc 2 eller høyere
Intervensjon: Dabigatran 110 mg x 2
Komparator: Warfarin

Sammendrag

Bibliografi: Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361(12):1139-1151.

Utgangrisiko (risiko med warfarin): For alle utfall er risikoestimatene basert på data beskrevet i evidensprofilen "warfarin vs ingen behandling".

Slag: Av totalt 149 ikke-fatale slag i warfaringruppen var 71% iskemiske og 29% hemorragiske.
Av totalt 101 ikke-fatale slag i dabigatrangruppen var 90% iskemiske og 10% hemorragiske.

Utfall Tidsramme	Resultater og målinger fra studier	Estimert effekt i aktuell populasjon Warfarin	 Dabigatran 110 mg x 2	Tiltro til estimert intervensjonseffekt (kvalitet på dokumentasjonen)	Konklusjon
Større blødning (1 år)	Relativ risiko 0.95 (CI 95% 0.8 - 1.12) Basert på data fra 12.037 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2 år	**25** per 1000	**24** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 5 færre - 3 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Slag (1 år)	Relativ risiko 0.89 (CI 95% 0.7 - 1.12) Basert på data fra 12.037 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2 år	**17** per 1000	**15** per 1000 Forskjell: **2 færre** per 1000 (CI 95% 5 færre - 2 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 0.92 (CI 95% 0.81 - 1.04) Basert på data fra 12.037 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2 år	**30** per 1000	**28** per 1000 Forskjell: **2 færre** per 1000 (CI 95% 6 færre - 1 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen					

Referanser

[75] Connolly SJ et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361(12):1139-1151.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Atrieflimmer og høy risiko for slag: CHA2DS2-VASc 2 eller høyere
Intervensjon: Apixaban
Komparator: Warfarin

Sammendrag

Bibliografi: Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldes M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin

L; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011 Sep 15;365(11):981-92.

Redusert dose: 428 pasienter i apixabangruppen (4,7%) mottok 2,5 mg i stedet for 5 mg daglig. Denne gruppen hadde to eller flere av følgende kriterier: Alder > 80 år, vekt < 60 kg, s-kreatinin > 133 µmol/liter.

Utgangsrisiko med warfarin: Basert på estimater beskrevet i evidensprofilen "warfarin vs ingen behandling".

Større blødning: Er definert etter ISTH-kriteriene.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Warfarin	 Apixaban	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 0.89 (CI 95% 0.8 - 1) Basert på data fra 18.201 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.8 år	**30** per 1000	**27** per 1000 Forskjell: **3 færre** per 1000 (CI 95% 6 færre - 0 færre)	**Moderat** Upresise estimater	
Slag (1 år)	Relativ risiko 0.85 (CI 95% 0.69 - 1.05) Basert på data fra 18.201 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.8 år	**17** per 1000	**14** per 1000 Forskjell: **3 færre** per 1000 (CI 95% 5 færre - 1 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning (1 år)	Relativ risiko 0.69 (CI 95% 0.6 - 0.8) Basert på data fra 18.14 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.8 år	**25** per 1000	**17** per 1000 Forskjell: **8 færre** per 1000 (CI 95% 10 færre - 5 færre)	**Høy**	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen					

Referanser

[76] Granger CB et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011 Sep 15;365(11):981-92.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Atrieflimmer og høy risiko for slag: CHA2DS2-VASc 2 eller høyere
Intervensjon: Rivaroksaban
Komparator: Warfarin

Sammendrag

Bibliografi: Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. N Engl Med. 2011;365:883-891.

Den endelige analysen ble ikke utført etter intention-to-treat, men derimot på safety, as-treated populasjonen. De nkluderte pasientene hadde en minimum CHADS2-skår på 2, hvilket er generelt noe høyere enn i RCT'ene som studerte apiksaban vs warfarin og dabigatran vs warfarin.

Utgangsrisiko med warfarin: Basert på estimater beskrevet i evidensprofilen "warfarin vs ingen behandling".

Intrakraniell blødning: 0.41% i rivaroksaban-gruppen og 0.71% i warfarin-gruppen hadde kombinert fatal og ikke-fatalt hemorragisk slag.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Warfarin — Rivaroksaban	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 0.85 (CI 95% 0.7 - 1.02) Basert på data fra 14.143 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.6 år	**30** per 1000 — **25** per 1000 Forskjell: **5 færre** per 1000 (CI 95% 9 færre - 1 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Slag (1 år)	Relativ risiko 0.89 (CI 95% 0.71 - 1.12) Basert på data fra 14.143 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.6 år	**17** per 1000 — **3** per 1000 Forskjell: **2 flere** per 1000 (CI 95% 5 færre - 2 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning (1 år)	Relativ risiko 1.11 (CI 95% 0.96 - 1.29) Basert på data fra 14.143 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.6 år	**25** per 1000 — **28** per 1000 Forskjell: **3 flere** per 1000 (CI 95% 1 færre - 7 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[77] Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. N Engl Med. 2011;365:883-891.. Pubmed Tidsskrift

Acetylsalisylsyre/klopidogrel vs. acetylsalisylsyre ved atrieflimmer

Sterk Anbefaling

Hos pasienter med tidligere hjerneinfarkt eller TIA og atrieflimmer (inklusive paroksysmal atrieflimmer) som ikke passer til eller som velger å ikke bruke peroral antikoagulasjonsbehandling (av andre grunner enn frykt for blødning) anbefaler vi kombinasjonsbehandling med acetylsalisylsyre og klopidogrel fremfor acetylsalisylsyre alene.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Den anbefalte behandlingen gir 11 færre ikke-fatale hjerneslag blant 1.000 pasienter behandlet (95% konfidensintervall 16 til 6 færre, avhengig av risiko i utgangspunktet), 8 flere ikke-fatale, alvorlige ekstrakranielle blødninger (95% konfidensintervall 3-14 flere), og ingen sikker forskjell i risikoen for dødsfall.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Tilliten til effektetsimatet for «dødsfall» er kun moderat, fordi estimatet er upresist. Tilliten er stor til de øvrige effektestimatene.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

De fleste pasienter vil legge mest vekt på reduksjonen i antallet ikke-fatale hjerneslag. Denne effekten er imidlertid liten hos pasienter som har lav utgangsrisiko, og behandlingen øker også risikoen for alvorlige ekstrakranielle blødninger. En del pasienten kan derfor ønske å avstå fra kombinasjonsbehandling.

Ressursbruk og andre hensyn

Vesentlige problemer, eller potensielle problemer, men ikke undersøkt

Kostnad-/nytteforholdet er usikkert, fordi netto helsegevinst ikke er stor, og fordi det ikke er gjort beregninger av forskjellene i kostnader.

Begrunnelse

Anbefalingen er svak fordi effekten av kombinasjonsbehandling er liten hos pasienter med lav utgangsrisiko, og fordi kombinasjonsbehandling øker risikoen for ikke-fatal alvorlig ekstrakraniell blødning. For en del pasienter vil dette oppveie fordelene ved behandlingen.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Atrieflimmer og høy risiko for slag: CHA2DS2-VASc 2 eller høyere
Intervensjon: ASA
Komparator: Ingen behandling

Sammendrag

Bibliografi: upublisert meta-analyse; (AFASAK I, SPAF I, EAFT, ESPS-2, UK-TIA, LASAF, JAST, SAFT).
ESPS = European Stroke Prevention Study; JAST = Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial; LASAF = Low-dose Aspirin, Stroke, Atrial Fibrillation; SAFT = Swedish Atrial Fibrillation Trial; UK-TIA = United Kingdom Transient Ischaemic Attack Aspirin Trial.
Antithrombotic Trialists' Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ. 2002;324(7329):71-86.

Slag: Ved å begrense meta-analysen til kun RCTer som vurderte ASA alene mot ingen behandling (dvs ekskludere SAFT og dipyridamolgruppen i ESPS2) blir den relative effekten av ASA 0.81 (95% KI 0.66-1.01). Det er på grunn av dette noe upresise estimatet kun moderat kvalitet på dokumentasjonen.
Av totalt 197 ikke-fatale slag hos pasienter uten behandling var 98% iskemiske og 2% hemorragiske.
Av totalt 174 slag hos pasienter på platehemmende behandling var det lik fordeling mellom iskemiske og hemorragiske slag.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen behandling ASA	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 0.89 (CI 95% 0.75 - 1.05) Basert på data fra 4,398 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 2.1 år	**42** per 1000 — **37** per 1000 Forskjell: **5 færre** per 1000 (CI 95% 11 færre - 2 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Slag (1 år)	Relativ risiko 0.79 (CI 95% 0.65 - 0.96) Basert på data fra 4,772 pasienter i 8 studier. Oppfølgingstid 2.1 år	**51** per 1000 — **40** per 1000 Forskjell: **11 færre** per 1000 (CI 95% 18 færre - 2 færre)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning (1 år)	Relativ risiko 1.6 (CI 95% 1.4 - 1.8) Oppfølgingstid 94.326 60) 2.1 år	**10** per 1000 — **16** per 1000 Forskjell: **6 flere** per 1000 (CI 95% 4 flere - 8 flere)	**Høy**	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[72] Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ. 2002;324(7329):71-86. Pubmed Tidsskrift

[79] Upublisert metaanalyse; (AFASAK I, SPAF I, EAFT, ESPS-2, UK-TIA, LASAF, JAST, SAFT).

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Atrieflimmer og høy risiko for slag: CHA2DS2-VASc 2 eller høyere
Intervensjon: ASA + klopidogrel
Komparator: ASA

Sammendrag

Bibliografi: Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, et al; ACTIVE Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;360(20):2066-2078.

Utgangsrisiko med ASA: Risikoestimatene for alle utfall er basert på estimater beskrevet i evidensprofilen "warfarin vs ingen behandling", justert for den relative effekten av ASA.

Slag: Det er ikke rapportert andel iskemiske og hemorragiske ikke-fatale slag, men av totalt antall slag (fatale + ikke-fatale) var 5% hemorragiske og 95% iskemiske eller av ukjent type i ASA-gruppen, vs 10% hemorragiske og 90% iskemiske hos de med dobbel platehemming.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** ASA — ASA + klopidogrel	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 0.98 (CI 95% 0.9 - 1.07) Basert på data fra 7,554 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 3.6 år	**37** per 1000 — **36** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 4 færre - 3 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Slag (1 år)	Relativ risiko 0.72 (CI 95% 0.61 - 0.85) Basert på data fra 7,554 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 3.6 år	**40** per 1000 — **29** per 1000 Forskjell: **11 færre** per 1000 (CI 95% 16 færre - 6 færre)	**Høy**	

Større blødning (1 år)	Relativ risiko 1.5 (CI 95% 1.18 - 1.89) Basert på data fra 7,554 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 3.6 år	**16** per 1000	**24** per 1000	**Høy**	
		Forskjell: **8 flere** per 1000 (CI 95% 3 flere - 14 flere)			

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[74] Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, et al; ACTIVE Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;360(20):2066-2078.. Pubmed Tidsskrift

Antitrombotisk behandling ved tidligere hjerneblødning

Svak Anbefaling

Hos pasienter med tidligere primær hjerneblødning foreslår vi å avstå fra langtids antitrombotisk behandling for å forhindre hjerneinfarkt.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Det foreligger ikke noe pålitelig bevisgrunnlag og ingen effektestimater.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Det foreligger ingen effektestimater fra kliniske studier.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

De fleste pasienter vil frykte ny hjerneblødning og vil sannsynligvis ønske å avstå fra behandling, med mindre det kan vises at behandlingen gir en stor beskyttelse mot hjerneinarkt.

Ressursbruk og andre hensyn

Vesentlige problemer, eller potensielle problemer, men ikke undersøkt

Kostnad-/nytt-forholdet er ukjent.

Begrunnelse

Anbefalingen er svak fordi det ikke finnes noe pålitelig bevisgrunnlag, og fordi vi antar at mange pasienter vil frykte å få en ny hjerneblødning. Anbefalingen er svak og gir derfor åpning for at man i noen tilfeller likevel må vurdere å gi langtids antitrombotisk

behandling (for eks. ved særlig høy risiko for cerebral emboli). Anbefalingen er svak fordi det ikke finnes noe pålitelig bevisgrunnlag, og fordi vi antar at mange pasienter vil frykte å få en ny hjerneblødning.

9.4 - Sinusvenetrombose

Antikoagulasjonsbehandling

Svak Anbefaling

Hos pasienter med cerebral venesinustrombose foreslår vi antikoagulasjonsbehandling i løpet av de første 3-6 måneder.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Behandlingen har ingen sikker effekt på risiko for død/funksjonstap eller på risiko for ikke-fatal alvorlig ekstrakraniell blødning. Pasienter med noen grad av blødning i infarktet ser ikke ut til å ha stor risiko for symptomgivende intrakraniell blødning.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Lav tillit til effektestimatene, fordi de er upresise og kan være påvirket av systematiske feilkilder (bias).

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Vi tror at mange pasienter med venesinustrombose vil foretrekke antikoagulasjonsbehandling, med mindre det framkommer data som viser at slik behandling medfører en betydelig økt risiko for hjerneblødning.

Ressursbruk og andre hensyn

Vesentlige problemer, eller potensielle problemer, men ikke undersøkt

Kostnad-/nytteforholdet er ukjent.

Begrunnelse

Anbefalingen er svak fordi effektestimatene er upresise og kan være påvirket av bias.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Sinusvenetrombose
Intervensjon: Antikoagulasjon
Komparator: Ingen behandling

Sammendrag

Bibliografi: Stam J, de Bruijn SSFTM, DeVeber G. Anticoagulation for cerebral sinus thrombosis. Cochrane Database Syst Rev. 2002;(4):CD002005.

Ferro JM, Canhao P, Stam J, Bousser MG, Barinagarrementeria F. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). Stroke. 2004;35(3):664-670.
de Bruijn SF, Stam J. Randomized, placebo-controlled trial of anticoagulant treatment with low-molecular-weight heparin for cerebral sinus thrombosis. Stroke. 1999;30(3):484-488.
Einhaupl KM, Villringer A, Meister W, Mehraein S, Garner C, Pellkofer M, et al. Heparin treatment in sinus venous thrombosis. Lancet. 1991;338(8767):597-600.
Einhaupl-studien ekskluderte pasienter med malign sykdom og/eller forbehandling med platehemmer. Pasienter med malign sykdom representerer ca 7% av alle pasienter med sinusvenetrombose ifølge ISCVT studien (Ferrraro et al).

Intervensjon: I Einhaupl sin studie ble iv heparin startet 33 dager etter symptomdebut. I studien til de Bruijn ble det startet nadroparin x 2 (totalt 180 IE/kg/24 timer) 10 dager etter symptomdebut med etterfølgende warfarin i 10 uker.
Lav kvalitet på dokumentasjon: Kvaliteten på dokumentasjonen er nedgradert til lav for alle utfall da det var manglende blinding, studien til Einhaupl ble avbrutt tidlig (etter kun 20 pasienter) da man fant statistisk signifikant effekt i favør av heparin, og tilslutt pga upresise effektestimater = vide konfidensintervall.
Mortalitet: Risikoen for død uten behandling er basert på ISCVY-studien (Ferraro et al).
Blødning: 3/10 pasienter (Einhaupl) og 15/30 pasienter (Bruijin) hadde en viss grad av intrakraniell blødning på CT før behandlingsstart. Ingen ny eller forverret blødning ble observert under blodfortynnende behandling. Det var ingen fatale blødninger. Ikke-fatal større ekstrakraniell blødning forekom hos 1/40 pasienter på antikoagulasjon og 0 av 39 uten antikoagulasjon.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen behandling — Antikoagulasjon	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (6 mnd)	Relativ risiko 0.43 (CI 95% 0.12 - 1.41) Basert på data fra 79 pasienter i 2 studier. Oppfølgingstid 3 mnd	**140** per 1000 — **60** per 1000 Forskjell: **80 færre** per 1000 (CI 95% 123 færre - 57 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og upresise estimater	
Større ekstrakranial blødning (6 mnd)	Relativ risiko 2.9 (CI 95% 0.12 - 68.5) Basert på data fra 79 pasienter i 2 studier. Oppfølgingstid 3 mnd	**10** per 1000 — **29** per 1000 Forskjell: **19 flere** per 1000 (CI 95% 9 færre - 675 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[231] Stam J et al. anticoagulation for cerebral sinus thrombosis. Cochrane Database Syst Rev. 2002; (4): CD002005.. Pubmed Tidsskrift

[232] Ferro JM et al. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). Stroke. 2004, 35 (3) :664-670.. Pubmed Tidsskrift

[233] de Bruijn SF et al. Randomized, placebo-controlled trial of anticoagulant treatment with low-molecular-weight heparin for cerebral sinus thrombosis. Stroke. 1999, 30 (3) :484-488.. Pubmed Tidsskrift

[234] Einhaupl KM et al. Heparin treatment in sinus venous thrombosis. Lancet. 1991, 338 (8767) :597-600.. Pubmed

10 - Kardiovaskulær sykdom: Primær og sekundærforebygging

- Kapitellredaktør: Sigrun Halvorsen, seksjonsoverlege, dr.med., hjertemedisinsk avd. OUS.
- Panelmedlemmer: Bjørn Bendz, overlege, dr.med., hjertemedisinsk avd. OUS. Jan Eritsland, overlege, dr.med., hjertemedisinsk avd. OUS.
- Metoderedaktør: Annette Kristiansen, lege i spesialisering, ph.d-stipendiat, medisinsk avd. SIHF, divisjon Gjøvik og Institutt for helse og samfunn, DMF-UiO.

Interessekonflikter: Rapporteres kun for endrede, ekskluderte og nye anbefalinger. Strek indikerer ingen kon

Anbefaling	Endring	Sigrun Halvorsen	Bjørn
2.1. For persons aged 50 years or older without symptomatic cardiovascular disease, we suggest low-dose aspirin 75 to 100 mg daily over no aspirin therapy (Grade 2B).	Endret til en svak anbefaling om primærprvensjon kun til pasienter med høy risiko. ASA 75 mg x 1.	Primær finansiell interessekonflikt: undervisningsforedrag for Astra Zeneca (ticagrelor), Eli Lilly (prasugrel), Bristol Myers Squibb (apiksaban, klopidogrel).	Primær fina interesseko undervisnin for Nycome (warfarin), A Zeneca (tica Bristol Mye (klopidogre apiksaban), (dalteparin)
3.1.1-3.1.5. For patients with established coronary artery disease (CAD): We recommend long-term single antiplatelet therapy with aspirin 75 to 100 mg daily or clopidogrel 75 mg daily over no antiplatelet therapy (Grade 1A). We suggest single over dual antiplatelet therapy with aspirin plus clopidogrel (Grade 2B).	Justert ASA-dosen til 75 mg		
3.2.1-3.2.5. For patients in the first year after an ACS who have not undergone percutaneous coronary intervention (PCI):• We recommend dual antiplatelet therapy (ticagrelor 90 mg twice daily plus low-dose aspirin 75-100 mg daily or clopidogrel 75 mg daily plus low-dose aspirin 75-100 mg daily) over single antiplatelet therapy (Grade 1B). • We suggest ticagrelor 90 mg daily plus low-dose aspirin over clopidogrel 75 mg daily plus low-dose aspirin (Grade 2B). • For patients in the first year after an ACS who have undergone PCI with stent placement: We recommend dual antiplatelet therapy (ticagrelor 90 mg twice daily plus low-dose aspirin 75-100 mg daily, clopidogrel 75 mg daily plus low-dose aspirin, or prasugrel 10 mg daily plus low-dose aspirin over single antiplatelet therapy) (Grade 1B). • We suggest ticagrelor 90 mg twice daily plus low-dose aspirin over clopidogrel 75 mg daily plus low-dose aspirin (Grade 2B	Justert ASA-dosen til 75 mg. Inkludert prasugrel i tillegg til ticagrelor.	Se over.	Se o

• 3.2.6-3.2.7. For patients with anterior MI and left ventricular (LV) thrombus, or at high risk for LV thrombus (ejection fraction <40%, anteroapical wallmotion abnormality), who do not undergo stenting: We recommend warfarin (INR 2.0-3.0) plus low-dose aspirin 75 to 100 mg daily over single antiplatelet therapy or dual antiplatelet therapy for the first 3 months (Grade 1B). Thereafter, we recommend discontinuation of warfarin and continuation of dual antiplatelet therapy for up to 12 months as per the ACS recommendations. For patients with anterior MI and LV thrombus, or at high risk for LV thrombus (ejection fraction <40%, anteroapical wall motion abnormality), who undergo bare-metal stent (BMS) placement: We suggest triple therapy (warfarin [INR 2.0-3.0], low-dose aspirin, clopidogrel 75 mg daily) for 1 month over dual antiplatelet therapy (Grade 2C). We suggest warfarin (INR 2.0-3.0) and single antiplatelet therapy for the second and third month post-BMS over alternative regimens and alternative time frames for warfarin use (Grade 2C). Thereafter, we recommend discontinuation of warfarin and use of dual antiplatelet therapy for up to 12 months as per the ACS recommendations. For patients with anterior MI and LV thrombus, or at high risk for LV thrombus (ejection fraction, 40%, anteroapical wall motion abnormality) who undergo drug-eluting stent (DES) placement: We suggest triple therapy (warfarin INR 2.0-3.0, low-dose aspirin, clopidogrel 75 mg daily) for 3 to 6 months over alternative regimens and alternative durations of warfarin therapy (Grade 2C). Thereafter, we recommend discontinuation of warfarin and continuation of dual antiplatelet therapy for up to 12 months as per the ACS recommendations (see recommendations 3.2.1-3.2.5). After 12 months, antiplatelet therapy is recommended as per the established CAD recommendations (see recommendations 3.1.1-3.1.5).	Endret ASA-dosen til 75 mg. Ekskludert populasjonen med risiko for å utvikle trombe, men uten manifest trombe. Anbefaling for behandling utover 3 mnd endret fra sterk til svak. Ekskludert pasienter med kun risiko for trombe. Endret fra sterk til svak anbefaling for kun dobbel platehemming mellom (3)6 - 12 mnd etter PCI.	Se over. Sekundær intellektuell konflikt: Medforfatter på European Society of Cardiology 2012 STEMI Guidelines	Se o
4.1.1-4.3.5. For patients who have undergone elective PCI with placement of BMS: • For the first month, we recommend dual antiplatelet therapy with aspirin 75 to 325 mg daily and clopidogrel 75 mg daily over single antiplatelet therapy (Grade 1A). For the subsequent 11 months, we suggest dual antiplatelet therapy with combination of low-dose aspirin 75 to 100 mg daily and clopidogrel 75 mg daily over single antiplatelet therapy (Grade 2C). After 12 months, we recommend single antiplatelet therapy over	Endret ASA-dosen til 75 mg. Endret behandlingslengde med dobbel platehemming fra 3-6 mnd til 6 mnd behandling. Ekskludert da cilostazol ikke er registrert i Norge.	Se over.	Se o

continuation of dual antiplatelet therapy (Grade 1B). For patients who have undergone elective PCI with placement of DES: For the first 3 to 6 months, we recommend dual antiplatelet therapy with aspirin 75 to 325 mg daily and clopidogrel 75 mg daily over single antiplatelet therapy (Grade 1A). After 3 to 6 months, we suggest continuation of dual antiplatelet therapy with low-dose aspirin 75 to 100 mg and clopidogrel (75 mg daily) until 12 months over single antiplatelet therapy (Grade 2C). After 12 months, we recommend single antiplatelet therapy over continuation of dual antiplatelet therapy (Grade 1B). Single antiplatelet therapy thereafter is as per the established CAD recommendations (see recommendations 3.1.1-3.1.5). For patients who have undergone elective BMS or DES stent placement: We recommend using low-dose aspirin 75 to 100 mg daily and clopidogrel 75 mg daily alone rather than cilostazol in addition to these drugs (Grade 1B). We suggest aspirin 75 to 100 mg daily or clopidogrel 75 mg daily as part of dual antiplatelet therapy rather than the use of either drug with cilostazol (Grade 1B). We suggest cilostazol 100 mg twice daily as substitute for either low-dose aspirin 75 to 100 mg daily or clopidogrel 75 mg daily as part of a dual antiplatelet regimen in patients with an allergy or intolerance of either drug class (Grade 2C). For patients with CAD undergoing elective PCI but no stent placement: We suggest for the first month dual antiplatelet therapy with aspirin 75 to 325 mg daily and clopidogrel 75 mg daily over single antiplatelet therapy (Grade 2C). Single antiplatelet therapy thereafter is recommended as per the established CAD recommendations (see recommendations 3.1.1-3.1.5).			
5.1-5.3. For patients with systolic LV dysfunction without established CAD and no LV thrombus, we suggest not to use antiplatelet therapy or warfarin (Grade 2C). For patients with systolic LV dysfunction without established CAD with identified acute LV thrombus (eg, Takotsubo cardiomyopathy), we suggest moderate-intensity warfarin (INR 2.0-3.0) for at least 3 months (Grade 2C). For patients with systolic LV dysfunction and established CAD, recommendations are as per the established CAD recommendations (see recommendations 3.1.1-3.1.5).	Effektestimatene er oppdatert ved inklduering av en ny studie av Homma et al.	Se over	Se o

Informasjon

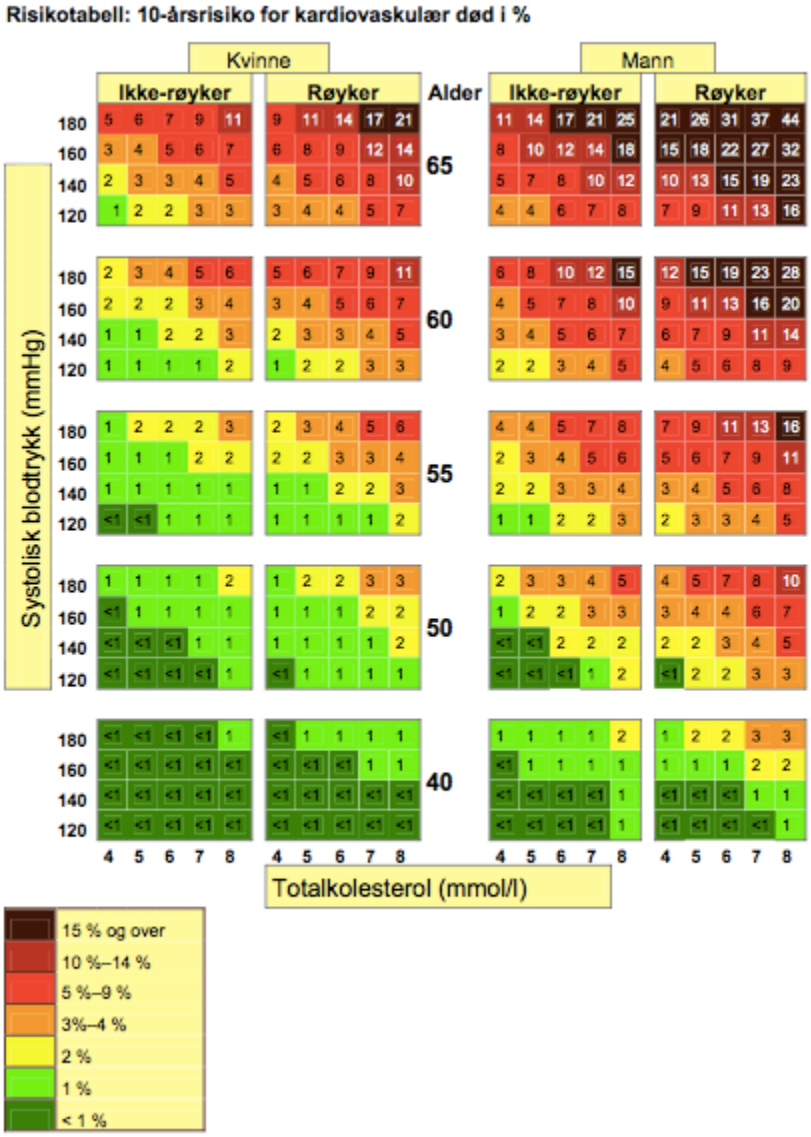
Retningslinjepanel: Sigrun Halvorsen, seksjonsoverlege, dr.med., hjertemedisinsk avd. OUS; Bjørn Bendz, overlege, dr.med., hjertemedisinsk avd. OUS; Jan Eritsland, overlege, dr.med., hjertemedisinsk avd. OUS.

10.1 - Primærforebygging

Svak Anbefaling

Vi foreslår acetylsalisylsyre 75 mg daglig til personer med høy kardiovaskulær risiko (10 års risiko for kardiovaskulær død >10%)

Praktisk Info



Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Hos 1000 pasienter behandlet i 10 år:
Lav risiko: acetylsalisylsyre sammenlignet med ingen behandling vil forhindre 3 hjerteinfarkt, men føre til 2 flere ikke-fatale, større ekstrakranielle blødninger.
Moderat til høy risiko: acetylsalisylsyre sammenliknet med ingen behandling vil forhindre 21 hjerteinfarkt, men føre til 15 ikke-fatale større ekstrakranielle blødninger.
Uavhengig av kardiovaskulær risiko vil acetylsalisylsyre sammenliknet med ingen behandling forhindre 6 (0-12) dødsfall.
Langtidsbehandling med acetylsalisylsyre kan gi plagsom dyspepsi.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Vår tiltro til effekt-estimatene er moderat til høy. Moderat for død, pga upresise estimater (størst effekt på kreftrelatert død). Høy tiltro til effekter på hjerteinfarkt og blødning.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Retningslinjepanelet er av den oppfatning at bare høyrisiko pasienter vil verdsette en reduksjon i hjerteinfarkt og mulig reduksjon i dødelighet høyere enn ubeleiligheter og økt blødningsrisiko forbundet med bruk av acetylsalisylsyre. Pasienter som er motvillige til å ta medisiner over tid for å oppnå en liten helsegevinst vil ikke ønske å bruke acetylsalisylsyre som primærprofylakse. Acetylsalisylsyre som primærprofylakse er lite brukt i Norge.

Ressursbruk og andre hensyn

Ingen vesentlige problemer med anbefalt alternativ

Prisen for acetylsalisylsyre er lav.

Begrunnelse

Vi gir behandlingen en svak anbefaling grunnet liten absolutt reduksjon av hjerteinfarkt og mortalitet.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Moderat kardiovaskulær risiko (i henhold til NORRISK)
Intervensjon: ASA
Komparator: Ingen behandling

Sammendrag

Bibliografi: Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al; Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet. 2009;373(9678):1849-1860.

Raju NC, Sobieraj-Teague M, Hirsh J, O'Donnell M, Eikelboom J. Effect of aspirin on mortality in the primary prevention of cardiovascular disease. *Am J Med*. 2011;24(7): 621-629.

Helsedirektoratet. Retningslinjer for individuell primærforebygging av hjerte- og karsykdommer. IS-1550, april 2009.

Estimater på den relative effekten av ASA på mortalitet er basert på den systematiske oversikten til Raju et al. Det er der rapportert totalmortalitet, men ikke spesifikk dødsårsak. Andre meta-analyser som har brukt individuelle pasientdata rapporterer følgende relative risikoestimater i henhold til spesifikk dødsårsak: Vaskulær mortalitet (RR 0.97; 95% KI 0.87-1.09), cancermortalitet (RR 0.66; 95% KI 0.50-0.87) og fatal intrakraniell blødning (RR 1.73; 95% KI 0.96-3.13). Risikoen for fatal blødning, inkludert både ekstra- og intrakraniell, var lav (0.3% med ASA, 0.2% med placebo).

Totalmortalitet: Det er ikke nedgradert for systematiske feil, men det bemerkes at tre av de inkluderte studiene ikke var blindet. Sensitivitetsanalyser viste derimot ingen tegn til systematiske feil.
Utgangsrisiko (dvs risiko uten ASA) for 10-års mortalitet er basert på data fra Statistisk Sentralbyrå og gjelder en 60 år gammel mann. Mortalitet øker med alder og er generelt lavere hos kvinner enn menn.
Risikogrupper: Risikogruppene er delt i lav, moderat og høy risiko. Risikoestimater for de ulike utfallene *uten* behandling er basert på NORRISK. Det er applisert estimater fra meta-analyser som har brukt individuelle pasientdata for å beregne risiko for utfall som ikke dekkes av NORRISK: slag, hjerteinfarkt og blødning.
Slag: Av totalt antall slag var 13% (89 av 682) og 18% (116 av 655) hemorragiske, henholdsvis uten og med ASA.
Blødning: Det er vist at risiko for blødning korrelerer med risiko for fremtidige kardiovaskulære hendelser. Vi har derfor antatt at risiko for blødning øker parallelt med økt risiko for vaskulær mortalitet (i følge NORRISK).

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen behandling ASA	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Total mortalitet (10 år. 60 år gammel mann/ SSB)	Relativ risiko 0.94 (CI 95% 0.88 - 1) Basert på data fra 100.076 pasienter i 9 studier. Oppfølgingstid 3.8-10 år	**100** per 1000 **94** per 1000 Forskjell: **6 færre** per 1000 (CI 95% 12 færre - 0 færre)	**Moderat** Upresise estimater	
Kardiovaskulær død (10 år)	Relativ risiko 0.97 (CI 95% 0.87 - 1.09) Basert på data fra 95 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 3.8-10 år	**50** per 1000 **49** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 6 færre - 5 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Hjerteinfarkt (10 år)	Relativ risiko 0.77 (CI 95% 0.69 - 0.86) Basert på data fra 95 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 3.8-10 år	**61** per 1000 **47** per 1000 Forskjell: **14 færre** per 1000 (CI 95% 19 færre - 9 færre)	**Høy**	
Slag (10 år)	Relativ risiko 0.95 (CI 95% 0.85 - 1.06) Basert på data fra 95 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 3.8-10 år	**56** per 1000 **53** per 1000 Forskjell: **3 færre** per 1000 (CI 95% 8 færre - 3 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større ekstrakraniell blødning (10 år)	Relativ risiko 1.54 (CI 95% 1.3 - 1.82) Basert på data fra 95 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 3.8-10 år	**19** per 1000 **29** per 1000 Forskjell: **10 flere** per 1000 (CI 95% 6 flere - 16 flere)	**Høy**	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[19] Raju NC et al. Effect of aspirin on mortality in the primary prevention of cardiovascular disease. Am J Med. 2011;24(7): 621-629.. Pubmed Tidsskrift

[20] Helsedirektoratet. Retningslinjer for individuell primærforebygging av hjerte- og karsykdommer. IS-1550, april 2009..

[198] Baigent C et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet. 2009 May 30;373(9678):1849-60. . Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Lav kardiovaskulær risiko (i henhold til NORRISK)
Intervensjon: ASA
Komparator: Ingen behandling

Sammendrag

Bibliografi: Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al; Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet. 2009;373(9678):1849-1860.

Raju NC, Sobieraj-Teague M, Hirsh J, O'Donnell M, Eikelboom J. Effect of aspirin on mortality in the primary prevention of cardiovascular disease. *Am J Med*. 2011;24(7): 621-629.

Helsedirektoratet. Retningslinjer for individuell primærforebygging av hjerte- og karsykdommer. IS-1550, april 2009.

Estimater på den relative effekten av ASA på mortalitet er basert på den systematiske oversikten til Raju et al. Det er der rapportert totalmortalitet, men ikke spesifikk dødsårsak. Andre meta-analyser som har brukt individuelle pasientdata rapporterer følgende relative risikoestimater i henhold til spesifikk dødsårsak: Vaskulær mortalitet (RR 0.97; 95% KI 0.87-1.09), cancermortalitet (RR 0.66; 95% KI 0.50-0.87) og fatal intrakraniell blødning (RR 1.73; 95% KI 0.96-3.13). Risikoen for fatal blødning, inkludert både ekstra- og intrakraniell, var lav (0.3% med ASA, 0.2% med placebo).

Totalmortalitet: Det er ikke nedgradert for systematiske feil, men det bemerkes at tre av de inkluderte studiene ikke var blindet. Sensitivitetsanalyser viste derimot ingen tegn til systematiske feil.
Utgangsrisiko (dvs risiko uten ASA) for 10-års mortalitet er basert på data fra Statistisk Sentralbyrå og gjelder en 60 år gammel mann. Mortalitet øker med alder og er generelt lavere hos kvinner enn menn.
Risikogrupper: Risikogruppene er delt i lav, moderat og høy risiko. Risikoestimater for de ulike utfallene *uten* behandling er basert på NORRISK. Det er applisert estimater fra meta-analyser som har brukt individuelle pasientdata for å beregne risiko for utfall som ikke dekkes av NORRISK: slag, hjerteinfarkt og blødning.
Slag: Av totalt antall slag var 13% (89 av 682) og 18% (116 av 655) hemorragiske, henholdsvis uten og med ASA.
Blødning: Det er vist at risiko for blødning korrelerer med risiko for fremtidige kardiovaskulære hendelser. Vi har derfor antatt at risiko for blødning øker parallelt med økt risiko for vaskulær mortalitet (i følge NORRISK).

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen behandling	 ASA	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**

Total mortalitet (10 år. 60 år gammel mann/ SSB)	Relativ risiko 0.94 (CI 95% 0.88 - 1) Basert på data fra 100.076 pasienter i 9 studier. Oppfølgingstid 3.8-10 år	**100** per 1000 **94** per 1000 Forskjell: **6 færre** per 1000 CI 95% 12 færre -	**Moderat** Upresise estimater	
Kardiovaskulær død (10 år)	Relativ risiko 0.97 (CI 95% 0.87 - 1.09) Basert på data fra 95 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 3.8-10 år	**10** per 1000 **10** per 1000 Forskjell: **0 færre** per 1000 (CI 95% 1 færre - 1 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Hjerteinfarkt (10 år)	Relativ risiko 0.77 (CI 95% 0.69 - 0.86) Basert på data fra 95 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 3.8-10 år	**12** per 1000 **9** per 1000 Forskjell: **3 færre** per 1000 (CI 95% 4 færre - 2 færre)	**Høy**	
Slag (10 år)	Relativ risiko 0.95 (CI 95% 0.85 - 1.06) Basert på data fra 95 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 3.8-10 år	**11** per 1000 **10** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 2 færre - 1 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større ekstrakraniell blødning (10 år)	Relativ risiko 1.54 (CI 95% 1.3 - 1.82) Basert på data fra 95 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 3.8-10 år	**4** per 1000 **6** per 1000 Forskjell: **2 flere** per 1000 (CI 95% 1 flere - 3 flere)	**Høy**	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[19] Raju NC et al. Effect of aspirin on mortality in the primary prevention of cardiovascular disease. Am J Med. 2011;24(7): 621-629.. Pubmed Tidsskrift

[20] Helsedirektoratet. Retningslinjer for individuell primærforebygging av hjerte- og karsykdommer. IS-1550, april 2009..

[198] Baigent C et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet. 2009 May 30;373(9678):1849-60. . Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Høy kardiovaskulær risiko (i henhold til NORRISK)
Intervensjon: ASA
Komparator: Ingen behandling

Sammendrag

Bibliografi: Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al; Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet. 2009;373(9678):1849-1860.

Raju NC, Sobieraj-Teague M, Hirsh J, O'Donnell M, Eikelboom J. Effect of aspirin on mortality in the primary prevention of cardiovascular disease. *Am J Med*. 2011;24(7): 621-629.

Helsedirektoratet. Retningslinjer for individuell primærforebygging av hjerte- og karsykdommer. IS-1550, april 2009.

Estimater på den relative effekten av ASA på mortalitet er basert på den systematiske oversikten til Raju et al. Det er der rapportert totalmortalitet, men ikke spesifikk dødsårsak. Andre meta-analyser som har brukt individuelle pasientdata rapporterer følgende relative risikoestimater i henhold til spesifikk dødsårsak: Vaskulær mortalitet (RR 0.97; 95% KI 0.87-1.09), cancermortalitet (RR 0.66; 95% KI 0.50-0.87) og fatal intrakraniell blødning (RR 1.73; 95% KI 0.96-3.13). Risikoen for fatal blødning, inkludert både ekstra- og intrakraniell, var lav (0.3% med ASA, 0.2% med placebo).

Totalmortalitet: Det er ikke nedgradert for systematiske feil, men det bemerkes at tre av de inkluderte studiene ikke var blindet. Sensitivitetsanalyser viste derimot ingen tegn til systematiske feil.
Utgangsrisiko (dvs risiko uten ASA) for 10-års mortalitet er basert på data fra Statistisk Sentralbyrå og gjelder en 60 år gammel mann. Mortalitet øker med alder og er generelt lavere hos kvinner enn menn.
Risikogrupper: Risikogruppene er delt i lav, moderat og høy risiko. Risikoestimater for de ulike utfallene *uten* behandling er basert på NORRISK. Det er applisert estimater fra meta-analyser som har brukt individuelle pasientdata for å beregne risiko for utfall som ikke dekkes av NORRISK: slag, hjerteinfarkt og blødning.
Slag: Av totalt antall slag var 13% (89 av 682) og 18% (116 av 655) hemorragiske, henholdsvis uten og med ASA.
Blødning: Det er vist at risiko for blødning korrelerer med risiko for fremtidige kardiovaskulære hendelser. Vi har derfor antatt at risiko for blødning øker parallelt med økt risiko for vaskulær mortalitet (i følge NORRISK).

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen behandling ASA	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Total mortalitet (10 år. 60 år gammel mann/ SSB)	Relativ risiko 0.94 (CI 95% 0.88 - 1) Basert på data fra 100.076 pasienter i 9 studier. Oppfølgingstid 3.8-10 år	**100** per 1000 **94** per 1000 Forskjell: **6 færre** per 1000 CI 95% 12 færre -	**Moderat** Upresise estimater	
Kardiovaskulær død (10 år)	Relativ risiko 0.97 (CI 95% 0.87 - 1.09) Basert på data fra 95	**100** per 1000 **97** per 1000	**Moderat** Upresise estimater	

	pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 3.8-10 år	Forskjell: **3 færre** per 1000 (CI 95% 13 færre - 9 flere)		
Hjerteinfarkt (10 år)	Relativ risiko 0.77 (CI 95% 0.69 - 0.86) Basert på data fra 95 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 3.8-10 år	**121** per 1000 **93** per 1000 Forskjell: **28 færre** per 1000 (CI 95% 38 færre - 17 færre)	**Høy**	
Slag (10 år)	Relativ risiko 0.95 (CI 95% 0.85 - 1.06) Basert på data fra 95 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 3.8-10 år	**111** per 1000 **105** per 1000 Forskjell: **6 færre** per 1000 (CI 95% 17 færre - 7 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større ekstrakraniell blødning (10 år)	Relativ risiko 1.54 (CI 95% 1.3 - 1.82) Basert på data fra 95 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 3.8-10 år	**37** per 1000 **57** per 1000 Forskjell: **20 flere** per 1000 (CI 95% 11 flere - 30 flere)	**Høy**	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[19] Raju NC et al. Effect of aspirin on mortality in the primary prevention of cardiovascular disease. Am J Med. 2011;24(7): 621-629.. Pubmed Tidsskrift

[20] Helsedirektoratet. Retningslinjer for individuell primærforebygging av hjerte- og karsykdommer. IS-1550, april 2009..

[198] Baigent C et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet. 2009 May 30;373(9678):1849-60. . Pubmed Tidsskrift

10.2 - Etablert, stabil koronarsykdom: Gjennomgått akutt koronarsyndrom > 1 år siden, tidligere revaskularisering, påvist koronare stenoser ved angiografi eller iskemi ved diagnostisk testing

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler langtidsbehandling med acetylsalisylsyre 75 mg eller klopidogrel 75 mg daglig.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper — Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Dersom vi behandler 1000 pasienter i 5 år med acetylsalisylsyre, vil det føre til 13 færre dødsfall, 37 færre hjerteinfarkter og 26 færre hjerneslag sammenliknet med ingen behandling. Behandlingen vil medføre en økning på 25 alvorlige ekstra-kranielle blødninger. Behandling med klopidogrel kan gi noe færre hjerteinfarkter enn acetylsalisylsyre, men ingen signifikant større effekt på død, hjerneslag eller blødninger.

Kvalitet på dokumentasjonen — Moderat

Vår tiltro til effekt-estimatene for hjerteinfarkt og hjerneslag er stor. Vår tiltro til effektestimatene for død og blødning er moderat, grunnet upresise effektestimater. Det samme gjelder for effekten av klopidogrel vs acetylsalisylsyre.

Verdier og preferanser — Ingen betydelig variasjon forventet

Da behandling med acetylsalisylsyre som sekundærprofylakse til disse pasienter gir betydelig redusert risiko for nytt hjerteinfarkt og hjerneslag, med kun en moderat økning i blødningsrisiko, antar vi at de fleste pasienter vil ønske denne behandlingen.

Ressursbruk og andre hensyn — Ingen vesentlige problemer med anbefalt alternativ

Prisen for acetylsalisylsyre er lav. Klopidogrel kan ved intoleranse for acetylsalisylsyre, refunderes etter individuell søknad på denne indikasjon. For oppdaterte opplysninger henvises det til www.legemiddelverket.no.

Begrunnelse

Vi gir behandlingen en sterk anbefaling grunnet betydelig reduksjon i forekomst av hjerteinfarkt og hjerneslag. Da klopidogrel anses som tilnærmet likverdig på denne indikasjon, men har noe høyere pris, anbefales acetylsalisylsyre som standardbehandling.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Etablert koronarsykdom
Intervensjon: Klopidogrel og ASA
Komparator: ASA

Sammendrag

Bibliografi: Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med. 2006;354(16):1706-1717.

Mortalitet: Av totalmortalitet i CHARISMA var 3% fatale blødninger ved behandling med ASA vs 4.5% med dobbel platehemming. Risiko for død med ASA er basert på data fra CHARISMA.
Hjerteinfarkt og slag: Risiko med ASA basert på en meta-analyse av 16 randomiserte studier av Baigent et al, justert for et 5-års perspektiv.
Av total antall slag i CHARISMA var 14% hemorragiske med ASA vs 17% med dobbel platehemming.
Blødning: Risiko med ASA hentet fra CAPRIE-studien, justert for 5 år.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** ASA	 Klopidogrel og ASA	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt**	**Konklusjon**

			(kvalitet på dokumentasjonen)	
Død (i løpet av 5 år)	Relativ risiko 0.99 (CI 95% 0.86 - 1.14) Basert på data fra 15.603 pasienter i 1 RCT studier. Oppfølgingstid 28mnd	**120** per 1000 **119** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 17 færre - 17 flere)	**Moderat** Nedgradert pga upresise tall	
Hjerteinfarkt (i løpet av 5 år)	Relativ risiko 0.94 (CI 95% 0.75 - 1.18) Basert på data fra 19.185 pasienter i 1 RCT studier. Oppfølgingstid 1.9år	**80** per 1000 **75** per 1000 Forskjell: **5 færre** per 1000 (CI 95% 20 færre - 14 flere)	**Moderat** Nedgradert pga upresise tall	
Hjerneslag (i løpet av 5 år)	Relativ risiko 0.81 (CI 95% 0.64 - 1.02) Basert på data fra 19.185 pasienter i 1 RCT studier. Oppfølgingstid 1.9år	**110** per 1000 **89** per 1000 Forskjell: **21 færre** per 1000 (CI 95% 40 færre - 2 flere)	**Moderat** Nedgradert pga upresise tall	
Større blødning (i løpet av 5 år)	Relativ risiko 1.25 (CI 95% 0.97 - 1.61) Basert på data fra 19.185 pasienter i 1 RCT studier. Oppfølgingstid 1.9år	**40** per 1000 **50** per 1000 Forskjell: **10 flere** per 1000 (CI 95% 1 færre - 24 flere)	**Moderat** Nedgradert pga upresise tall	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[148] Bhatt DL et al; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med. 2006: 354 (16) :1706-1717.. Pubmed Tidsskrift

[200] CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in Patients at risk of ischemic events (CAPRIE). Lancet. 1996, 348 (9038) :1329-1339.. Pubmed

Svak Anbefaling

Vi foreslår monoterapi med acetylsalisylsyre framfor dobbel platehemming.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Til denne pasientgruppen vil langtidsbehandling med dobbel platehemming (acetylsalisylsyre og klopidogrel) ikke redusere antall dødsfall, nye infarkter eller hjerneslag sammenliknet med acetylsalisylsyre alene.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Vår tiltro til dokumentasjonen er moderat pga. upresise effektestimater.

Verdier og preferanser

Ingen betydelig variasjon forventet

Da monoterapi er enklere enn behandling med to platehemmere, og gevinsten ved dobbel platehemming er usikker i denne pasientpopulasjonen, antar vi at de fleste pasienter vil ønske monoterapi.

Ressursbruk og andre hensyn

Ingen vesentlige problemer med anbefalt alternativ

Monoterapi med acetylsalisylsyre er rimeligere enn dobbel platehemming.

Begrunnelse

Vi gir behandlingen en svak anbefaling grunnet upresise effektestimater som ikke viser noen tilleggseffekt av dobbel platehemming.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Etablert koronarsykdom
Intervensjon: Klopidogrel og ASA
Komparator: ASA

Sammendrag

Bibliografi: Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med. 2006;354(16):1706-1717.

Mortalitet: Av totalmortalitet i CHARISMA var 3% fatale blødninger ved behandling med ASA vs 4.5% med dobbel platehemming. Risiko for død med ASA er basert på data fra CHARISMA.
Hjerteinfarkt og slag: Risiko med ASA basert på en meta-analyse av 16 randomiserte studier av Baigent et al, justert for et 5-års perspektiv.
Av total antall slag i CHARISMA var 14% hemorragiske med ASA vs 17% med dobbel platehemming.
Blødning: Risiko med ASA hentet fra CAPRIE-studien, justert for 5 år.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** ASA	 Klopidogrel og ASA	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Død (i løpet av 5 år)	Relativ risiko 0.99 (CI 95% 0.86 - 1.14)	**120**	**119**	**Moderat**	

	Basert på data fra 15.603 pasienter i 1 RCT studier. Oppfølgingstid 28mnd	per 1000 per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 17 færre - 17 flere)	Nedgradert pga upresise tall	
Hjerteinfarkt (i løpet av 5 år)	Relativ risiko 0.94 (CI 95% 0.75 - 1.18) Basert på data fra 19.185 pasienter i 1 RCT studier. Oppfølgingstid 1.9år	**80** per 1000 **75** per 1000 Forskjell: **5 færre** per 1000 (CI 95% 20 færre - 14 flere)	**Moderat** Nedgradert pga upresise tall	
Hjerneslag (i løpet av 5 år)	Relativ risiko 0.81 (CI 95% 0.64 - 1.02) Basert på data fra 19.185 pasienter i 1 RCT studier. Oppfølgingstid 1.9år	**110** per 1000 **89** per 1000 Forskjell: **21 færre** per 1000 (CI 95% 40 færre - 2 flere)	**Moderat** Nedgradert pga upresise tall	
Større blødning (i løpet av 5 år)	Relativ risiko 1.25 (CI 95% 0.97 - 1.61) Basert på data fra 19.185 pasienter i 1 RCT studier. Oppfølgingstid 1.9år	**40** per 1000 **50** per 1000 Forskjell: **10 flere** per 1000 (CI 95% 1 færre - 24 flere)	**Moderat** Nedgradert pga upresise tall	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[148] Bhatt DL et al; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med. 2006: 354 (16) :1706-1717.. Pubmed Tidsskrift

[200] CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in Patients at risk of ischemic events (CAPRIE). Lancet. 1996, 348 (9038) :1329-1339.. Pubmed

10.3 - Første år etter akutt koronarsyndrom (ACS)

Ved utført PCI med stentinleggelse

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler dobbel platehemmende behandling (acetylsalisylsyre og klopidogrel, acetylsalisylsyre og ticagrelor eller acetylsalisylsyre og prasugrel) framfor monoterapi med acetylsalisylsyre.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Dersom 1000 pasienter behandles med dobbel platehemming med **klopidogrel og acetylsalisylsyre** i 1 år, vil det føre til 16 færre hjerteinfarkter sammenliknet med behandling med acetylsalisylsyre alene, men gi 11 flere alvorlige ekstrakranielle blødninger.
Behandling av 1000 pasienter med kombinasjonen **ticagrelor og acetylsalisylsyre** i 1 år vil gi 10 færre dødsfall og 11 færre hjerteinfarkter enn kombinasjonen klopidogrel og acetylsalisylsyre, men gi 6 flere alvorlige ekstrakranielle blødninger.
Behandling med kombinasjonen **prasugrel og acetylsalisylsyre** vil gi 17 færre hjerteinfarkter enn kombinasjonen klopidogrel og acetylsalisylsyre, men gi 7 flere alvorlige ekstrakranielle blødninger.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Vår tiltro til effektestimatene for dobbel platehemming versus monoterapi med acetylsalisylsyre er høy.

Verdier og preferanser

Ingen betydelig variasjon forventet

Retningslinjepanelet er av den oppfatning at de fleste vil verdsette den reduksjon i hjerteinfarkt som er forbundet med bruk av dobbel platehemming framfor monoterapi første året etter et ACS høyere enn den økte risiko for alvorlige ekstrakranielle blødninger.

Ressursbruk og andre hensyn

Ingen vesentlige problemer med anbefalt alternativ

Kombinasjonsbehandling med acetylsalisylsyre og klopidogrel i inntil 1 år er funnet å være kostnadseffektivt. Behandling med kombinasjonen ticagrelor og acetylsalisylsyre eller prasugrel og acetylsalisylsyre er vesentlig dyrere enn kombinasjonen klopidogrel og acetylsalisylsyre. Både klopidogrel, ticagrelor og prasugrel er innvilget forhåndsgodkjent refusjon. (ICD-10 kode I 21-22). For oppdaterte opplysninger henvises det til www.legemiddelverket.no.

Begrunnelse

Vi gir behandlingen en sterk anbefaling grunnet betydelig reduksjon i risiko for nytt hjerteinfarkt.

Problemstilling/ PICO

Populasjon:	Første året etter akutt koronarsyndrom
Intervensjon:	Klopidogrel
Komparator:	ASA

Sammendrag

Bibliografi: CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet. 1996;348(9038):1329-1339.

Mortalitet: 6.7% fatale blødninger observert med ASA, vs 6.2% med klopidogrel.
Risikoen for død med ASA-behandling er basert på data fra CURE-studien.
Hjerteinfarkt og slag: Risiko med ASA-behandling er basert på data fra CURE-studien.
Av totalt antall slag i CAPRIE var 4.9% hemorragiske med ASA-behandling, vs 2.6% med klopidogrel.
Blødning: Av totalt antall blødninger i CAPRIE var 45.6% GI-blødninger med ASA-behandling vs 35.6% med klopidogrel.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** ASA	Klopidogrel	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Vaskulær død (i løpet av 1 år)	Relativ risiko 0.92 (CI 95% 0.8 - 1.07) Basert på data fra 12.562 pasienter i 1RCT studier. Oppfølgingstid 9mnd	**60** per 1000	**56** per 1000 Forskjell: **4 færre** per 1000 (CI 95% 13 færre - 5 flere)	**Moderat** Nedjustert pga upresise tall	
Hjerteinfarkt (i løpet av 1 år)	Relativ risiko 0.85 (CI 95% 0.72 - 1) Basert på data fra 12.562 pasienter i 1RCT studier. Oppfølgingstid 9mnd	**70** per 1000	**54** per 1000 Forskjell: **16 færre** per 1000 (CI 95% 23 færre - 8 færre)	**Høy**	
Hjerneslag (i løpet av 1 år)	Relativ risiko 0.94 (CI 95% 0.83 - 1.06) Basert på data fra 12.562 pasienter i 1RCT studier. Oppfølgingstid 9mnd	**20** per 1000	**17** per 1000 Forskjell: **3 færre** per 1000 (CI 95% 7 færre - 4 flere)	**Moderat** Nedjustert pga upresise tall	
Større blødning (i løpet av 1 år)	Relativ risiko 0.88 (CI 95% 0.7 - 1.12) Basert på data fra 12.562 pasienter i 1RCT studier. Oppfølgingstid 9mnd	**30** per 1000	**19** per 1000 Forskjell: **11 flere** per 1000 (CI 95% 4 færre - 20 flere)	**Moderat** Nedjustert pga upresise tall	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen					

Referanser

[200] CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in Patients at risk of ischemic events (CAPRIE). Lancet. 1996, 348 (9038) :1329-1339.. Pubmed

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Første året etter akutt koronarsyndrom
Intervensjon: Klopidogrel og ASA
Komparator: ASA

Sammendrag

Bibliografi: Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators (CURE). Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med. 2001;345(7):494-502.

Mortalitet: Av totalt antall dødsfall ble det observert 3.8% fatale blødnigner med ASA vs 3.1% med klopidogrel.
Utgangsrisiko for alle utfall med ASA er basert på data fra ASA-gruppen i CURE-studien.
Slag: 5.7% av alle slag var hemorragiske med ASA vs 9.3% med klopidogrel (CURE).
Blødning: 27.8% av alle blødninger var GI-blødninger med ASA vs 35.9% med klopidogrel (CURE).

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** ASA — Klopidogrel og ASA	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Hjerneslag (i løpet av 1 år)	Relativ risiko 0.86 (CI 95% 0.63 - 1.18) Basert på data fra 19.185 pasienter i 1RCT studier. Oppfølgingstid 1.9år	**20** per 1000 — **19** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 3 færre - 1 flere)	**Høy**	
Større blødning (i løpet av 1 år)	Relativ risiko 1.38 (CI 95% 1.13 - 1.67) Basert på data fra 19.185 pasienter i 1RCT studier. Oppfølgingstid 1.9år	**30** per 1000 — **27** per 1000 Forskjell: **3 færre** per 1000 (CI 95% 9 færre - 3 flere)	**Høy**	
Hjerteinfarkt (i løpet av 1 år)	Relativ risiko 0.77 (CI 95% 0.67 - 0.89) Basert på data fra 19.185 pasienter i 1RCT studier. Oppfølgingstid 1.9år	**70** per 1000 — **60** per 1000 Forskjell: **10 færre** per 1000 (CI 95% 20 færre - 0 færre)	**Høy** Nedjustert pga upresise tall	
Vaskulær død (i løpet av 1 år)	Relativ risiko 0.93 (CI 95% 0.79 - 1.08) Basert på data fra 19.185 pasienter i 1RCT studier. Oppfølgingstid 1.9år	**60** per 1000 — **55** per 1000 Forskjell: **5 færre** per 1000 (CI 95% 12 færre - 4 flere)	**Moderat** Nedjustert pga upresise tall	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[207] Yusuf S et al. Clopidogrel in Unstable Angina two Prevent Recurrent Events Trial Investigators (CURE). Effects of clopidogrel in Addition to Aspirin in Patients with acute coronary syndromes without ST- segment elevation. N Engl J Med. 2001, 345 (7) :494-502.. Pubmed Tidsskrift

Svak Anbefaling

Vi foreslår ticagrelor 90 mg x 2 pluss acetylsalisylsyre 75 mg x 1 framfor klopidogrel pluss acetylsalisylsyre.
Vi foreslår prasugrel 10 mg x 1 pluss acetylsalisylsyre 75 mg x 1 framfor klopidogrel og acetylsalisylsyre.

Merknad: Hos pasienter med tidligere intrakraniell blødning er ticagrelor kontraindisert. Hos pasienter med tidligere hjerneslag er prasugrel kontraindisert. Ved vekt <60 kg eller alder >75 år, må vedlikeholdsdosen av prasugrel reduseres til 5 mg daglig dersom man velger dette alternativ.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Behandling med kombinasjonen **ticagrelor og acetylsalisylsyre** til 1000 pasienter i 1 år vil gi 10 færre dødsfall og 11 færre hjerteinfarkter enn behandling med kombinasjonen klopidogrel og acetylsalisylsyre, men gi 6 flere alvorlige ekstrakranielle blødninger.
Behandling med kombinasjonen **prasugrel og acetylsalisylsyre** vil gi 17 færre hjerteinfarkter enn kombinasjonen klopidogrel og acetylsalisylsyre, men gi 7 flere alvorlige ekstrakranielle blødninger.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Vår tiltro til effektestimatene for kombinasjonen prasugrel og acetylsalisylsyre vs klopidogrel og acetylsalisylsyre er moderat pga upresise effektestimater for vaskulær død, hjerneslag og alvorlig blødning.

Verdier og preferanser

Ingen betydelig variasjon forventet

Retningslinjepanelet er av den oppfatning at dersom man ikke har økt blødningsrisiko, vil de fleste velge kombinasjonen ticagrelor og acetylsalisylsyre eller kombinasjonen prasugrel og acetylsalisylsyre framfor kombinasjonen klopidogrel og acetylsalisylsyre, pga betydelig reduksjon i risiko for nye kardiovaskulære hendelser.
Pasienter som synes det er vanskelig å ta tabletter to ganger om dagen, vil sannsynligvis foretrekke prasugrel eller klopidogrel framfor ticagrelor.

Ressursbruk og andre hensyn

Vesentlige problemer, eller potensielle problemer, men ikke undersøkt

Behandling med kombinasjonen ticagrelor og acetylsalisylsyre eller prasugrel og acetylsalisylsyre er vesentlig dyrere enn kombinasjonen klopidogrel og acetylsalisylsyre. Både klopidogrel, ticagrelor og prasugrel er innvilget forhåndsgodkjent refusjon. (ICD-10 kode I 21-22). For oppdaterte opplysninger henvises det til www.legemiddelverket.no.

Begrunnelse

Behandling med hhv ticagrelor eller prasugrel framfor klopidogrel gis en svak anbefaling, pga effektestimater som ikke viser sikkert økt effekt av nye platehemmere fremfor klopidogrel på reduksjon av slag (ticagrelor) eller død og slag (prasugrel).

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Første året etter akutt koronarsyndrom
Intervensjon: Klopidogrel
Komparator: ASA

Sammendrag

Bibliografi: CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet. 1996;348(9038):1329-1339.

Mortalitet: 6.7% fatale blødninger observert med ASA, vs 6.2% med klopidogrel.
Risikoen for død med ASA-behandling er basert på data fra CURE-studien.
Hjerteinfarkt og slag: Risiko med ASA-behandling er basert på data fra CURE-studien.
Av totalt antall slag i CAPRIE var 4.9% hemorragiske med ASA-behandling, vs 2.6% med klopidogrel.
Blødning: Av totalt antall blødninger i CAPRIE var 45.6% GI-blødninger med ASA-behandling vs 35.6% med klopidogrel.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** ASA — Klopidogrel	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Vaskulær død (i løpet av 1 år)	Relativ risiko 0.92 (CI 95% 0.8 - 1.07) Basert på data fra 12.562 pasienter i 1RCT studier. Oppfølgingstid 9mnd	**60** per 1000 — **56** per 1000 Forskjell: **4 færre** per 1000 (CI 95% 13 færre - 5 flere)	**Moderat** Nedjustert pga upresise tall	
Hjerteinfarkt (i løpet av 1 år)	Relativ risiko 0.85 (CI 95% 0.72 - 1) Basert på data fra 12.562 pasienter i 1RCT studier. Oppfølgingstid 9mnd	**70** per 1000 — **54** per 1000 Forskjell: **16 færre** per 1000 (CI 95% 23 færre - 8 færre)	**Høy**	
Hjerneslag (i løpet av 1 år)	Relativ risiko 0.94 (CI 95% 0.83 - 1.06) Basert på data fra 12.562 pasienter i 1RCT studier. Oppfølgingstid 9mnd	**20** per 1000 — **17** per 1000 Forskjell: **3 færre** per 1000 (CI 95% 7 færre - 4 flere)	**Moderat** Nedjustert pga upresise tall	

Større blødning (i løpet av 1 år)	Relativ risiko 0.88 (CI 95% 0.7 - 1.12) Basert på data fra 12.562 pasienter i 1RCT studier. Oppfølgingstid 9mnd	**30** per 1000 **19** per 1000 Forskjell: **11 flere** per 1000 (CI 95% 4 færre - 20 flere)	**Moderat** Nedjustert pga upresise tall	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[200] CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in Patients at risk of ischemic events (CAPRIE). Lancet. 1996, 348 (9038) :1329-1339.. Pubmed

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Første året etter akutt koronarsyndrom
Intervensjon: Klopidogrel og ASA
Komparator: ASA

Sammendrag

Bibliografi: Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators (CURE). Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med. 2001;345(7):494-502.

Mortalitet: Av totalt antall dødsfall ble det observert 3.8% fatale blødnigner med ASA vs 3.1% med klopidogrel.
Utgangsrisiko for alle utfall med ASA er basert på data fra ASA-gruppen i CURE-studien.
Slag: 5.7% av alle slag var hemorragiske med ASA vs 9.3% med klopidogrel (CURE).
Blødning: 27.8% av alle blødninger var GI-blødninger med ASA vs 35.9% med klopidogrel (CURE).

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** ASA / Klopidogrel og ASA	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Hjerneslag (i løpet av 1 år)	Relativ risiko 0.86 (CI 95% 0.63 - 1.18) Basert på data fra 19.185 pasienter i 1RCT studier. Oppfølgingstid 1.9år	**20** per 1000 **19** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 3 færre - 1 flere)	**Høy**	

Større blødning (i løpet av 1 år)	Relativ risiko 1.38 (CI 95% 1.13 - 1.67) Basert på data fra 19.185 pasienter i 1RCT studier. Oppfølgingstid 1.9år	**30** per 1000 **27** per 1000 Forskjell: **3 færre** per 1000 (CI 95% 9 færre - 3 flere)	**Høy**	
Hjerteinfarkt (i løpet av 1 år)	Relativ risiko 0.77 (CI 95% 0.67 - 0.89) Basert på data fra 19.185 pasienter i 1RCT studier. Oppfølgingstid 1.9år	**70** per 1000 **60** per 1000 Forskjell: **10 færre** per 1000 (CI 95% 20 færre - 0 færre)	**Høy** Nedjustert pga upresise tall	
Vaskulær død (i løpet av 1 år)	Relativ risiko 0.93 (CI 95% 0.79 - 1.08) Basert på data fra 19.185 pasienter i 1RCT studier. Oppfølgingstid 1.9år	**60** per 1000 **55** per 1000 Forskjell: **5 færre** per 1000 (CI 95% 12 færre - 4 flere)	**Moderat** Nedjustert pga upresise tall	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[207] Yusuf S et al. Clopidogrel in Unstable Angina two Prevent Recurrent Events Trial Investigators (CURE). Effects of clopidogrel in Addition to Aspirin in Patients with acute coronary syndromes without ST- segment elevation. N Engl J Med. 2001, 345 (7) :494-502.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Første året etter akutt koronarsyndrom
Intervensjon: Ticagrelor og ASA
Komparator: Klopidogrel og ASA

Sammendrag

Bibliografi: Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al; PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2009;361(11):1045-1057.

Utgangsrisiko: Risiko for alle utfall med kombinasjonsbehandling klopidogrel+ASA er basert på PLATO-studien, justert for ett år.
Mortalitet: 20 av 399 (5%) dødsfall i ticagrelorgruppen var grunnet fatale blødninger, mot 23 av 506 (4,5%) i klopidogrelgruppen.
Slag: Av totalt antall slag i PLATO var 23 av 125 (18,4%) med ticagrelor hemorragiske, mot 13 av 106 (12,3%) med klopidogrel.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Klopidogrel og ASA Ticagrelor og ASA	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Vaskulær død (i løpet av 1 år)	Relativ risiko 0.79 (CI 95% 0.69 - 0.91) Basert på data fra 18.624 pasienter i 1RCT studier. Oppfølgingstid 6-12mnd	**50** per 1000 **40** per 1000 Forskjell: **10 færre** per 1000 (CI 95% 15 færre - 4 færre)	**Høy**	
Hjerteinfarkt (i løpet av 1 år)	Relativ risiko 0.84 (CI 95% 0.75 - 0.95) Basert på data fra 18.624 pasienter i 1RCT studier. Oppfølgingstid 6-12mnd	**70** per 1000 **59** per 1000 Forskjell: **11 færre** per 1000 (CI 95% 17 færre - 3 færre)	**Høy**	
Hjerneslag (i løpet av 1 år)	Relativ risiko 1.17 (CI 95% 0.91 - 1.52) Basert på data fra 18.624 pasienter i 1RCT studier. Oppfølgingstid 6-12mnd	**13** per 1000 **15** per 1000 Forskjell: **2 flere** per 1000 (CI 95% 1 færre - 7 flere)	**Moderat** Nedjustert pga upresise tall	
Større blødning (i løpet av 1 år)	Relativ risiko 1.25 (CI 95% 1.01 - 1.53) Basert på data fra 18.624 pasienter i 1RCT studier. Oppfølgingstid 6-12mnd	**22** per 1000 **28** per 1000 Forskjell: **6 flere** per 1000 (CI 95% 0 flere - 11 flere)	**Moderat** Nedjustert pga upresise tall	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[208] Wallentin L et al; PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in Patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2009: 361 (11) :1045-1057.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Første året etter akutt koronarsyndrom med PCI
Intervensjon: Prasugrel og ASA
Komparator: Klopidogrel og ASA

Sammendrag

Bibliografi: Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al; TRITON- TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2007;357(20):2001-2015.

Fatale blødninger: 0,4% med prasugrel og 0,1% med klopidogrel.
Vaskulær mortalitet, slag og større blødning: Subgruppeanalyse har vist at hos enkelte pasientgrupper resulterte behandling med prasugrel i en netto skade, dvs at fordelene ved behandlingen var mindre enn ulempene. Kvaliteten på dokumentasjonen er nedgradert da ulike pasientgrupper har vist seg ha ulik effekt av prasugrel (heterogene estimater).
Utgangsrisiko: Risikoen for alle utfall med klopidogrel er basert på estimater fra klopidogrelgruppen i PLATO-studien, justert for ett år.
Slag: Hjerneblødninger utgjorde 0,3% av alle slag i begge grupper.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Klopidogrel og ASA — Prasugrel og ASA	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Vaskulær død (i løpet av 1 år)	Relativ risiko 0.89 (CI 95% 0.7 - 1.12) Basert på data fra 13.608 pasienter i 1RCT studier. Oppfølgingstid 14,5mnd	**50** per 1000 — **45** per 1000 Forskjell: **5 færre** per 1000 (CI 95% 15 færre - 6 flere)	**Moderat** Heterogene og upresise estimater	
Hjerteinfarkt (i løpet av 1 år)	Relativ risiko 0.76 (CI 95% 0.67 - 0.85) Basert på data fra 13.608 pasienter i 1RCT studier. Oppfølgingstid 14,5mnd	**70** per 1000 — **53** per 1000 Forskjell: **17 færre** per 1000 (CI 95% 23 færre - 10 færre)	**Moderat** Heterogene estimater	
Hjerneslag (i løpet av 1 år)	Relativ risiko 1.02 (CI 95% 0.71 - 1.45) Basert på data fra 13.608 pasienter i 1RCT studier. Oppfølgingstid 14,5mnd	**13** per 1000 — **13** per 1000 Forskjell: **0 flere** per 1000 (CI 95% 4 færre - 6 flere)	**Moderat** Heterogene og upresise estimater	

Større blødning (i løpet av 1 år)	Relativ risiko 1.32 (CI 95% 1.03 - 1.68) Basert på data fra 13.608 pasienter i 1RCT studier. Oppfølgingstid 14,5mnd	**22** per 1000 **29** per 1000 Forskjell: **7 flere** per 1000 (CI 95% 0 flere - 15 flere)	**Moderat** Heterogene og upresise estimater	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[208] Wallentin L et al; PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in Patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2009: 361 (11) :1045-1057.. Pubmed Tidsskrift

[209] Wiviott SD et al; TRITON- TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2007;357(20):2001-2015.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Første året etter akutt koronarsyndrom
Intervensjon: Rivaroksaban 2,5 mg x 2
Komparator: Placebo

Sammendrag

Bibliografi: Mega et al. Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med 2012;366:9-19.

Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al; PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2009;361(11):1045-1057.

Utgangsrisiko med kombinasjonsbehandling klopidogrel+ASA er basert på PLATO-studien, justert for ett år.
Studiepopulasjonen: Pasienter med kreatininclearance < 30ml/min og med tidligere slag/TIA på dobbel platehemming ble ekskludert. Gjennomsnittlig behandlingstid på rivaroksaban var 13 mnd. Pasientene ble randomisert til enten rivaroksaban 2,5 mg x 2, rivaroksaban 5 mg x 2 eller placebo.
Mortalitet: Effektestimater for hjerteinfarkt, slag og større blødning inkluderer fatale hendelser slik at dette dobbeltrapporteres. Totalt 6/5114 pasienter i rivaroksabangruppen og 9/5113 i placebogruppen fikk en fatal blødning. Henholdsvis 14/5114 og 5/5113 utviklet en intrakraniell blødning.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Placebo	Rivaroksaban 2,5 mg x 2	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**

Vaskulær død (i løpet av 1 år)	Relativ risiko 0.66 (CI 95% 0.51 - 0.86) Basert på data fra 15.526 pasienter i 1RCT studier. Oppfølgingstid 31 mnd	**50** per 1000 **33** per 1000 Forskjell: **17 færre** per 1000 (CI 95% 25 færre - 7 færre)	**Høy**	
Hjerteinfarkt (i løpet av 1 år)	Relativ risiko 0.9 (CI 95% 0.75 - 1.09) Basert på data fra 15.526 pasienter i 1RCT studier. Oppfølgingstid 31 mnd	**70** per 1000 **63** per 1000 Forskjell: **7 færre** per 1000 (CI 95% 18 færre - 6 flere)	**Moderat** Nedjustert grunnet upresise estimater	
Hjerneslag (i løpet av 1 år)	Relativ risiko 1.13 (CI 95% 0.74 - 1.73) Basert på data fra 15.526 pasienter i 1RCT studier. Oppfølgingstid 31 mnd	**13** per 1000 **15** per 1000 Forskjell: **2 flere** per 1000 (CI 95% 3 færre - 9 flere)	**Moderat** Nedjustert grunnet upresise estimater	
Større blødning (i løpet av 1 år)	Relativ risiko 3.46 (CI 95% 2.08 - 5.77) Basert på data fra 15.526 pasienter i 1RCT studier. Oppfølgingstid 31 mnd	**22** per 1000 **76** per 1000 Forskjell: **54 flere** per 1000 (CI 95% 24 flere - 105 flere)	**Moderat** Nedjustert grunnet upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[208] Wallentin L et al; PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in Patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2009: 361 (11) :1045-1057.. Pubmed Tidsskrift

[211] Mega et al. Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med 2012;366:9-19.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Første året etter akutt koronarsyndrom
Intervensjon: Rivaroksaban 5 mg x 2
Komparator: Placebo

Sammendrag

Bibliografi: Mega et al. Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med 2012;366:9-19. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al; PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2009;361(11):1045-1057.

Utgangsrisiko med kombinasjonsbehandling klopidogrel+ASA er basert på PLATO-studien, justert for ett år.
Studiepopulasjonen: Pasienter med kreatininclearance < 30ml/min og med tidligere slag/TIA på dobbel platehemming ble ekskludert. Gjennomsnittlig behandlingstid på rivaroksaban var 13 mnd. Pasientene ble randomisert til enten rivaroksaban 2,5 mg x 2, rivaroksaban 5 mg x 2 eller placebo.
Mortalitet: Effektestimater for hjerteinfarkt, slag og større blødning inkluderer fatale hendelser slik at dette dobbeltrapporteres. Totalt 15/5115 pasienter i rivaroksabangruppen og 9/5113 i placebogruppen fikk en fatal blødning. Henholdsvis 18/5115 og 5/5113 utviklet en intrakraniell blødning.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Placebo	 Rivaroksaban 5 mg x 2	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Vaskulær død (i løpet av 1 år)	Relativ risiko 0.94 (CI 95% 0.75 - 1.2) Basert på data fra 15.526 pasienter i 1RCT studier. Oppfølgingstid 31 mnd	**50** per 1000	**47** per 1000 Forskjell: **3 færre** per 1000 (CI 95% 13 færre - 10 flere)	**Høy**	
Hjerteinfarkt (i løpet av 1 år)	Relativ risiko 0.79 (CI 95% 0.65 - 0.97) Basert på data fra 15.526 pasienter i 1RCT studier. Oppfølgingstid 31 mnd	**70** per 1000	**55** per 1000 Forskjell: **15 færre** per 1000 (CI 95% 25 færre - 2 færre)	**Moderat** Nedjustert grunnet upresise estimater	
Hjerneslag (i løpet av 1 år)	Relativ risiko 1.34 (CI 95% 0.9 - 2.02) Basert på data fra 15.526 pasienter i 1RCT studier. Oppfølgingstid 31 mnd	**13** per 1000	**17** per 1000 Forskjell: **4 flere** per 1000 (CI 95% 1 færre - 13 flere)	**Moderat** Nedjustert grunnet upresise estimater	
Større blødning (i løpet av 1 år)	Relativ risiko 4.47 (CI 95% 2.71 - 7.36) Basert på data fra 15.526 pasienter i 1RCT studier. Oppfølgingstid 31 mnd	**22** per 1000	**98** per 1000 Forskjell: **76 flere** per 1000 (CI 95% 38 flere - 140 flere)	**Moderat** Nedjustert grunnet upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[208] Wallentin L et al; PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in Patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2009: 361 (11) :1045-1057.. Pubmed Tidsskrift

[211] Mega et al. Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med 2012;366:9-19.. Pubmed Tidsskrift

Konservativ behandling uten PCI

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler dobbel platehemmende behandling framfor acetylsalisylsyre alene.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Hos 1000 pasienter behandlet i 1 år:
Behandling med **klopidogrel og acetylsalisylsyre** vil føre til 16 færre hjerteinfarkter sammenliknet med acetylsalisylsyre alene, men gi 11 flere alvorlige ekstrakranielle blødninger.
Behandling med kombinasjonen **ticagrelor og acetylsalisylsyre** vil gi 10 færre dødsfall og 11 færre hjerteinfarkter sammenliknet med kombinasjonen klopidogrel og acetylsalisylsyre, men gi 6 flere alvorlige ekstrakranielle blødninger.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Vår tiltro til effektestimatene for kombinasjonen klopidogrel og acetylsalisylsyre vs acetylsalisylsyre alene er høy for hjerteinfarkt, men moderat for vaskulær død, slag og blødning grunnet upresise estimater.
Vår tiltro til effektestimatene for kombinasjonen ticagrelor og acetylsalisylsyre vs klopidogrel og acetylsalisylsyre er moderat pga upresise effektestimater for hjerneslag og alvorlig blødning.
Dobbel platehemmende behandling med ticagrelor og acetylsalisylsyre er ikke studert hos pasienter som bruker warfarin.

Verdier og preferanser

Ingen betydelig variasjon forventet

Da gevinsten ved dobbel platehemming er stor i denne pasientgruppen, antar vi at de fleste vil foretrekke dobbel framfor enkel platehemming til tross for noe økt blødningsrisiko.
Da gevinsten ved ticagrelor framfor klopidogrel er betydelig hos pasienter med normal eller lav blødningsrisiko, antar vi at de fleste pasienter vil foretrekke kombinasjonen ticagrelor og acetylsalisylsyre framfor kombinasjonen klopidogrel og acetylsalisylsyre.
Pasienter som foretrekker dosering en gang daglig kan komme til å velge klopidogrel.

Ressursbruk og andre hensyn

Ingen vesentlige problemer med anbefalt alternativ

Kombinasjonsbehandling med acetylsalisylsyre og klopidogrel i inntil 1 år er funnet å være kostnadseffektivt. Behandling med kombinasjonen ticagrelor og acetylsalisylsyre er vesentlig dyrere enn kombinasjonen klopidogrel og acetylsalisylsyre. Det er innvilget

forhåndsgodkjent refusjon for både klopidogrel og ticagrelor (ICD-10 kode I21-22). For oppdaterte opplysninger henvises det til www.legemiddelverket.no.

Begrunnelse

Vi gir dobbel platehemmende behandling en sterk anbefaling grunnet betydelig reduksjon i risiko for nytt hjerteinfarkt. Valg av ticagrelor framfor klopidogrel gis en svak anbefaling, pga noe upresise effektestimater og høyere pris.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Første året etter akutt koronarsyndrom
Intervensjon: Klopidogrel
Komparator: ASA

Sammendrag

Bibliografi: CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet. 1996;348(9038):1329-1339.

Mortalitet: 6.7% fatale blødninger observert med ASA, vs 6.2% med klopidogrel.
Risikoen for død med ASA-behandling er basert på data fra CURE-studien.
Hjerteinfarkt og slag: Risiko med ASA-behandling er basert på data fra CURE-studien.
Av totalt antall slag i CAPRIE var 4.9% hemorragiske med ASA-behandling, vs 2.6% med klopidogrel.
Blødning: Av totalt antall blødninger i CAPRIE var 45.6% GI-blødninger med ASA-behandling vs 35.6% med klopidogrel.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** ASA	 Klopidogrel	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Vaskulær død (i løpet av 1 år)	Relativ risiko 0.92 (CI 95% 0.8 - 1.07) Basert på data fra 12.562 pasienter i 1RCT studier. Oppfølgingstid 9mnd	**60** per 1000	**56** per 1000 Forskjell: **4 færre** per 1000 (CI 95% 13 færre - 5 flere)	**Moderat** Nedjustert pga upresise tall	
Hjerteinfarkt (i løpet av 1 år)	Relativ risiko 0.85 (CI 95% 0.72 - 1) Basert på data fra 12.562 pasienter i 1RCT studier. Oppfølgingstid 9mnd	**70** per 1000	**54** per 1000 Forskjell: **16 færre** per 1000 (CI 95% 23 færre - 8 færre)	**Høy**	
Hjerneslag (i løpet av 1 år)	Relativ risiko 0.94 (CI 95% 0.83 - 1.06) Basert på data fra	**20** per 1000	**17** per 1000	**Moderat** Nedjustert pga upresise tall	

	12.562 pasienter i 1RCT studier. Oppfølgingstid 9mnd	Forskjell: **3 færre** per 1000 (CI 95% 7 færre - 4 flere)		
Større blødning (i løpet av 1 år)	Relativ risiko 0.88 (CI 95% 0.7 - 1.12) Basert på data fra 12.562 pasienter i 1RCT studier. Oppfølgingstid 9mnd	**30** per 1000 **19** per 1000 Forskjell: **11 flere** per 1000 (CI 95% 4 færre - 20 flere)	**Moderat** Nedjustert pga upresise tall	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[200] CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in Patients at risk of ischemic events (CAPRIE). Lancet. 1996, 348 (9038) :1329-1339.. Pubmed

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Første året etter akutt koronarsyndrom
Intervensjon: Klopidogrel og ASA
Komparator: ASA

Sammendrag

Bibliografi: Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators (CURE). Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med. 2001;345(7):494-502.

Mortalitet: Av totalt antall dødsfall ble det observert 3.8% fatale blødnigner med ASA vs 3.1% med klopidogrel.
Utgangsrisiko for alle utfall med ASA er basert på data fra ASA-gruppen i CURE-studien.
Slag: 5.7% av alle slag var hemorragiske med ASA vs 9.3% med klopidogrel (CURE).
Blødning: 27.8% av alle blødninger var GI-blødninger med ASA vs 35.9% med klopidogrel (CURE).

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** ASA	Klopidogrel og ASA	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**

Hjerneslag (i løpet av 1 år)	Relativ risiko 0.86 (CI 95% 0.63 - 1.18) Basert på data fra 19.185 pasienter i 1RCT studier. Oppfølgingstid 1.9år	**20** per 1000 **19** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 3 færre - 1 flere)	**Høy**	
Større blødning (i løpet av 1 år)	Relativ risiko 1.38 (CI 95% 1.13 - 1.67) Basert på data fra 19.185 pasienter i 1RCT studier. Oppfølgingstid 1.9år	**30** per 1000 **27** per 1000 Forskjell: **3 færre** per 1000 (CI 95% 9 færre - 3 flere)	**Høy**	
Hjerteinfarkt (i løpet av 1 år)	Relativ risiko 0.77 (CI 95% 0.67 - 0.89) Basert på data fra 19.185 pasienter i 1RCT studier. Oppfølgingstid 1.9år	**70** per 1000 **60** per 1000 Forskjell: **10 færre** per 1000 (CI 95% 20 færre - 0 færre)	**Høy** Nedjustert pga upresise tall	
Vaskulær død (i løpet av 1 år)	Relativ risiko 0.93 (CI 95% 0.79 - 1.08) Basert på data fra 19.185 pasienter i 1RCT studier. Oppfølgingstid 1.9år	**60** per 1000 **55** per 1000 Forskjell: **5 færre** per 1000 (CI 95% 12 færre - 4 flere)	**Moderat** Nedjustert pga upresise tall	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[207] Yusuf S et al. Clopidogrel in Unstable Angina two Prevent Recurrent Events Trial Investigators (CURE). Effects of clopidogrel in Addition to Aspirin in Patients with acute coronary syndromes without ST- segment elevation. N Engl J Med. 2001, 345 (7) :494-502.. Pubmed Tidsskrift

Svak Anbefaling

Vi foreslår acetylsalisylsyre 75 mg x 1 pluss ticagrelor 90 mg x 2 framfor acetylsalisylsyre pluss klopidogrel.

Merknad: Ved høy blødningsrisiko (f. eks. antikoagulerte pasienter) anbefales kombinasjonen klopidogrel og acetylsalisylsyre.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Hos 1000 pasienter behandlet i 1 år:
Behandling med **klopidogrel og acetylsalisylsyre** vil føre til 16 færre hjerteinfarkter sammenliknet med acetylsalisylsyre alene, men gi 11 flere alvorlige ekstrakranielle blødninger.
Behandling med kombinasjonen **ticagrelor og acetylsalisylsyre** vil gi 10 færre dødsfall og 11 færre hjerteinfarkter sammenliknet med kombinasjonen klopidogrel og acetylsalisylsyre, men gi 6 flere alvorlige ekstrakranielle blødninger.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Vår tiltro til effektestimatene for kombinasjonen klopidogrel og acetylsalisylsyre vs acetylsalisylsyre alene er høy for hjerteinfarkt, men moderat for vaskulær død, slag og blødning grunnet upresise estimater.
Vår tiltro til effektestimatene for kombinasjonen ticagrelor og acetylsalisylsyre vs klopidogrel og acetylsalisylsyre er moderat pga upresise effektestimater for hjerneslag og alvorlig blødning.
Dobbel platehemmende behandling med ticagrelor og acetylsalisylsyre er ikke studert hos pasienter som bruker warfarin.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Da gevinsten ved dobbel platehemming er stor i denne pasientgruppen, antar vi at de fleste vil foretrekke dobbel framfor enkel platehemming til tross for noe økt blødningsrisiko.
Da gevinsten ved ticagrelor framfor klopidogrel er betydelig hos pasienter med normal eller lav blødningsrisiko, antar vi at de fleste pasienter vil foretrekke kombinasjonen ticagrelor og acetylsalisylsyre framfor kombinasjonen klopidogrel og acetylsalisylsyre.
Pasienter som foretrekker dosering en gang daglig kan komme til å velge klopidogrel.

Ressursbruk og andre hensyn

Vesentlige problemer, eller potensielle problemer, men ikke undersøkt

Kombinasjonsbehandling med acetylsalisylsyre og klopidogrel i inntil 1 år er funnet å være kostnadseffektivt. Behandling med kombinasjonen ticagrelor og acetylsalisylsyre er vesentlig dyrere enn kombinasjonen klopidogrel og acetylsalisylsyre. Det er innvilget forhåndsgodkjent refusjon for både klopidogrel og ticagrelor (ICD-10 kode I21-22). For oppdaterte opplysninger henvises det til www.legemiddelverket.no.

Begrunnelse

Vi gir dobbel platehemmende behandling en sterk anbefaling grunnet betydelig reduksjon i risiko for nytt hjerteinfarkt. Valg av ticagrelor framfor klopidogrel gis en svak anbefaling, pga noe upresise effektestimater og høyere pris.

Problemstilling/ PICO

Populasjon:	Første året etter akutt koronarsyndrom
Intervensjon:	Klopidogrel
Komparator:	ASA

Sammendrag

Bibliografi: CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet. 1996;348(9038):1329-1339.

Mortalitet: 6.7% fatale blødninger observert med ASA, vs 6.2% med klopidogrel.
Risikoen for død med ASA-behandling er basert på data fra CURE-studien.

Hjerteinfarkt og slag: Risiko med ASA-behandling er basert på data fra CURE-studien.
Av totalt antall slag i CAPRIE var 4.9% hemorragiske med ASA-behandling, vs 2.6% med klopidogrel.
Blødning: Av totalt antall blødninger i CAPRIE var 45.6% GI-blødninger med ASA-behandling vs 35.6% med klopidogrel.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** ASA	 Klopidogrel	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Vaskulær død (i løpet av 1 år)	Relativ risiko 0.92 (CI 95% 0.8 - 1.07) Basert på data fra 12.562 pasienter i 1RCT studier. Oppfølgingstid 9mnd	**60** per 1000	**56** per 1000 Forskjell: **4 færre** per 1000 (CI 95% 13 færre - 5 flere)	**Moderat** Nedjustert pga upresise tall	
Hjerteinfarkt (i løpet av 1 år)	Relativ risiko 0.85 (CI 95% 0.72 - 1) Basert på data fra 12.562 pasienter i 1RCT studier. Oppfølgingstid 9mnd	**70** per 1000	**54** per 1000 Forskjell: **16 færre** per 1000 (CI 95% 23 færre - 8 færre)	**Høy**	
Hjerneslag (i løpet av 1 år)	Relativ risiko 0.94 (CI 95% 0.83 - 1.06) Basert på data fra 12.562 pasienter i 1RCT studier. Oppfølgingstid 9mnd	**20** per 1000	**17** per 1000 Forskjell: **3 færre** per 1000 (CI 95% 7 færre - 4 flere)	**Moderat** Nedjustert pga upresise tall	
Større blødning (i løpet av 1 år)	Relativ risiko 0.88 (CI 95% 0.7 - 1.12) Basert på data fra 12.562 pasienter i 1RCT studier. Oppfølgingstid 9mnd	**30** per 1000	**19** per 1000 Forskjell: **11 flere** per 1000 (CI 95% 4 færre - 20 flere)	**Moderat** Nedjustert pga upresise tall	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen					

Referanser

[200] CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in Patients at risk of ischemic events (CAPRIE). Lancet. 1996, 348 (9038) :1329-1339.. Pubmed

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Første året etter akutt koronarsyndrom
Intervensjon: Klopidogrel og ASA
Komparator: ASA

Sammendrag

Bibliografi: Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators (CURE). Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med. 2001;345(7):494-502.

Mortalitet: Av totalt antall dødsfall ble det observert 3.8% fatale blødnigner med ASA vs 3.1% med klopidogrel.
Utgangsrisiko for alle utfall med ASA er basert på data fra ASA-gruppen i CURE-studien.
Slag: 5.7% av alle slag var hemorragiske med ASA vs 9.3% med klopidogrel (CURE).
Blødning: 27.8% av alle blødninger var GI-blødninger med ASA vs 35.9% med klopidogrel (CURE).

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** ASA	 Klopidogrel og ASA	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Hjerneslag (i løpet av 1 år)	Relativ risiko 0.86 (CI 95% 0.63 - 1.18) Basert på data fra 19.185 pasienter i 1RCT studier. Oppfølgingstid 1.9år	**20** per 1000	**19** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 3 færre - 1 flere)	**Høy**	
Større blødning (i løpet av 1 år)	Relativ risiko 1.38 (CI 95% 1.13 - 1.67) Basert på data fra 19.185 pasienter i 1RCT studier. Oppfølgingstid 1.9år	**30** per 1000	**27** per 1000 Forskjell: **3 færre** per 1000 (CI 95% 9 færre - 3 flere)	**Høy**	
Hjerteinfarkt (i løpet av 1 år)	Relativ risiko 0.77 (CI 95% 0.67 - 0.89) Basert på data fra 19.185 pasienter i 1RCT studier. Oppfølgingstid 1.9år	**70** per 1000	**60** per 1000 Forskjell: **10 færre** per 1000 (CI 95% 20 færre - 0 færre)	**Høy** Nedjustert pga upresise tall	
Vaskulær død (i løpet av 1 år)	Relativ risiko 0.93 (CI 95% 0.79 - 1.08) Basert på data fra 19.185 pasienter i 1RCT	**60** per 1000	**55** per 1000 Forskjell: **5 færre** per 1000	**Moderat** Nedjustert pga upresise tall	

	studier. Oppfølgingstid 1.9år	(CI 95% 12 færre - 4 flere)		

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[207] Yusuf S et al. Clopidogrel in Unstable Angina two Prevent Recurrent Events Trial Investigators (CURE). Effects of clopidogrel in Addition to Aspirin in Patients with acute coronary syndromes without ST- segment elevation. N Engl J Med. 2001, 345 (7) :494-502.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Første året etter akutt koronarsyndrom
Intervensjon: Ticagrelor og ASA
Komparator: Klopidogrel og ASA

Sammendrag

Bibliografi: Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al; PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2009;361(11):1045-1057.

Utgangsrisiko: Risiko for alle utfall med kombinasjonsbehandling klopidogrel+ASA er basert på PLATO-studien, justert for ett år.
Mortalitet: 20 av 399 (5%) dødsfall i ticagrelorgruppen var grunnet fatale blødninger, mot 23 av 506 (4,5%) i klopidogrelgruppen.
Slag: Av totalt antall slag i PLATO var 23 av 125 (18,4%) med ticagrelor hemorragiske, mot 13 av 106 (12,3%) med klopidogrel.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Klopidogrel og ASA	Ticagrelor og ASA	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Vaskulær død (i løpet av 1 år)	Relativ risiko 0.79 (CI 95% 0.69 - 0.91) Basert på data fra 18.624 pasienter i 1RCT studier. Oppfølgingstid 6-12mnd	**50** per 1000	**40** per 1000	**Høy**	
		Forskjell: **10 færre** per 1000 (CI 95% 15 færre - 4 færre)			
Hjerteinfarkt (i løpet av 1 år)	Relativ risiko 0.84 (CI 95% 0.75 - 0.95) Basert på data fra 18.624 pasienter i 1RCT	**70** per 1000	**59** per 1000	**Høy**	

	studier. Oppfølgingstid 6-12mnd	Forskjell: **11 færre** per 1000 (CI 95% 17 færre - 3 færre)		
Hjerneslag (i løpet av 1 år)	Relativ risiko 1.17 (CI 95% 0.91 - 1.52) Basert på data fra 18.624 pasienter i 1RCT studier. Oppfølgingstid 6-12mnd	**13** per 1000 **15** per 1000 Forskjell: **2 flere** per 1000 (CI 95% 1 færre - 7 flere)	**Moderat** Nedjustert pga upresise tall	
Større blødning (i løpet av 1 år)	Relativ risiko 1.25 (CI 95% 1.01 - 1.53) Basert på data fra 18.624 pasienter i 1RCT studier. Oppfølgingstid 6-12mnd	**22** per 1000 **28** per 1000 Forskjell: **6 flere** per 1000 (CI 95% 0 flere - 11 flere)	**Moderat** Nedjustert pga upresise tall	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[208] Wallentin L et al; PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in Patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2009: 361 (11) :1045-1057.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Første året etter akutt koronarsyndrom, medikamentelt behandlet
Intervensjon: Prasugrel og ASA
Komparator: Klopidogrel og ASA

Sammendrag

Bibliografi: Roe Matthew et al. Prasugrel vs Clopidogrel for Acute Coronary Syndromes without Revascularization. N Engl J Med 2012;367:1297-309.

Risiko for alle utfall med kombinasjonsbehandling klopidogrel+ASA er basert på PLATO-studien, justert for ett år.
Studiepopulasjon: Pasienter med tidligere slag eller TIA ble ekskludert. 77,7% av de inkluderte pasientene var under 75 år, resten over 75 år. Pasienter > 75 år eller < 60 kg mottok redusert dose prasugrel på 5 mg daglig. Studiemedikasjon ble gitt i median 14,8 mnd.
Blødning: 0,2% av pasientene i begge studiearmer utviklet en fatal blødning. 0,3% og 0,4% i henholdsvis prasugrelgruppen og

klopidogrelgruppen utviklet en intrakraniell blødning.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Klopidogrel og ASA Prasugrel og ASA	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Vaskulær død (i løpet av 1 år)	Relativ risiko 0.93 (CI 95% 0.8 - 1.09) Basert på data fra 7,243 pasienter i 1RCT studier. Oppfølgingstid Median oppfølging 17 mnd	**50** per 1000 **47** per 1000 Forskjell: **3 færre** per 1000 (CI 95% 10 færre - 5 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Hjerteinfarkt (i løpet av 1 år)	Relativ risiko 0.96 (CI 95% 0.83 - 1.11) Basert på data fra 7,243 pasienter i 1RCT studier. Oppfølgingstid Median oppfølging 17 mnd	**78** per 1000 **75** per 1000 Forskjell: **3 færre** per 1000 (CI 95% 13 færre - 9 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Hjerneslag (i løpet av 1 år)	Relativ risiko 0.89 (CI 95% 0.63 - 1.26) Basert på data fra 7,243 pasienter i 1RCT studier. Oppfølgingstid Median oppfølging 17 mnd	**18** per 1000 **16** per 1000 Forskjell: **2 færre** per 1000 (CI 95% 7 færre - 5 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning (i løpet av 1 år)	Relativ risiko 3.46 (CI 95% 2.08 - 5.77) Basert på data fra 7,243 pasienter i 1RCT studier. Oppfølgingstid Median oppfølging 17 mnd	**22** per 1000 **76** per 1000 Forskjell: **54 flere** per 1000 (CI 95% 24 flere - 105 færre)	**Moderat** Upresise estimater	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[208] Wallentin L et al; PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in Patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2009: 361 (11) :1045-1057.. Pubmed Tidsskrift

[210] Roe Matthew et al. Prasugrel vs Clopidogrel for Acute Coronary Syndromes without Revascularization. N Engl J Med 2012;367:1297-309.. Pubmed Tidsskrift

Bruk av nye perorale antikoagulantia ved ACS med eller uten PCI

Svak Anbefaling

Vi foreslår tillegg av lavdose rivaroksaban (2,5mg x 2 daglig) hos utvalgte pasienter med lav blødningsrisiko i 1-2 år.

Rivaroksaban er kontraindisert hos pasienter med tidligere slag eller TIA.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Lavdose rivaroksaban (2,5 mg x 2) sammenlignet med placebo:
Fordeler: Antall vaskulære dødsfall reduseres fra 50 til 33/1000 pasienter per år.
Ulemper: Antall større blødninger øker fra 22 til 76/1000 pasienter per år.
Det er ingen signifikant effekt på antall hjerteinfarkt eller slag.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Moderat kvalitet på dokumentasjonen. Anbefalingen baserer seg på primærstudien med stort sett upresise estimater (vide konfidensintervall) for de fleste pasientviktige utfall.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Gitt 30% reduksjon i dødelighet antar en at visse høyrisikopasienter vil ønske lavdose rivaroksaban på toppen av platehemmer.

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Fordeler (redusert dødelighet) og ulemper (økt antall blødninger inkludert ICH) må veies mot hverandre. En avgjørelse om tilleggsbehandling med lavdose rivaroksaban bør gjøres i samråd med pasienten og etter nøye vurdering av risikofaktorer for både blødning og kardiovaskulære hendelser. Om tillegg av lavdose rivaroksaban som sekundærprofylakse etter hjerteinfarkt er et bedre alternativ enn skifte til ticagrelor er ikke undersøkt i noen studie.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Første året etter akutt koronarsyndrom
Intervensjon: Rivaroksaban 2,5 mg x 2
Komparator: Placebo

Sammendrag

Bibliografi: Mega et al. Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med 2012;366:9-19.

Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al; PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2009;361(11):1045-1057.

Utgangsrisiko med kombinasjonsbehandling klopidogrel+ASA er basert på PLATO-studien, justert for ett år.
Studiepopulasjonen: Pasienter med kreatininclearance < 30ml/min og med tidligere slag/TIA på dobbel platehemming ble ekskludert. Gjennomsnittlig behandlingstid på rivaroksaban var 13 mnd. Pasientene ble randomisert til enten rivaroksaban 2,5 mg x 2, rivaroksaban 5 mg x 2 eller placebo.
Mortalitet: Effektestimater for hjerteinfarkt, slag og større blødning inkluderer fatale hendelser slik at dette dobbeltrapporteres. Totalt 6/5114 pasienter i rivaroksabangruppen og 9/5113 i placebogruppen fikk en fatal blødning. Henholdsvis 14/5114 og 5/5113 utviklet en intrakraniell blødning.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Placebo	 Rivaroksaban 2,5 mg x 2	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Vaskulær død (i løpet av 1 år)	Relativ risiko 0.66 (CI 95% 0.51 - 0.86) Basert på data fra 15.526 pasienter i 1RCT studier. Oppfølgingstid 31 mnd	**50** per 1000	**33** per 1000 Forskjell: **17 færre** per 1000 (CI 95% 25 færre - 7 færre)	**Høy**	
Hjerteinfarkt (i løpet av 1 år)	Relativ risiko 0.9 (CI 95% 0.75 - 1.09) Basert på data fra 15.526 pasienter i 1RCT studier. Oppfølgingstid 31 mnd	**70** per 1000	**63** per 1000 Forskjell: **7 færre** per 1000 (CI 95% 18 færre - 6 flere)	**Moderat** Nedjustert grunnet upresise estimater	
Hjerneslag (i løpet av 1 år)	Relativ risiko 1.13 (CI 95% 0.74 - 1.73) Basert på data fra 15.526 pasienter i 1RCT studier. Oppfølgingstid 31 mnd	**13** per 1000	**15** per 1000 Forskjell: **2 flere** per 1000 (CI 95% 3 færre - 9 flere)	**Moderat** Nedjustert grunnet upresise estimater	
Større blødning (i løpet av 1 år)	Relativ risiko 3.46 (CI 95% 2.08 - 5.77)	**22**	**76**	**Moderat**	

	Basert på data fra 15.526 pasienter i 1RCT studier. Oppfølgingstid 31 mnd	per 1000 per 1000 Forskjell: **54 flere** per 1000 (CI 95% 24 flere - 105 flere)	Nedjustert grunnet upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[208] Wallentin L et al; PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in Patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2009: 361 (11) :1045-1057.. Pubmed Tidsskrift

[211] Mega et al. Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med 2012;366:9-19.. Pubmed Tidsskrift

10.4 - Fremreveggsinfarkt med venstre ventrikkeltrombe

Konservativt behandlet uten PCI

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler warfarin med INR-mål 2,5 +/- 0,5 pluss acetylsalisylsyre 75 mg x1 framfor dobbel platehemming eller acetylsalisylsyre alene. Varighet av warfarinbehandlingen bør være minimum 3 mnd.

Merknad: Behov for warfarinbehandling utover 3 mnd. bør vurderes individuelt avhengig av de ekkokardiografiske funn under oppfølgingen.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Risiko for utvikling av venstre ventrikkel trombe ved fremreveggsinfarkt anslås til 15-30%; risiko anses større hos pasienter som ikke har fått reperfusjonsbehandling eller som har venstre ventrikkel ejeksjonsfraksjon < 40%. Observasjonelle studier har vist en betydelig reduksjon i risiko for systemisk embolisering ved warfarin versus ingen behandling av pasienter med påvist venstre ventrikkeltrombe (OR 0.14; 95% KI 0.04-0.52).
Kombinasjonen warfarin og acetylsalisylsyre er mer effektiv enn acetylsalisylsyre alene hos pasienter med stabil koronarsykdom: Pr 1000 pasienter i 5 år: Behandling med warfarin og acetylsalisylsyre gir 25 færre hjerteinfarkter og 48 færre hjerneslag enn acetylsalisylsyre alene, men gir også 55 flere alvorlige ekstrakranielle blødninger.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Vår tiltro til effektestimatene er moderat for hjerteinfarkt og slag, høy for blødning og lav for død.

Verdier og preferanser

Ingen betydelig variasjon forventet

Retningslinjepanelet er av den oppfatning at de fleste pasienter med påvist venstre ventrikkeltrombe vil foretrekke den reduksjon i forekomst av hjerneslag som er forbundet med kombinasjonsbehandling med warfarin og acetylsalisylsyre, selv om blødningsrisiko er økt. Pasienter som legger stor vekt på den økte blødningsrisiko, kan vurdere monoterapi med warfarin de første 3-6 mnd.

Ressursbruk og andre hensyn

Vesentlige problemer, eller potensielle problemer, men ikke undersøkt

Warfarinbehandling er mer ressurskrevende å gjennomføre enn platehemmende behandling.

Begrunnelse

Vi gir behandlingen en sterk anbefaling grunnet betydelig reduksjon i slagforekomst.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Etablert koronarsykdom
Intervensjon: Warfarin og ASA
Komparator: ASA

Sammendrag

Bibliografi: Johnson WC, Williford WO. Benefits, morbidity, and mortality associated with long-term administration of oral anticoagulant prospective randomized study. J Vasc Surg. 2002;35:413-421.
Sarac TP, Huber TS, Back MR, et al. Warfarin improves the outcome of infrainguinal vein bypass grafting at high risk for failure. J Vasc Surg. 1998;28:446-457.
Anand S, Yusuf S, Xie C, et al. Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease. N Engl J Med. 2007;357:217-227.
Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD, Lawler E, Cook JR. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with estimates of risk and benefit. Ann Intern Med. 2005;143(4):241-250.
Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al; Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet. 2009; 373(9678):184-1860.
OASIS: Optimal Antiplatelet Strategy for Interventions.

Risiko med ASA: For alle utfall er risikoestimatet basert på data fra en meta-analyse med 16 randomiserte studier (Baigent et al).
Blødning: I OASIS-studien kan det være dobbelrapporteirng av hemorragiske slag både som en del av "større blødning" og "død". Risiko med ASA er basert på data fra CAPRIE-studien.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** ASA	 Warfarin og ASA	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Død (5 år)	Relativ risiko 1 (CI 95% 0.82 - 1.22) Basert på data fra 7,835 pasienter i 10 studier. Oppfølgingstid 3-60 mnd	**120** per 1000	**120** per 1000 Forskjell: **0 flere** per 1000 (CI 95% 22 færre - 26 flere)	**Lav** Manglende overførbarhet og upresise estimater	

Hjerteinfarkt (5 år)	Relativ risiko 0.69 (CI 95% 0.54 - 0.88) Basert på data fra 7,835 pasienter i 10 studier. Oppfølgingstid 3-60 mnd	**80** per 1000 **55** per 1000 Forskjell: **25 færre** per 1000 (CI 95% 37 færre - 10 færre)	**Moderat** Upresise estimater	
Slag	Relativ risiko 0.56 (CI 95% 0.37 - 0.86) Basert på data fra 7,073 pasienter i 5 studier. Oppfølgingstid 3-60 mnd	**110** per 1000 **62** per 1000 Forskjell: **48 færre** per 1000 (CI 95% 69 færre - 15 færre)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning	Relativ risiko 2.37 (CI 95% 1.62 - 3.47) Basert på data fra 7,835 pasienter i 10 studier. Oppfølgingstid 3-60 mnd	**40** per 1000 **95** per 1000 Forskjell: **55 flere** per 1000 (CI 95% 25 flere - 99 flere)	**Høy**	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[72] Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ. 2002;324(7329):71-86. Pubmed Tidsskrift

[200] CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in Patients at risk of ischemic events (CAPRIE). Lancet. 1996, 348 (9038) :1329-1339.. Pubmed

[215] Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD, Lawler E, Cook JR. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with Estimates of risk and benefit. Ann Intern Med. 2005; 143 (4) :241-250.. Pubmed Tidsskrift

[235] Johnson WC et al. Benefits, morbidity, and Mortality Associated with long-term administration of oral anticoagulant prospective randomized study. J Vasc Surg. 2002; 35:413-421.. Pubmed Tidsskrift

[236] Sarac TP et al. Warfarin improves the outcome of infrainguinal vein bypass grafting at high risk for failure. J Vasc Surg. 1998; 28:446-457.. Pubmed

[237] Anand S et al. Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease. N Engl J Med. 2007; 357:217-227.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Fremreveggsinfarkt med venstre ventrikkeltrombe

Intervensjon: Warfarin, ASA og klopidogrel

Komparator: Klopidogrel og ASA

Sammendrag

Bibliografi: Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD, Lawler E, Cook JR. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with estimates of risk and benefit. Ann Intern Med. 2005;143(4):241-250.
ACTIVE-W: Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial With Irbesartan for Prevention of Vascular Events.

Relative effekter for trippelterapi vs dobbel platehemming: For utfallene død, hjerteinfarkt og blødning er effektestimatene basert på data fra en meta-analyse som har vurdert warfarin + ASA vs ASA alene hos pasienter med akutt koronarsyndrom.
For utfallet slag er risikoestimatet basert på ACTIVE-W som sammenlignet warfarin med dobbel platehemming.
Risiko med ASA + klopidogrel: Risikoestimatet er basert på PLATO-studien, justert for 3 mnd. Man antar at halvparten av alle hendelser rapportert ved ett år, skjer i løpet av de første 3 mnd.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Klopidogrel og ASA — Warfarin, ASA og klopidogrel	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Hjerteinfarkt (3 mnd)	Relativ risiko 0.69 (CI 95% 0.54 - 0.88) Basert på data fra 10.883 pasienter i 10 studier. Oppfølgingstid 3-60 mnd	**35** per 1000 — **24** per 1000 Forskjell: **11 færre** per 1000 (CI 95% 16 færre - 4 færre)	**Lav** Indirekte data	
Slag (3 mnd)	Relativ risiko 0.56 (CI 95% 0.39 - 0.82) Basert på data fra 6,709 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1-3 år	**100** per 1000 — **56** per 1000 Forskjell: **44 færre** per 1000 (CI 95% 61 færre - 18 færre)	**Lav** Indirekte data og upresise estimater	
Større blødning	Relativ risiko 2.37 (CI 95% 1.62 - 3.47) Basert på data fra 10.883 pasienter i 10 studier. Oppfølgingstid 3-60 mnd	**11** per 1000 — **26** per 1000 Forskjell: **15 flere** per 1000 (CI 95% 7 flere - 27 flere)	**Lav** Indirekte data	
Mortalitet (3 mnd)	Relativ risiko 1 (CI 95% 0.82 - 1.22) Basert på data fra 10.883 pasienter i 10 studier. Oppfølgingstid 3-60 mnd	**25** per 1000 — **25** per 1000 Forskjell: **0 færre** per 1000 (CI 95% 4 færre - 6 flere)	**Lav** Indirekte data/ manglende overførbarhet og upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[208] Wallentin L et al; PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in Patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2009: 361 (11) :1045-1057.. Pubmed Tidsskrift

[238] Rothberg MB et al. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with Estimates of risk and benefit. Ann Intern Med 2005; 143 (4) :241-250.. Pubmed Tidsskrift

Svak Anbefaling

Etter 3 mnd. foreslår vi å seponere warfarin og fortsette med dobbel platehemming opp til 12 mnd.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Risiko for utvikling av venstre ventrikkel trombe ved fremreveggsinfarkt anslås til 15-30%; risiko anses større hos pasienter som ikke har fått reperfusjonsbehandling eller som har venstre ventrikkel ejeksjonsfraksjon < 40%. Observasjonelle studier har vist en betydelig reduksjon i risiko for systemisk embolisering ved warfarin versus ingen behandling av pasienter med påvist venstre ventrikkeltrombe (OR 0.14; 95% CI 0.04-0.52).
Kombinasjonen warfarin og acetylsalisylsyre er mer effektiv enn acetylsalisylsyre alene hos pasienter med stabil koronarsykdom: Pr 1000 pasienter i 5 år:
Behandling med warfarin og acetylsalisylsyre gir 25 færre hjerteinfarkter og 48 færre hjerneslag enn acetylsalisylsyre alene, men gir også 55 flere alvorlige ekstrakranielle blødninger.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Vår tiltro til effekt-estimatene er moderat for hjerteinfarkt og slag, høy for blødning og lav for død.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Retningslinjepanelet er av den oppfatning at de fleste pasienter med påvist venstre ventrikkeltrombe vil foretrekke den reduksjon i forekomst av hjerneslag som er forbundet med kombinasjonsbehandling med warfarin og acetylsalisylsyre, selv om blødningsrisiko er økt. Pasienter som legger stor vekt på den økte blødningsrisiko, kan vurdere monoterapi med warfarin de første 3-6 mnd.

Ressursbruk og andre hensyn

Vesentlige problemer, eller potensielle problemer, men ikke undersøkt

Warfarinbehandling er mer ressurskrevende å gjennomføre enn platehemmende behandling.

Begrunnelse

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Etablert koronarsykdom
Intervensjon: Warfarin og ASA
Komparator: ASA

Sammendrag

Bibliografi: Johnson WC, Williford WO. Benefits, morbidity, and mortality associated with long-term administration of oral anticoagulant prospective randomized study. J Vasc Surg. 2002;35:413-421.
Sarac TP, Huber TS, Back MR, et al. Warfarin improves the outcome of infrainguinal vein bypass grafting at high risk for failure. J Vasc Surg. 1998;28:446-457.
Anand S, Yusuf S, Xie C, et al. Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease. N Engl J Med. 2007;357:217-227.
Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD, Lawler E, Cook JR. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with estimates of risk and benefit. Ann Intern Med. 2005;143(4):241-250.
Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al; Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet. 2009; 373(9678):184-1860.
OASIS: Optimal Antiplatelet Strategy for Interventions.

Risiko med ASA: For alle utfall er risikoestimatet basert på data fra en meta-analyse med 16 randomiserte studier (Baigent et al).
Blødning: I OASIS-studien kan det være dobbelrapporteirng av hemorragiske slag både som en del av "større blødning" og "død". Risiko med ASA er basert på data fra CAPRIE-studien.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** ASA — Warfarin og ASA	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Død (5 år)	Relativ risiko 1 (CI 95% 0.82 - 1.22) Basert på data fra 7,835 pasienter i 10 studier. Oppfølgingstid 3-60 mnd	**120** per 1000 — **120** per 1000 Forskjell: **0 flere** per 1000 (CI 95% 22 færre - 26 flere)	**Lav** Manglende overførbarhet og upresise estimater	
Hjerteinfarkt (5 år)	Relativ risiko 0.69 (CI 95% 0.54 - 0.88) Basert på data fra 7,835 pasienter i 10 studier. Oppfølgingstid 3-60 mnd	**80** per 1000 — **55** per 1000 Forskjell: **25 færre** per 1000 (CI 95% 37 færre - 10 færre)	**Moderat** Upresise estimater	
Slag	Relativ risiko 0.56 (CI 95% 0.37 - 0.86) Basert på data fra 7,073 pasienter i 5 studier.	**110** per 1000 — **62** per 1000 Forskjell: **48 færre** per 1000	**Moderat** Upresise estimater	

	Oppfølgingstid 3-60 mnd	(CI 95% 69 færre - 15 færre)		
Større blødning	Relativ risiko 2.37 (CI 95% 1.62 - 3.47) Basert på data fra 7,835 pasienter i 10 studier. Oppfølgingstid 3-60 mnd	**40** per 1000 **95** per 1000 Forskjell: **55 flere** per 1000 (CI 95% 25 flere - 99 flere)	**Høy**	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[72] Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ. 2002;324(7329):71-86. Pubmed Tidsskrift

[200] CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in Patients at risk of ischemic events (CAPRIE). Lancet. 1996, 348 (9038) :1329-1339.. Pubmed

[215] Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD, Lawler E, Cook JR. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with Estimates of risk and benefit. Ann Intern Med. 2005; 143 (4) :241-250.. Pubmed Tidsskrift

[235] Johnson WC et al. Benefits, morbidity, and Mortality Associated with long-term administration of oral anticoagulant prospective randomized study. J Vasc Surg. 2002; 35:413-421.. Pubmed Tidsskrift

[236] Sarac TP et al. Warfarin improves the outcome of infrainguinal vein bypass grafting at high risk for failure. J Vasc Surg. 1998; 28:446-457.. Pubmed

[237] Anand S et al. Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease. N Engl J Med. 2007; 357:217-227.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Første året etter akutt koronarsyndrom
Intervensjon: Klopidogrel og ASA
Komparator: ASA

Sammendrag

Bibliografi: Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators (CURE). Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med. 2001;345(7):494-502.

Mortalitet: Av totalt antall dødsfall ble det observert 3.8% fatale blødnigner med ASA vs 3.1% med klopidogrel.
Utgangsrisiko for alle utfall med ASA er basert på data fra ASA-gruppen i CURE-studien.

Slag: 5.7% av alle slag var hemorragiske med ASA vs 9.3% med klopidogrel (CURE).
Blødning: 27.8% av alle blødninger var GI-blødninger med ASA vs 35.9% med klopidogrel (CURE).

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** ASA	 Klopidogrel og ASA	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Hjerneslag (i løpet av 1 år)	Relativ risiko 0.86 (CI 95% 0.63 - 1.18) Basert på data fra 19.185 pasienter i 1RCT studier. Oppfølgingstid 1.9år	**20** per 1000	**19** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 3 færre - 1 flere)	**Høy**	
Større blødning (i løpet av 1 år)	Relativ risiko 1.38 (CI 95% 1.13 - 1.67) Basert på data fra 19.185 pasienter i 1RCT studier. Oppfølgingstid 1.9år	**30** per 1000	**27** per 1000 Forskjell: **3 færre** per 1000 (CI 95% 9 færre - 3 flere)	**Høy**	
Hjerteinfarkt (i løpet av 1 år)	Relativ risiko 0.77 (CI 95% 0.67 - 0.89) Basert på data fra 19.185 pasienter i 1RCT studier. Oppfølgingstid 1.9år	**70** per 1000	**60** per 1000 Forskjell: **10 færre** per 1000 (CI 95% 20 færre - 0 færre)	**Høy** Nedjustert pga upresise tall	
Vaskulær død (i løpet av 1 år)	Relativ risiko 0.93 (CI 95% 0.79 - 1.08) Basert på data fra 19.185 pasienter i 1RCT studier. Oppfølgingstid 1.9år	**60** per 1000	**55** per 1000 Forskjell: **5 færre** per 1000 (CI 95% 12 færre - 4 flere)	**Moderat** Nedjustert pga upresise tall	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[207] Yusuf S et al. Clopidogrel in Unstable Angina two Prevent Recurrent Events Trial Investigators (CURE). Effects of clopidogrel in Addition to Aspirin in Patients with acute coronary syndromes without ST- segment elevation. N Engl J Med. 2001, 345 (7) :494-502.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Fremreveggsinfarkt med venstre ventrikkeltrombe
Intervensjon: Warfarin, ASA og klopidogrel
Komparator: Klopidogrel og ASA

Sammendrag

Bibliografi: Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD, Lawler E, Cook JR. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with estimates of risk and benefit. Ann Intern Med. 2005;143(4):241-250.
ACTIVE-W: Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial With Irbesartan for Prevention of Vascular Events.

Relative effekter for trippelterapi vs dobbel platehemming: For utfallene død, hjerteinfarkt og blødning er effektestimatene basert på data fra en meta-analyse som har vurdert warfarin + ASA vs ASA alene hos pasienter med akutt koronarsyndrom. For utfallet slag er risikoestimatet basert på ACTIVE-W som sammenlignet warfarin med dobbel platehemming.
Risiko med ASA + klopidogrel: Risikoestimatet er basert på PLATO-studien, justert for 3 mnd. Man antar at halvparten av alle hendelser rapportert ved ett år, skjer i løpet av de første 3 mnd.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Klopidogrel og ASA	 Warfarin, ASA og klopidogrel	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Hjerteinfarkt (3 mnd)	Relativ risiko 0.69 (CI 95% 0.54 - 0.88) Basert på data fra 10.883 pasienter i 10 studier. Oppfølgingstid 3-60 mnd	**35** per 1000	**24** per 1000 Forskjell: **11 færre** per 1000 (CI 95% 16 færre - 4 færre)	**Lav** Indirekte data	
Slag (3 mnd)	Relativ risiko 0.56 (CI 95% 0.39 - 0.82) Basert på data fra 6,709 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1-3 år	**100** per 1000	**56** per 1000 Forskjell: **44 færre** per 1000 (CI 95% 61 færre - 18 færre)	**Lav** Indirekte data og upresise estimater	
Større blødning	Relativ risiko 2.37 (CI 95% 1.62 - 3.47) Basert på data fra 10.883 pasienter i 10 studier. Oppfølgingstid 3-60 mnd	**11** per 1000	**26** per 1000 Forskjell: **15 flere** per 1000 (CI 95% 7 flere - 27 flere)	**Lav** Indirekte data	
Mortalitet (3 mnd)	Relativ risiko 1 (CI 95% 0.82 - 1.22) Basert på data fra	**25**	**25**	**Lav** Indirekte data/ manglende	

	10.883 pasienter i 10 studier. Oppfølgingstid 3-60 mnd	per 1000 per 1000 Forskjell: **0 færre** per 1000 (CI 95% 4 færre - 6 flere)	overførbarhet og upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[208] Wallentin L et al; PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in Patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2009: 361 (11) :1045-1057.. Pubmed Tidsskrift

[238] Rothberg MB et al. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with Estimates of risk and benefit. Ann Intern Med 2005; 143 (4) :241-250.. Pubmed Tidsskrift

PCI med metallstent

Svak Anbefaling

Vi foreslår trippelterapi i 1 mnd (warfarin med INR-mål 2,5 +/-0,5, acetylsalisylsyre 75 mg x 1 og klopidogrel 75 mg x 1) framfor dobbel platehemmende behandling.
Deretter foreslår vi warfarin med INR-mål 2,5 +/-0,5 og acetylsalisylsyre 75 mg x 1 i ytterligere 2-3 måneder.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Pr 1000 pasienter:
Behandling med trippelterapi i 3 mnd vil føre til 44 færre hjerneslag og 11 færre hjerteinfarkt enn behandling med dobbel platehemming, men gi 15 flere større ekstrakranielle blødninger. Risiko for blødning øker med varighet av trippelbehandlingen.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Vår tiltro til resultatene er liten grunnet stor grad av indirekthet og upresise effektestimater for død og upresis utgangsrisiko for slag.

Verdier og preferanser

Ingen betydelig variasjon forventet

Retningslinjepanelet er av den oppfatning at de fleste pasienter vil foretrekke den reduksjon i hjerneslag og hjerteinfarkt som er forbundet med trippelbehandling, selv om blødningsrisiko er økt.

Ressursbruk og andre hensyn

Vesentlige problemer, eller potensielle problemer, men ikke undersøkt

Trippelterapi med warfarin er betydelig mer ressurskrevende enn dobbel platehemmende behandling, og griper mer inn i pasientens liv.

Begrunnelse

Vi gir behandlingen en svak anbefaling grunnet ekstrapolering av relative effektestimater fra andre studier som sammenlignet warfarin + acetylsalisylsyre med acetylsalisylsyre alene.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Etablert koronarsykdom
Intervensjon: Warfarin og ASA
Komparator: ASA

Sammendrag

Bibliografi: Johnson WC, Williford WO. Benefits, morbidity, and mortality associated with long-term administration of oral anticoagulant prospective randomized study. J Vasc Surg. 2002;35:413-421.
Sarac TP, Huber TS, Back MR, et al. Warfarin improves the outcome of infrainguinal vein bypass grafting at high risk for failure. J Vasc Surg. 1998;28:446-457.
Anand S, Yusuf S, Xie C, et al. Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease. N Engl J Med. 2007;357:217-227.
Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD, Lawler E, Cook JR. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with estimates of risk and benefit. Ann Intern Med. 2005;143(4):241-250.
Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al; Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet. 2009; 373(9678):184-1860.
OASIS: Optimal Antiplatelet Strategy for Interventions.

Risiko med ASA: For alle utfall er risikoestimatet basert på data fra en meta-analyse med 16 randomiserte studier (Baigent et al).
Blødning: I OASIS-studien kan det være dobbelrapporteirng av hemorragiske slag både som en del av "større blødning" og "død". Risiko med ASA er basert på data fra CAPRIE-studien.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** ASA	 Warfarin og ASA	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Død (5 år)	Relativ risiko 1 (CI 95% 0.82 - 1.22) Basert på data fra 7,835 pasienter i 10 studier. Oppfølgingstid 3-60 mnd	**120** per 1000	**120** per 1000 Forskjell: **0 flere** per 1000 (CI 95% 22 færre - 26 flere)	**Lav** Manglende overførbarhet og upresise estimater	
Hjerteinfarkt (5 år)	Relativ risiko 0.69 (CI 95% 0.54 - 0.88) Basert på data fra 7,835 pasienter i 10 studier. Oppfølgingstid 3-60 mnd	**80** per 1000	**55** per 1000 Forskjell: **25 færre** per 1000 (CI 95% 37 færre - 10 færre)	**Moderat** Upresise estimater	

Slag	Relativ risiko 0.56 (CI 95% 0.37 - 0.86) Basert på data fra 7,073 pasienter i 5 studier. Oppfølgingstid 3-60 mnd	**110** per 1000 **62** per 1000 Forskjell: **48 færre** per 1000 (CI 95% 69 færre - 15 færre)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning	Relativ risiko 2.37 (CI 95% 1.62 - 3.47) Basert på data fra 7,835 pasienter i 10 studier. Oppfølgingstid 3-60 mnd	**40** per 1000 **95** per 1000 Forskjell: **55 flere** per 1000 (CI 95% 25 flere - 99 flere)	**Høy**	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[72] Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ. 2002;324(7329):71-86. Pubmed Tidsskrift

[200] CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in Patients at risk of ischemic events (CAPRIE). Lancet. 1996, 348 (9038) :1329-1339.. Pubmed

[215] Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD, Lawler E, Cook JR. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with Estimates of risk and benefit. Ann Intern Med. 2005; 143 (4) :241-250.. Pubmed Tidsskrift

[235] Johnson WC et al. Benefits, morbidity, and Mortality Associated with long-term administration of oral anticoagulant prospective randomized study. J Vasc Surg. 2002; 35:413-421.. Pubmed Tidsskrift

[236] Sarac TP et al. Warfarin improves the outcome of infrainguinal vein bypass grafting at high risk for failure. J Vasc Surg. 1998; 28:446-457.. Pubmed

[237] Anand S et al. Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease. N Engl J Med. 2007; 357:217-227.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Elektiv PCI med BMS
Intervensjon: 6-12mnd klopidogrel og ASA
Komparator: 1mnd klopidogrel og ASA

Sammendrag

Bibliografi: Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al; Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing

percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. Lancet. 2001;358(9281):527-533.
Pekdemir H, Cin VG, Camsari A, et al. A comparison of 1-month and 6-month clopidogrel therapy on clinical and angiographic outcome after stent implantation. Heart Vessels. 2003;18(3):123-129.
Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT III, et al; CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral anti- platelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. JAMA. 2002;288(19): 2411-2420.
Bernardi V, Szarfer J, Summay G, et al. Long-term versus short-term clopidogrel therapy in patients undergoing coronary stenting (from the Randomized Argentine Clopidogrel Stent [RACS] trial). Am J Cardiol. 2007;99(3):349-352.

Mortalitet: Ev. fatale blødninger er ikke rapportert.
Risiko for systematiske feil: Bernardi et al og Pekdemir et al blindet ikke studiene sine og inkluderte ikke en placebokontroll. Bernardi et al stoppet studien tidlig pga positive resultater. Akbulut et al hadde uklart studiedesign. Mehta et al hadde variabel oppfølgingstid.
Risiko med kortvarig behandling: Risikoestimater basert på data fra de inkluderte studiene.
Blødning: Det er uklart om de rapporterte blødningene inkluderte fatale hendelser.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** 1mnd klopidogrel og ASA	6-12mnd klopidogrel og ASA	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Død (i løpet av 6-9mnd)	Relativ risiko 0.73 (CI 95% 0.48 - 1.13) Basert på data fra 3.39 pasienter i 3 RCT studier. Oppfølgingstid 6-12mnd	**28** per 1000	**20** per 1000 Forskjell: **8 færre** per 1000 (CI 95% 15 færre - 4 flere)	**Lav** Nedgradert pga upresise tall og risiko for systematiske feil.	
Hjerteinfarkt (i løpet av 6-9mnd)	Relativ risiko 0.66 (CI 95% 0.5 - 0.86) Basert på data fra 4.852 pasienter i 3 RCT studier. Oppfølgingstid 6-12mnd	**54** per 1000	**41** per 1000 Forskjell: **9 færre** per 1000 (CI 95% 14 færre - 4 færre)	**Moderat** Nedgradert pga risiko for systematiske feil.	
Hjerneslag (i løpet av 6-9mnd)	Relativ risiko 0.46 (CI 95% 0.16 - 1.32) Basert på data fra 2.194 pasienter i 3 RCT studier. Oppfølgingstid 6-12mnd	**10** per 1000	**11** per 1000 Forskjell: **5 færre** per 1000 (CI 95% 8 færre - 3 flere)	**Lav** Nedgradert pga upresise tall og risiko for systematiske feil.	
Større blødning (i løpet av 6-9mnd)	Relativ risiko 1.17 (CI 95% 0.86 - 1.6) Basert på data fra 5.052 pasienter i 3 RCT	**50** per 1000	**58** per 1000	**Lav** Nedgradert pga upresise tall og risiko for systematiske feil.	

	studier. Oppfølgingstid 6-12mnd	Forskjell: **8 flere** per 1000 (CI 95% 7 færre - 30 flere)		

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[241] Mehta SR et al, Clopidogrel in Unstable angina two contraceptives Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin Followed by long-term therapy in Patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. Lancet. 2001, 358 (9281) :527- 533.. Pubmed Tidsskrift

[242] Pekdemir H et al. A comparison of 1-month and 6-month clopidogrel therapy on clinical and angiographic outcome after stent implantation. Heart Vessels. 2003; 18 (3) :123-129. . Pubmed Tidsskrift

[243] Steinhubl SR et al, CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral anti-platelet therapy Following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. JAMA. 2002; 288 (19): 2411-2420. . Pubmed Tidsskrift

[244] Bernardi V et al. Long-term versus short-term clopidogrel therapy in Patients undergoing coronary stenting (from the Randomized Argentine Clopidogrel Stent [RACs] trial). Am J Cardiol. 2007: 99 (3) :349-352.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Fremreveggsinfarkt med venstre ventrikkeltrombe
Intervensjon: Warfarin, ASA og klopidogrel
Komparator: Klopidogrel og ASA

Sammendrag

Bibliografi: Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD, Lawler E, Cook JR. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with estimates of risk and benefit. Ann Intern Med. 2005;143(4):241-250.
ACTIVE-W: Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial With Irbesartan for Prevention of Vascular Events.

Relative effekter for trippelterapi vs dobbel platehemming: For utfallene død, hjerteinfarkt og blødning er effektestimatene basert på data fra en meta-analyse som har vurdert warfarin + ASA vs ASA alene hos pasienter med akutt koronarsyndrom.
For utfallet slag er risikoestimatet basert på ACTIVE-W som sammenlignet warfarin med dobbel platehemming.
Risiko med ASA + klopidogrel: Risikoestimatet er basert på PLATO-studien, justert for 3 mnd. Man antar at halvparten av alle hendelser rapportert ved ett år, skjer i løpet av de første 3 mnd.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Klopidogrel og ASA	Warfarin, ASA og klopidogrel	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**

Hjerteinfarkt (3 mnd)	Relativ risiko 0.69 (CI 95% 0.54 - 0.88) Basert på data fra 10.883 pasienter i 10 studier. Oppfølgingstid 3-60 mnd	**35** per 1000 **24** per 1000 Forskjell: **11 færre** per 1000 (CI 95% 16 færre - 4 færre)	**Lav** Indirekte data	
Slag (3 mnd)	Relativ risiko 0.56 (CI 95% 0.39 - 0.82) Basert på data fra 6,709 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1-3 år	**100** per 1000 **56** per 1000 Forskjell: **44 færre** per 1000 (CI 95% 61 færre - 18 færre)	**Lav** Indirekte data og upresise estimater	
Større blødning	Relativ risiko 2.37 (CI 95% 1.62 - 3.47) Basert på data fra 10.883 pasienter i 10 studier. Oppfølgingstid 3-60 mnd	**11** per 1000 **26** per 1000 Forskjell: **15 flere** per 1000 (CI 95% 7 flere - 27 flere)	**Lav** Indirekte data	
Mortalitet (3 mnd)	Relativ risiko 1 (CI 95% 0.82 - 1.22) Basert på data fra 10.883 pasienter i 10 studier. Oppfølgingstid 3-60 mnd	**25** per 1000 **25** per 1000 Forskjell: **0 færre** per 1000 (CI 95% 4 færre - 6 flere)	**Lav** Indirekte data/ manglende overførbarhet og upresise estimater	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[208] Wallentin L et al; PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in Patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2009: 361 (11) :1045-1057.. Pubmed Tidsskrift

[238] Rothberg MB et al. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with Estimates of risk and benefit. Ann Intern Med 2005; 143 (4) :241-250.. Pubmed Tidsskrift

Sterk Anbefaling

Deretter anbefaler vi seponering av warfarin og bruk av dobbel platehemmende behanding i opptil 12 mnd som ved ACS for øvrig. Etter 12 mnd anbefales enkel platehemmende behandling som ved stabil koronarsykdom.

Merknad: Varigheten av warfarinbehandlingen utover 3 mnd. bør vurderes individuelt, avhengig av de ekkokardografiske funn under oppfølgingen

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Pr 1000 pasienter:
Behandling med trippelterapi i 3 mnd vil føre til 44 færre hjerneslag og 11 færre hjerteinfarkt enn behandling med dobbel platehemming, men gi 15 flere større ekstrakranielle blødninger. Risiko for blødning øker med varighet av trippelbehandlingen.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Vår tiltro til resultatene er liten grunnet stor grad av indirekte data og upresise effektestimater for død og upresis utgangsrisiko for slag.

Verdier og preferanser

Ingen betydelig variasjon forventet

Retningslinjepanelet er av den oppfatning at de fleste pasienter vil foretrekke den reduksjon i hjerneslag og hjerteinfarkt som er forbundet med trippelbehandling, selv om blødningsrisiko er økt.

Ressursbruk og andre hensyn

Vesentlige problemer, eller potensielle problemer, men ikke undersøkt

Trippelterapi med warfarin er betydelig mer ressurskrevende enn dobbel platehemmende behandling, og griper mer inn i pasientens liv.

Begrunnelse

Vi gir behandlingen en svak anbefaling grunnet ekstrapolering av relative effektestimater fra andre studier som sammenlignet warfarin + acetylsalisylsyre med acetylsalisylsyre alene.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Elektiv PCI med BMS
Intervensjon: 6-12mnd klopidogrel og ASA
Komparator: 1mnd klopidogrel og ASA

Sammendrag

Bibliografi: Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al; Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. Lancet. 2001;358(9281):527-533.
Pekdemir H, Cin VG, Camsari A, et al. A comparison of 1-month and 6-month clopidogrel therapy on clinical and angiographic outcome after stent implantation. Heart Vessels. 2003;18(3):123-129.

Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT III, et al; CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral anti- platelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. JAMA. 2002;288(19): 2411-2420.
Bernardi V, Szarfer J, Summay G, et al. Long-term versus short-term clopidogrel therapy in patients undergoing coronary stenting (from the Randomized Argentine Clopidogrel Stent [RACS] trial). Am J Cardiol. 2007;99(3):349-352.

Mortalitet: Ev. fatale blødninger er ikke rapportert.
Risiko for systematiske feil: Bernardi et al og Pekdemir et al blindet ikke studiene sine og inkluderte ikke en placebokontroll. Bernardi et al stoppet studien tidlig pga positive resultater. Akbulut et al hadde uklart studiedesign. Mehta et al hadde variabel oppfølgingstid.
Risiko med kortvarig behandling: Risikoestimater basert på data fra de inkluderte studiene.
Blødning: Det er uklart om de rapporterte blødningene inkluderte fatale hendelser.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** 1mnd klopidogrel og ASA — 6-12mnd klopidogrel og ASA	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Død (i løpet av 6-9mnd)	Relativ risiko 0.73 (CI 95% 0.48 - 1.13) Basert på data fra 3.39 pasienter i 3 RCT studier. Oppfølgingstid 6-12mnd	**28** per 1000 — **20** per 1000 Forskjell: **8 færre** per 1000 (CI 95% 15 færre - 4 flere)	**Lav** Nedgradert pga upresise tall og risiko for systematiske feil.	
Hjerteinfarkt (i løpet av 6-9mnd)	Relativ risiko 0.66 (CI 95% 0.5 - 0.86) Basert på data fra 4.852 pasienter i 3 RCT studier. Oppfølgingstid 6-12mnd	**54** per 1000 — **41** per 1000 Forskjell: **9 færre** per 1000 (CI 95% 14 færre - 4 færre)	**Moderat** Nedgradert pga risiko for systematiske feil.	
Hjerneslag (i løpet av 6-9mnd)	Relativ risiko 0.46 (CI 95% 0.16 - 1.32) Basert på data fra 2.194 pasienter i 3 RCT studier. Oppfølgingstid 6-12mnd	**10** per 1000 — **11** per 1000 Forskjell: **5 færre** per 1000 (CI 95% 8 færre - 3 flere)	**Lav** Nedgradert pga upresise tall og risiko for systematiske feil.	
Større blødning (i løpet av 6-9mnd)	Relativ risiko 1.17 (CI 95% 0.86 - 1.6) Basert på data fra 5.052 pasienter i 3 RCT studier. Oppfølgingstid 6-12mnd	**50** per 1000 — **58** per 1000 Forskjell: **8 flere** per 1000 (CI 95% 7 færre - 30 flere)	**Lav** Nedgradert pga upresise tall og risiko for systematiske feil.	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[241] Mehta SR et al, Clopidogrel in Unstable angina two contraceptives Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin Followed by long-term therapy in Patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. Lancet. 2001, 358 (9281) :527- 533.. Pubmed Tidsskrift

[242] Pekdemir H et al. A comparison of 1-month and 6-month clopidogrel therapy on clinical and angiographic outcome after stent implantation. Heart Vessels. 2003; 18 (3) :123-129. . Pubmed Tidsskrift

[243] Steinhubl SR et al, CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral anti-platelet therapy Following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. JAMA. 2002; 288 (19): 2411-2420. . Pubmed Tidsskrift

[244] Bernardi V et al. Long-term versus short-term clopidogrel therapy in Patients undergoing coronary stenting (from the Randomized Argentine Clopidogrel Stent [RACs] trial). Am J Cardiol. 2007: 99 (3) :349-352.. Pubmed Tidsskrift

PCI med medikamentavgivende (DES) stent

Svak Anbefaling

Vi foreslår trippelterapi i 3-6 mnd (warfarin med INR-mål 2,5 +/-0,5, acetylsalisylsyre 75 mg x 1 og klopidogrel 75 mg x 1).
Deretter foreslår vi seponering av warfarin og behandling med dobbel platehemmende behandling i opptil 12 mnd som ellers ved ACS.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Pr 1000 pasienter:
Behandling med trippelterapi i 3 mnd vil føre til 44 færre hjerneslag og 11 færre hjerteinfarkt enn behandling med dobbel platehemming, men gi 15 flere større ekstrakranielle blødninger. Risiko for blødning øker med varighet av trippelbehandlingen.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Vår tiltro til resultatene er liten grunnet stor grad av indirekte data og upresise effektestimater.

Verdier og preferanser

Ingen betydelig variasjon forventet

Retningslinjepanelet er av den oppfatning at de fleste pasienter vil foretrekke den reduksjon i hjerneslag og hjerteinfarkt som er forbundet med trippelbehandling, selv om blødningsrisiko er økt.

Ressursbruk og andre hensyn

Ingen vesentlige problemer med anbefalt alternativ

Trippelterapi med warfarin er betydelig mer ressurskrevende enn dobbel platehemmende behandling, og griper mer inn i pasientens liv.

Begrunnelse

Vi gir behandlingen en svak anbefaling grunnet ekstrapolering av relative effektestimater fra studier som sammenlignet warfarin + acetylsalisylsyre med acetylsalisylsyre alene.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Første året etter akutt koronarsyndrom
Intervensjon: Klopidogrel og ASA
Komparator: ASA

Sammendrag

Bibliografi: Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators (CURE). Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med. 2001;345(7):494-502.

Mortalitet: Av totalt antall dødsfall ble det observert 3.8% fatale blødnigner med ASA vs 3.1% med klopidogrel.
Utgangsrisiko for alle utfall med ASA er basert på data fra ASA-gruppen i CURE-studien.
Slag: 5.7% av alle slag var hemorragiske med ASA vs 9.3% med klopidogrel (CURE).
Blødning: 27.8% av alle blødninger var GI-blødninger med ASA vs 35.9% med klopidogrel (CURE).

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** ASA	 Klopidogrel og ASA	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Hjerneslag (i løpet av 1 år)	Relativ risiko 0.86 (CI 95% 0.63 - 1.18) Basert på data fra 19.185 pasienter i 1RCT studier. Oppfølgingstid 1.9år	**20** per 1000	**19** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 3 færre - 1 flere)	**Høy**	
Større blødning (i løpet av 1 år)	Relativ risiko 1.38 (CI 95% 1.13 - 1.67) Basert på data fra 19.185 pasienter i 1RCT studier. Oppfølgingstid 1.9år	**30** per 1000	**27** per 1000 Forskjell: **3 færre** per 1000 (CI 95% 9 færre - 3 flere)	**Høy**	
Hjerteinfarkt (i løpet av 1 år)	Relativ risiko 0.77 (CI 95% 0.67 - 0.89) Basert på data fra 19.185 pasienter i 1RCT	**70** per 1000	**60** per 1000	**Høy** Nedjustert pga upresise tall	

	studier. Oppfølgingstid 1.9år	Forskjell: **10 færre** per 1000 (CI 95% 20 færre - 0 færre)		
Vaskulær død (i løpet av 1 år)	Relativ risiko 0.93 (CI 95% 0.79 - 1.08) Basert på data fra 19.185 pasienter i 1RCT studier. Oppfølgingstid 1.9år	**60** per 1000 **55** per 1000 Forskjell: **5 færre** per 1000 (CI 95% 12 færre - 4 flere)	**Moderat** Nedjustert pga upresise tall	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[207] Yusuf S et al. Clopidogrel in Unstable Angina two Prevent Recurrent Events Trial Investigators (CURE). Effects of clopidogrel in Addition to Aspirin in Patients with acute coronary syndromes without ST- segment elevation. N Engl J Med. 2001, 345 (7) :494-502.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Elektiv PCI med DES
Intervensjon: 19mnd klopidogrel og ASA
Komparator: 12mnd klopidogrel og ASA

Sammendrag

Bibliografi: Park SJ, Park DW, Kim YH, et al. Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents. N Engl J Med. 2010;362(15):1374-1382.

Risiko med 12 mnd behandling: Risikoestimatet er basert på de data fra Park et al.
Blødning: Større blødning er definert etter TIMI-kriteriene. Ingen fatale blødninger ble rapportert.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** 12mnd klopidogrel og ASA 19mnd klopidogrel og ASA	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Hjerneslag (perioden 19 mnd)	Relativ risiko 2.64 (CI 95% 0.76 - 9.16) Basert på data fra 2.701 pasienter i 2 RCT	**2** per 1000 **12** per 1000 Forskjell: **3 flere** per 1000	**Moderat** Nedgradert pga mupresise tall	

	studier. Oppfølgingstid 19mnd	(CI 95% 1 færre - 16 flere)		
Død (perioden 19 mnd)	Relativ risiko 1.65 (CI 95% 0.8 - 3.36) Basert på data fra 2.701 pasienter i 2 RCT studier. Oppfølgingstid 19mnd	**6** per 1000 **12** per 1000 Forskjell: **4 flere** per 1000 (CI 95% 1 færre - 4 flere)	**Moderat** Nedgradert pga mupresise tall	
Hjerteinfarkt (perioden 19 mnd)	Relativ risiko 1.73 (CI 95% 0.54 - 5.53) Basert på data fra 2.701 pasienter i 2 RCT studier. Oppfølgingstid 19mnd	**3** per 1000 **5** per 1000 Forskjell: **2 flere** per 1000 (CI 95% 1 færre - 13 flere)	**Moderat** Nedgradert pga mupresise tall	
Større blødning (perioden 19 mnd)	Relativ risiko 2.97 (CI 95% 0.43 - 20.72) Basert på data fra 2.701 pasienter i 2 RCT studier. Oppfølgingstid 19mnd	**1** per 1000 **3** per 1000 Forskjell: **2 flere** per 1000 (CI 95% 1 færre - 19 flere)	**Moderat** Nedgradert pga mupresise tall	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[245] Park SJ et al. Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents. N Engl J Med. 2010: 362 (15) :1374-1382.. Pubmed Tidsskrift

Sterk Anbefaling

Etter 12 mnd anbefales enkel platehemmende behandling som ellers ved stabil koronarsykdom.

Merknad: Varigheten av warfarinbehandlingen må vurderes individuelt, avhengig av de ekkokardiografiske funn under oppfølgingen

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Dersom vi behandler 1000 pasienter i 5 år med acetylsalisylsyre, vil det føre til 13 færre dødsfall, 37 færre hjerteinfarkter og 26 færre hjerneslag sammenliknet med ingen behandling. Behandlingen vil medføre en økning på 25 alvorlige ekstra-kranielle blødninger. Behandling med klopidogrel kan gi noe færre hjerteinfarkter enn acetylsalisylsyre, men ingen signifikant større effekt på død, hjerneslag eller blødninger.

Kvalitet på dokumentasjonen Moderat

Vår tiltro til effekt-estimatene for hjerteinfarkt og hjerneslag er stor. Vår tiltro til effektestimatene for død og blødning er moderat, grunnet upresise effektestimater. Det samme gjelder for effekten av klopidogrel vs acetylsalisylsyre.

Verdier og preferanser Ingen betydelig variasjon forventet

Da behandling med acetylsalisylsyre som sekundærprofylakse til disse pasienter gir betydelig redusert risiko for nytt hjerteinfarkt og hjerneslag, med kun en moderat økning i blødningsrisiko, antar vi at de fleste pasienter vil ønske denne behandlingen.

Ressursbruk og andre hensyn Ingen vesentlige problemer med anbefalt alternativ

Prisen for acetylsalisylsyre er lav. Klopidogrel kan refunderes etter individuell søknad på denne indikasjon, ved intoleranse for acetylsalisylsyre. For oppdaterte opplysninger henvises det til www.legemiddelverket.no.

Begrunnelse

Vi gir behandlingen en sterk anbefaling grunnet betydelig reduksjon i forekomst av hjerteinfarkt og hjerneslag. Da klopidogrel anses som tilnærmet likverdig på denne indikasjon, men har noe høyere pris, anbefales acetylsalisylsyre som standardbehandling.

10.5 - Elektiv PCI-behandling

PCI med metallstent

Sterk Anbefaling

I den første måneden anbefaler vi dobbel platehemmende behandling med acetylsalisylsyre 75 mg x 1 og klopidogrel 75 mg x 1 framfor enkel platehemmende behandling.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Hos 1000 pasienter behandlet i 30 dager:
Behandling med dobbel platehemming med acetylsalisylsyre og klopidogrel i 1 mnd etter innsetting av metallstent vil føre til 19 færre hjerteinfarkter sammenliknet med acetylsalisylsyre alene. Effekten på død og alvorlig ekstrakraniell blødning er usikker. Forlenget dobbel platehemmende behandling i 6 til 12 mnd gir 9 færre hjerteinfarkt enn monoterapi med acetylsalisylsyre, men har usikker effekt på død, slag og alvorlig blødning. Etter 12 mnd er fordeler og ulemper som for pasienter med stabil koronarsykdom.

Kvalitet på dokumentasjonen Moderat

Vår tiltro til effektestimatene den første måneden er moderat pga upresise estimater.
Vår tiltro til effektestimatene for de neste 11 mnd er liten pga. upresise effektestimater, og stor risiko for bias (lav kvalitet på dokumentasjonen).

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Pasienter som er motvillige til å ta medisiner over tid for å oppnå en liten helsegevinst vil ikke ønske å bruke dobbel platehemmende behandling i mer enn 1 mnd etter PCI med innsetting av metallstent.

Ressursbruk og andre hensyn

Ingen vesentlige problemer med anbefalt alternativ

Behandlingen er lite ressurskrevende.

Begrunnelse

Antitrombotisk behandling etter PCI med innsetting av metallstent er nødvendig for å hindre stenttrombose og hjerteinfarkt. Risikoen avtar etter hvert som stenten endotelialiseres (i løpet av 4-6 uker). Dobbel platehemmende behandling med acetylsalisylsyre og klopidogrel den første måneden etter elektiv PCI med metallstent gis en sterk anbefaling pga betydelig reduksjon i risiko for hjerteinfarkt og stenttrombose. Utvidet behandling med dobbel platehemming i 6-12 mnd gis en svak anbefaling grunnet usikre effektestimater og usikkerhet angående effekt på blødningsrisiko.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Elektiv PCI med BMS
Intervensjon: 6-12mnd klopidogrel og ASA
Komparator: 1mnd klopidogrel og ASA

Sammendrag

Bibliografi: Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al; Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. Lancet. 2001;358(9281):527-533.
Pekdemir H, Cin VG, Camsari A, et al. A comparison of 1-month and 6-month clopidogrel therapy on clinical and angiographic outcome after stent implantation. Heart Vessels. 2003;18(3):123-129.
Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT III, et al; CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral anti- platelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. JAMA. 2002;288(19): 2411-2420.
Bernardi V, Szarfer J, Summay G, et al. Long-term versus short-term clopidogrel therapy in patients undergoing coronary stenting (from the Randomized Argentine Clopidogrel Stent [RACS] trial). Am J Cardiol. 2007;99(3):349-352.

Mortalitet: Ev. fatale blødninger er ikke rapportert.
Risiko for systematiske feil: Bernardi et al og Pekdemir et al blindet ikke studiene sine og inkluderte ikke en placebokontroll. Bernardi et al stoppet studien tidlig pga positive resultater. Akbulut et al hadde uklart studiedesign. Mehta et al hadde variabel oppfølgingstid.
Risiko med kortvarig behandling: Risikoestimater basert på data fra de inkluderte studiene.
Blødning: Det er uklart om de rapporterte blødningene inkluderte fatale hendelser.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** 1mnd klopidogrel og ASA	 6-12mnd klopidogrel og ASA	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Død (i løpet av 6-9mnd)	Relativ risiko 0.73 (CI 95% 0.48 - 1.13)	**28**	**20**	**Lav**	

	Basert på data fra 3.39 pasienter i 3 RCT studier. Oppfølgingstid 6-12mnd	per 1000 per 1000 Forskjell: **8 færre** per 1000 (CI 95% 15 færre - 4 flere)	Nedgradert pga upresise tall og risiko for systematiske feil.	
Hjerteinfarkt (i løpet av 6-9mnd)	Relativ risiko 0.66 (CI 95% 0.5 - 0.86) Basert på data fra 4.852 pasienter i 3 RCT studier. Oppfølgingstid 6-12mnd	**54** per 1000 **41** per 1000 Forskjell: **9 færre** per 1000 (CI 95% 14 færre - 4 færre)	**Moderat** Nedgradert pga risiko for systematiske feil.	
Hjerneslag (i løpet av 6-9mnd)	Relativ risiko 0.46 (CI 95% 0.16 - 1.32) Basert på data fra 2.194 pasienter i 3 RCT studier. Oppfølgingstid 6-12mnd	**10** per 1000 **11** per 1000 Forskjell: **5 færre** per 1000 (CI 95% 8 færre - 3 flere)	**Lav** Nedgradert pga upresise tall og risiko for systematiske feil.	
Større blødning (i løpet av 6-9mnd)	Relativ risiko 1.17 (CI 95% 0.86 - 1.6) Basert på data fra 5.052 pasienter i 3 RCT studier. Oppfølgingstid 6-12mnd	**50** per 1000 **58** per 1000 Forskjell: **8 flere** per 1000 (CI 95% 7 færre - 30 flere)	**Lav** Nedgradert pga upresise tall og risiko for systematiske feil.	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[241] Mehta SR et al, Clopidogrel in Unstable angina two contraceptives Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin Followed by long-term therapy in Patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. Lancet. 2001, 358 (9281) :527- 533.. Pubmed Tidsskrift

[242] Pekdemir H et al. A comparison of 1-month and 6-month clopidogrel therapy on clinical and angiographic outcome after stent implantation. Heart Vessels. 2003; 18 (3) :123-129. . Pubmed Tidsskrift

[243] Steinhubl SR et al, CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral anti-platelet therapy Following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. JAMA. 2002; 288 (19): 2411-2420. . Pubmed Tidsskrift

[244] Bernardi V et al. Long-term versus short-term clopidogrel therapy in Patients undergoing coronary stenting (from the Randomized Argentine Clopidogrel Stent [RACs] trial). Am J Cardiol. 2007: 99 (3) :349-352.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Første mnd etter PCI
Intervensjon: Thienopyridine og ASA
Komparator: Warfarin og ASA

Sammendrag

Bibliografi: Cosmi B, Rubboli A, Castelvetri C, Milandri M. Ticlopidine versus oral anticoagulation for coronary stenting. Cochrane Database Syst Rev. 2001;(4):CD002133.

Risiko med warfarin + ASA: Risikoestimatet er basert på data fra kontrollgruppene i den inkluderte meta-analysen.
Systematiske feil: Kvaliteten på dokumentasjonen er nedgradert pga manglende blinding i de randomiserte studiene.
Blødning: Det var stor variasjon i definisjonen av større blødning mellom de ulike studiene. Blødningsestimatene var også heterogene (variable resultater) på tvers av de ulike studiene.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Warfarin og ASA	Thienopyridine og ASA	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Hjerteinfarkt (30 dager)	Relativ risiko 0.5 (CI 95% 0.29 - 0.83) Basert på data fra 2,436 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 4-6 uker	**39** per 1000	**20** per 1000 Forskjell: **19 færre** per 1000 (CI 95% 28 færre - 7 færre)	**Moderat** Risiko for systematiske feil	
Død (30 dager)	Relativ risiko 0.73 (CI 95% 0.25 - 2.18) Basert på data fra 2,436 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 4-6 uker	**7** per 1000	**5** per 1000 Forskjell: **2 færre** per 1000 (CI 95% 5 færre - 8 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning (30 dager)	Relativ risiko 0.38 (CI 95% 0.14 - 1.02) Basert på data fra 2,436 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 4-6 uker	**64** per 1000	**24** per 1000 Forskjell: **40 færre** per 1000 (CI 95% 55 færre - 1 flere)	**Lav** Upresise estimater, heterogene resultater og studiebegrensninger	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[296] Cosmi B et al. Ticlopidine versus oral anticoagulation for coronary stenting. Cochrane Database Syst Rev. 2001; (4): CD002133. Pubmed Tidsskrift

Svak Anbefaling

I de neste 11 mnd foreslår vi å fortsette med samme dobbel platehemmende behandling.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Hos 1000 pasienter behandlet i 30 dager:
Behandling med dobbel platehemming med acetylsalisylsyre og klopidogrel i 1 mnd etter innsetting av metallstent vil føre til 19 færre hjerteinfarkter sammenliknet med acetylsalisylsyre alene. Effekten på død og alvorlig ekstrakraniell blødning er usikker. Forlenget dobbel platehemmende behandling i 6 til 12 mnd gir 9 færre hjerteinfarkt enn monoterapi med acetylsalisylsyre, men har usikker effekt på død, slag og alvorlig blødning. Etter 12 mnd er fordeler og ulemper som for pasienter med stabil koronarsykdom.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Vår tiltro til effektestimatene den første måneden er moderat pga upresise estimater.
Vår tiltro til effektestimatene for de neste 11 mnd er liten pga. upresise effektestimater, og stor risiko for bias (lav kvalitet på dokumentasjonen).

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Pasienter som er motvillige til å ta medisiner over tid for å oppnå en liten helsegevinst vil ikke ønske å bruke dobbel platehemmende behandling i mer enn 1 mnd etter PCI med innsetting av metallstent.

Ressursbruk og andre hensyn

Ingen vesentlige problemer med anbefalt alternativ

Behandlingen er lite ressurskrevende.

Begrunnelse

Antitrombotisk behandling etter PCI med innsetting av metallstent er nødvendig for å hindre stenttrombose og hjerteinfarkt. Risikoen avtar etter hvert som stenten endotelialiseres (i løpet av 4-6 uker). Dobbel platehemmende behandling med acetylsalisylsyre og klopidogrel den første måneden etter elektiv PCI med metallstent gis en sterk anbefaling pga betydelig reduksjon i risiko for hjerteinfarkt og stenttrombose. Utvidet behandling med dobbel platehemming i 6-12 mnd gis en svak anbefaling grunnet usikre effektestimater og usikkerhet angående effekt på blødningsrisiko.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Elektiv PCI med BMS
Intervensjon: 6-12mnd klopidogrel og ASA
Komparator: 1mnd klopidogrel og ASA

Sammendrag

Bibliografi: Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al; Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. Lancet. 2001;358(9281):527-533.
Pekdemir H, Cin VG, Camsari A, et al. A comparison of 1-month and 6-month clopidogrel therapy on clinical and angiographic outcome after stent implantation. Heart Vessels. 2003;18(3):123-129.
Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT III, et al; CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral anti- platelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. JAMA. 2002;288(19): 2411-2420.
Bernardi V, Szarfer J, Summay G, et al. Long-term versus short-term clopidogrel therapy in patients undergoing coronary stenting (from the Randomized Argentine Clopidogrel Stent [RACS] trial). Am J Cardiol. 2007;99(3):349-352.

Mortalitet: Ev. fatale blødninger er ikke rapportert.
Risiko for systematiske feil: Bernardi et al og Pekdemir et al blindet ikke studiene sine og inkluderte ikke en placebokontroll. Bernardi et al stoppet studien tidlig pga positive resultater. Akbulut et al hadde uklart studiedesign. Mehta et al hadde variabel oppfølgingstid.
Risiko med kortvarig behandling: Risikoestimater basert på data fra de inkluderte studiene.
Blødning: Det er uklart om de rapporterte blødningene inkluderte fatale hendelser.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** 1mnd klopidogrel og ASA	6-12mnd klopidogrel og ASA	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Død (i løpet av 6-9mnd)	Relativ risiko 0.73 (CI 95% 0.48 - 1.13) Basert på data fra 3.39 pasienter i 3 RCT studier. Oppfølgingstid 6-12mnd	**28** per 1000	**20** per 1000 Forskjell: **8 færre** per 1000 (CI 95% 15 færre - 4 flere)	**Lav** Nedgradert pga upresise tall og risiko for systematiske feil.	
Hjerteinfarkt (i løpet av 6-9mnd)	Relativ risiko 0.66 (CI 95% 0.5 - 0.86) Basert på data fra 4.852 pasienter i 3 RCT studier. Oppfølgingstid 6-12mnd	**54** per 1000	**41** per 1000 Forskjell: **9 færre** per 1000 (CI 95% 14 færre - 4 færre)	**Moderat** Nedgradert pga risiko for systematiske feil.	

Hjerneslag (i løpet av 6-9mnd)	Relativ risiko 0.46 (CI 95% 0.16 - 1.32) Basert på data fra 2.194 pasienter i 3 RCT studier. Oppfølgingstid 6-12mnd	**10** per 1000 **11** per 1000 Forskjell: **5 færre** per 1000 (CI 95% 8 færre - 3 flere)	**Lav** Nedgradert pga upresise tall og risiko for systematiske feil.	
Større blødning (i løpet av 6-9mnd)	Relativ risiko 1.17 (CI 95% 0.86 - 1.6) Basert på data fra 5.052 pasienter i 3 RCT studier. Oppfølgingstid 6-12mnd	**50** per 1000 **58** per 1000 Forskjell: **8 flere** per 1000 (CI 95% 7 færre - 30 flere)	**Lav** Nedgradert pga upresise tall og risiko for systematiske feil.	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[241] Mehta SR et al, Clopidogrel in Unstable angina two contraceptives Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin Followed by long-term therapy in Patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. Lancet. 2001, 358 (9281) :527- 533.. Pubmed Tidsskrift

[242] Pekdemir H et al. A comparison of 1-month and 6-month clopidogrel therapy on clinical and angiographic outcome after stent implantation. Heart Vessels. 2003; 18 (3) :123-129. . Pubmed Tidsskrift

[243] Steinhubl SR et al, CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral anti-platelet therapy Following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. JAMA. 2002; 288 (19): 2411-2420. . Pubmed Tidsskrift

[244] Bernardi V et al. Long-term versus short-term clopidogrel therapy in Patients undergoing coronary stenting (from the Randomized Argentine Clopidogrel Stent [RACs] trial). Am J Cardiol. 2007: 99 (3) :349-352.. Pubmed Tidsskrift

Sterk Anbefaling

Etter 12 mnd anbefaler vi enkel framfor dobbel platehemmende behandling som ved stabil koronarsykdom til alle som har gjennomgått elektiv PCI.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Dersom vi behandler 1000 pasienter i 5 år med acetylsalisylsyre, vil det føre til 13 færre dødsfall, 37 færre hjerteinfarkter og 26 færre hjerneslag sammenliknet med ingen behandling. Behandlingen vil medføre en økning på 25 alvorlige ekstra-kranielle blødninger.

Behandling med klopidogrel kan gi noe færre hjerteinfarkter enn acetylsalisylsyre, men ingen signifikant større effekt på død, hjerneslag eller blødninger.

Kvalitet på dokumentasjonen Moderat

Vår tiltro til effekt-estimatene for hjerteinfarkt og hjerneslag er stor. Vår tiltro til effektestimatene for død og blødning er moderat, grunnet upresise effektestimater. Det samme gjelder for effekten av klopidogrel vs acetylsalisylsyre.

Verdier og preferanser Ingen betydelig variasjon forventet

Da behandling med acetylsalisylsyre som sekundærprofylakse til disse pasienter gir betydelig redusert risiko for nytt hjerteinfarkt og hjerneslag, med kun en moderat økning i blødningsrisiko, antar vi at de fleste pasienter vil ønske denne behandlingen.

Ressursbruk og andre hensyn Ingen vesentlige problemer med anbefalt alternativ

Prisen for acetylsalisylsyre er lav. Klopidogrel kan, ved intoleranse for acetylsalisylsyre refunderes etter individuell søknad på denne indikasjon. For oppdaterte opplysninger henvises det til www.legemiddelverket.no.

Begrunnelse

Vi gir behandlingen en sterk anbefaling grunnet betydelig reduksjon i forekomst av hjerteinfarkt og hjerneslag. Da klopidogrel anses som tilnærmet likverdig på denne indikasjon, men har noe høyere pris, anbefales acetylsalisylsyre som standardbehandling.

Problemstilling/ PICO

Populasjon:	Elektiv PCI med BMS
Intervensjon:	6-12mnd klopidogrel og ASA
Komparator:	1mnd klopidogrel og ASA

Sammendrag

Bibliografi: Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al; Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. Lancet. 2001;358(9281):527-533.
Pekdemir H, Cin VG, Camsari A, et al. A comparison of 1-month and 6-month clopidogrel therapy on clinical and angiographic outcome after stent implantation. Heart Vessels. 2003;18(3):123-129.
Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT III, et al; CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral anti- platelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. JAMA. 2002;288(19): 2411-2420.
Bernardi V, Szarfer J, Summay G, et al. Long-term versus short-term clopidogrel therapy in patients undergoing coronary stenting (from the Randomized Argentine Clopidogrel Stent [RACS] trial). Am J Cardiol. 2007;99(3):349-352.

Mortalitet: Ev. fatale blødninger er ikke rapportert.
Risiko for systematiske feil: Bernardi et al og Pekdemir et al blindet ikke studiene sine og inkluderte ikke en placebokontroll. Bernardi et al stoppet studien tidlig pga positive resultater. Akbulut et al hadde uklart studiedesign. Mehta et al hadde variabel oppfølgingstid.
Risiko med kortvarig behandling: Risikoestimater basert på data fra de inkluderte studiene.
Blødning: Det er uklart om de rapporterte blødningene inkluderte fatale hendelser.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** 1mnd klopidogrel og ASA 6-12mnd klopidogrel og ASA	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Død (i løpet av 6-9mnd)	Relativ risiko 0.73 (CI 95% 0.48 - 1.13) Basert på data fra 3.39 pasienter i 3 RCT studier. Oppfølgingstid 6-12mnd	**28** per 1000 **20** per 1000 Forskjell: **8 færre** per 1000 (CI 95% 15 færre - 4 flere)	**Lav** Nedgradert pga upresise tall og risiko for systematiske feil.	
Hjerteinfarkt (i løpet av 6-9mnd)	Relativ risiko 0.66 (CI 95% 0.5 - 0.86) Basert på data fra 4.852 pasienter i 3 RCT studier. Oppfølgingstid 6-12mnd	**54** per 1000 **41** per 1000 Forskjell: **9 færre** per 1000 (CI 95% 14 færre - 4 færre)	**Moderat** Nedgradert pga risiko for systematiske feil.	
Hjerneslag (i løpet av 6-9mnd)	Relativ risiko 0.46 (CI 95% 0.16 - 1.32) Basert på data fra 2.194 pasienter i 3 RCT studier. Oppfølgingstid 6-12mnd	**10** per 1000 **11** per 1000 Forskjell: **5 færre** per 1000 (CI 95% 8 færre - 3 flere)	**Lav** Nedgradert pga upresise tall og risiko for systematiske feil.	
Større blødning (i løpet av 6-9mnd)	Relativ risiko 1.17 (CI 95% 0.86 - 1.6) Basert på data fra 5.052 pasienter i 3 RCT studier. Oppfølgingstid 6-12mnd	**50** per 1000 **58** per 1000 Forskjell: **8 flere** per 1000 (CI 95% 7 færre - 30 flere)	**Lav** Nedgradert pga upresise tall og risiko for systematiske feil.	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[241] Mehta SR et al, Clopidogrel in Unstable angina two contraceptives Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin Followed by long-term therapy in Patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. Lancet. 2001, 358 (9281) :527- 533.. Pubmed Tidsskrift

[242] Pekdemir H et al. A comparison of 1-month and 6-month clopidogrel therapy on clinical and angiographic outcome after stent implantation. Heart Vessels. 2003; 18 (3) :123-129. . Pubmed Tidsskrift

[243] Steinhubl SR et al, CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral anti-platelet therapy Following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. JAMA. 2002; 288 (19): 2411-2420. . Pubmed Tidsskrift

[244] Bernardi V et al. Long-term versus short-term clopidogrel therapy in Patients undergoing coronary stenting (from the Randomized Argentine Clopidogrel Stent [RACs] trial). Am J Cardiol. 2007: 99 (3) :349-352.. Pubmed Tidsskrift

PCI med medikamentavgivende (DES) stent

Sterk Anbefaling

I de første 6 mnd anbefaler vi dobbel platehemmende behandling (acetylsalisylsyre 75 mg og klopidogrel 75 mg daglig) framfor monoterapi med acetylsalisylsyre.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Forlenget dobbel platehemmende behandling i 6 til 12 mnd synes å være forbundet med færre stenttromboser og hjerteinfarkt enn monoterapi med acetylsalisylsyre. Etter 12 mnd er det ingen fordeler med dobbel framfor enkel platehemmende behandling.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Det finnes ingen randomiserte studier som har undersøkt effekten av kortere varighet av dobbel platehemming ved DES enn 3-6 mnd. Det finnes derimot tre randomiserte studier som har vurdert effekten av > 6 mnd behandling med dobbel platehemming, og ut ifra disse ser det ikke ut som det er noen særlig gevinst ved å fortsette DAPT utover 6 mnd (PRODIGY, EXCELLENT og ZEST LATE). Vår tiltro til disse effektestimatene er moderat pga vide konfidensintervaller.

Verdier og preferanser

Ingen betydelig variasjon forventet

Pasienter som er motvillige til å ta medisiner over tid for å oppnå en liten helsegevinst vil ikke ønske å bruke dobbel platehemmende behandling i mer enn 6 mnd etter PCI med innsetting av DES-stent.

Ressursbruk og andre hensyn

Ingen vesentlige problemer med anbefalt alternativ

Prisen for klopidogrel er lav. For oppdaterte opplysninger henvises det til www.legemiddelverket.no.

Begrunnelse

Grunnet langsommere endotelialisering av DES-stenter og dermed økt varighet av trombogenisiteten er det behov for lenger varighet av dobbel platehemmende behandling enn ved metallstenter.

Dobbel platehemmende behandling med acetylsalisylsyre og klopidogrel i minimum 6 måneder etter elektiv PCI med medikamentstent (DES) gis en sterk anbefaling pga betydelig reduksjon i risiko for hjerteinfarkt og stenttrombose.

Utvidet behandling med dobbel platehemming i 6-12 mnd gis en svak anbefaling grunnet usikre effektestimater.

Enkel platehemmende behandling fra og med 12 mnd gis en sterk anbefaling grunnet manglende tilleggseffekt av dobbel platehemming utover 12 mnd.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Elektiv PCI med DES
Intervensjon: Kortvarig behandling med ASA+klopidogrel
Komparator: Langvarig behandling med ASA + klopidogrel

Sammendrag

Bibliografi: Valgimigli M, et al, Benefits and risks of long-term duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stenting: A meta-analysis..., Int J Cardiol (2013), http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.03.047.

Kvalitet på dokumentasjonen: Alle de tre inkluderte studiene var randomiserte, men ingen var blindet. Kvaliteten på dokumentasjonen er ikke nedgradert pga dette. Det er en viss grad av heterogenitet mellom studiene i hvilke pasienter som ble inkludert og på hvilket tidspunkt. Eksempelvis inkluderte Real-late/Zest-late-studien pasienter først etter et år med dobbel platehemming og kun pasienter uten større hendelser (hjerteinfarkt, slag etc). Excellent-studien ekskluderte også høyrisikopasienter. Behandlingslengde varierte mellom de ulike studiene: Intervensjonsgruppen i Real/Zest-late-studien ble behandlet i 24 mnd etter en akutt koronar hendelse (kortvarig behandling = 12 mnd), i EXCELLENT ble de behandlet i 12 mnd (kortvarig behandling = 6 mnd), mens i PRODIGY mottok de 24 mnd behandling (kortvarig behandling = 6 mnd).

Risiko med kortvarig behandling med dobbel platehemming: Risikoestimater basert på de inkluderte studiene.

Blødning: Større blødning definert etter TIMI-kriteriene.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Langvarig behandling med ASA + klopidogrel	 Kortvarig behandling med ASA+klopidogrel	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Hjerneslag	Relativ risiko 1.93 (CI 95% 1.01 - 3.69) Basert på data fra 5,622 pasienter i 3 RCT studier. Oppfølgingstid 24 mnd	**5** per 1000	**10** per 1000 Forskjell: **5 flere** per 1000 (CI 95% 1 flere - 13 færre)	**Moderat** Nedgradert pga upresise estimater og heterogen populasjon	
Totalmortalitet	Relativ risiko 1.29 (CI 95% 0.85 - 1.93) Basert på data fra 5,622 pasienter i 3 RCT studier. Oppfølgingstid 24 mnd	**15** per 1000	**19** per 1000 Forskjell: **4 flere** per 1000 (CI 95% 2 færre - 14 flere)	**Moderat** Nedgradert pga upresise estimater og heterogen populasjon	
Hjerteinfarkt	Relativ risiko 0.91 (CI 95% 0.58 - 1.42) Basert på data fra 5,622 pasienter i 3 RCT	**16** per 1000	**3** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000	**Moderat** Nedgradert pga upresise estimater og heterogen populasjon	

	studier. Oppfølgingstid 24 mnd	(CI 95% 7 færre - 7 færre)		
Større blødning	Relativ risiko 2.51 (CI 95% 1.1 - 5.71) Basert på data fra 5,622 pasienter i 3 RCT studier. Oppfølgingstid 24 mnd	**3** per 1000 **8** per 1000 Forskjell: **5 flere** per 1000 (CI 95% 0 flere - 14 flere)	**Moderat** Nedgradert pga upresise estimater og heterogen populasjon	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[298] Valgimigli M et al, Benefits and risks of long-term duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stenting: A meta-analysis of randomized trials. Int J Cardiol (2013). Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Første mnd etter PCI
Intervensjon: Thienopyridine og ASA
Komparator: Warfarin og ASA

Sammendrag

Bibliografi: Cosmi B, Rubboli A, Castelvetri C, Milandri M. Ticlopidine versus oral anticoagulation for coronary stenting. Cochrane Database Syst Rev. 2001;(4):CD002133.

Risiko med warfarin + ASA: Risikoestimatet er basert på data fra kontrollgruppene i den inkluderte meta-analysen.
Systematiske feil: Kvaliteten på dokumentasjonen er nedgradert pga manglende blinding i de randomiserte studiene.
Blødning: Det var stor variasjon i definisjonen av større blødning mellom de ulike studiene. Blødningsestimatene var også heterogene (variable resultater) på tvers av de ulike studiene.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Warfarin og ASA / Thienopyridine og ASA	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Hjerteinfarkt (30 dager)	Relativ risiko 0.5 (CI 95% 0.29 - 0.83) Basert på data fra 2,436 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 4-6 uker	**39** per 1000 **20** per 1000 Forskjell: **19 færre** per 1000	**Moderat** Risiko for systematiske feil	

		(CI 95% 28 færre - 7 færre)		
Død (30 dager)	Relativ risiko 0.73 (CI 95% 0.25 - 2.18) Basert på data fra 2,436 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 4-6 uker	**7** per 1000 **5** per 1000 Forskjell: **2 færre** per 1000 (CI 95% 5 færre - 8 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning (30 dager)	Relativ risiko 0.38 (CI 95% 0.14 - 1.02) Basert på data fra 2,436 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 4-6 uker	**64** per 1000 **24** per 1000 Forskjell: **40 færre** per 1000 (CI 95% 55 færre - 1 flere)	**Lav** Upresise estimater, heterogene resultater og studiebegrensninger	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[296] Cosmi B et al. Ticlopidine versus oral anticoagulation for coronary stenting. Cochrane Database Syst Rev. 2001; (4): CD002133. Pubmed Tidsskrift

Svak Anbefaling

Etter 6 mnd foreslår vi å fortsette med samme dobbel platehemmende behandling i opptil 12 mnd.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Forlenget dobbel platehemmende behandling i 6 til 12 mnd synes å være forbundet med færre stenttromboser og hjerteinfarkt enn monoterapi med acetylsalisylsyre. Etter 12 mnd er det ingen fordeler med dobbel framfor enkel platehemmende behandling.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Det finnes ingen randomiserte studier som har undersøkt effekten av kortere varighet av dobbel platehemming ved DES enn 3-6 mnd. Det finnes derimot tre randomiserte studier som har vurdert effekten av > 6 mnd behandling med dobbel platehemming, og ut ifra disse ser det ikke ut som det er noen særlig gevinst ved å fortsette DAPT utover 6 mnd (PRODIGY, EXCELLENT og ZEST LATE). Vår tiltro til disse effektestimatene er moderat pga vide konfidensintervaller.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Pasienter som er motvillige til å ta medisiner over tid for å oppnå en liten helsegevinst vil ikke ønske å bruke dobbel platehemmende behandling i mer enn 6 mnd etter PCI med innsetting av DES-stent.

Ressursbruk og andre hensyn

Ingen vesentlige problemer med anbefalt alternativ

Prisen for klopidogrel er lav. For oppdaterte opplysninger henvises det til www.legemiddelverket.no.

Begrunnelse

Grunnet langsommere endotelialisering av DES-stenter og dermed økt varighet av trombogenisiteten er det behov for lenger varighet av dobbel platehemmende behandling enn ved metallstenter.

Dobbel platehemmende behandling med acetylsalisylsyre og klopidogrel i minimum 6 måneder etter elektiv PCI med medikamentstent (DES) gis en sterk anbefaling pga betydelig reduksjon i risiko for hjerteinfarkt og stenttrombose.

Utvidet behandling med dobbel platehemming i 6-12 mnd gis en svak anbefaling grunnet usikre effektestimater

Enkel platehemmende behandling fra og med 12 mnd gis en sterk anbefaling grunnet manglende tilleggseffekt av dobbel platehemming utover 12 mnd.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Elektiv PCI med DES
Intervensjon: Kortvarig behandling med ASA+klopidogrel
Komparator: Langvarig behandling med ASA + klopidogrel

Sammendrag

Bibliografi: Valgimigli M, et al, Benefits and risks of long-term duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stenting: A meta-analysis..., Int J Cardiol (2013), http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.03.047.

Kvalitet på dokumentasjonen: Alle de tre inkluderte studiene var randomiserte, men ingen var blindet. Kvaliteten på dokumentasjonen er ikke nedgradert pga dette. Det er en viss grad av heterogenitet mellom studiene i hvilke pasienter som ble inkludert og på hvilket tidspunkt. Eksempelvis inkluderte Real-late/Zest-late-studien pasienter først etter et år med dobbel platehemming og kun pasienter uten større hendelser (hjerteinfarkt, slag etc). Excellent-studien ekskluderte også høyrisikopasienter. Behandlingslengde varierte mellom de ulike studiene: Intervensjonsgruppen i Real/Zest-late-studien ble behandlet i 24 mnd etter en akutt koronar hendelse (kortvarig behandling = 12 mnd), i EXCELLENT ble de behandlet i 12 mnd (kortvarig behandling = 6 mnd), mens i PRODIGY mottok de 24 mnd behandling (kortvarig behandling = 6 mnd).

Risiko med kortvarig behandling med dobbel platehemming: Risikoestimater basert på de inkluderte studiene.

Blødning: Større blødning definert etter TIMI-kriteriene.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Langvarig behandling med ASA + klopidogrel	 Kortvarig behandling med ASA+klopidogrel	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Hjerneslag	Relativ risiko 1.93 (CI 95% 1.01 - 3.69) Basert på data fra 5,622	**5**	**10**	**Moderat**	

	pasienter i 3 RCT studier. Oppfølgingstid 24 mnd	per 1000 per 1000 Forskjell: **5 flere** per 1000 (CI 95% 1 flere - 13 færre)	Nedgradert pga upresise estimater og heterogen populasjon	
Totalmortalitet	Relativ risiko 1.29 (CI 95% 0.85 - 1.93) Basert på data fra 5,622 pasienter i 3 RCT studier. Oppfølgingstid 24 mnd	**15** per 1000 **19** per 1000 Forskjell: **4 flere** per 1000 (CI 95% 2 færre - 14 flere)	**Moderat** Nedgradert pga upresise estimater og heterogen populasjon	
Hjerteinfarkt	Relativ risiko 0.91 (CI 95% 0.58 - 1.42) Basert på data fra 5,622 pasienter i 3 RCT studier. Oppfølgingstid 24 mnd	**16** per 1000 **3** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 7 færre - 7 færre)	**Moderat** Nedgradert pga upresise estimater og heterogen populasjon	
Større blødning	Relativ risiko 2.51 (CI 95% 1.1 - 5.71) Basert på data fra 5,622 pasienter i 3 RCT studier. Oppfølgingstid 24 mnd	**3** per 1000 **8** per 1000 Forskjell: **5 flere** per 1000 (CI 95% 0 flere - 14 flere)	**Moderat** Nedgradert pga upresise estimater og heterogen populasjon	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[298] Valgimigli M et al, Benefits and risks of long-term duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stenting: A meta-analysis of randomized trials. Int J Cardiol (2013). Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Første mnd etter PCI
Intervensjon: Thienopyridine og ASA
Komparator: Warfarin og ASA

Sammendrag

Bibliografi: Cosmi B, Rubboli A, Castelvetri C, Milandri M. Ticlopidine versus oral anticoagulation for coronary stenting. Cochrane Database Syst Rev. 2001;(4):CD002133.

Risiko med warfarin + ASA: Risikoestimatet er basert på data fra kontrollgruppene i den inkluderte meta-analysen.
Systematiske feil: Kvaliteten på dokumentasjonen er nedgradert pga manglende blinding i de randomiserte studiene.
Blødning: Det var stor variasjon i definisjonen av større blødning mellom de ulike studiene. Blødningsestimatene var også heterogene (variable resultater) på tvers av de ulike studiene.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Warfarin og ASA	Thienopyridine og ASA	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Hjerteinfarkt (30 dager)	Relativ risiko 0.5 (CI 95% 0.29 - 0.83) Basert på data fra 2,436 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 4-6 uker	**39** per 1000	**20** per 1000 Forskjell: **19 færre** per 1000 (CI 95% 28 færre - 7 færre)	**Moderat** Risiko for systematiske feil	
Død (30 dager)	Relativ risiko 0.73 (CI 95% 0.25 - 2.18) Basert på data fra 2,436 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 4-6 uker	**7** per 1000	**5** per 1000 Forskjell: **2 færre** per 1000 (CI 95% 5 færre - 8 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning (30 dager)	Relativ risiko 0.38 (CI 95% 0.14 - 1.02) Basert på data fra 2,436 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 4-6 uker	**64** per 1000	**24** per 1000 Forskjell: **40 færre** per 1000 (CI 95% 55 færre - 1 flere)	**Lav** Upresise estimater, heterogene resultater og studiebegrensninger	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen					

Referanser

[296] Cosmi B et al. Ticlopidine versus oral anticoagulation for coronary stenting. Cochrane Database Syst Rev. 2001; (4): CD002133. Pubmed Tidsskrift

PCI uten stent

Svak Anbefaling

Den første måneden foreslår vi dobbel platehemmende behandling med acetylsalisylsyre 75 mg x 1 og klopidogrel 75 mg x 1 framfor enkel platehemmende behandling.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Ballongdilatasjon uten innsetting av stent kan ses på som en kontrollert plakkruptur. Platehemmende behandling er nødvendig for å hindre sekundær trombosering. Ekstrapolering av evidens fra akutt koronarsyndrom (ACS) studier tilsier at dobbel platehemmende behandling reduserer risiko for slik trombosering mer enn enkel platehemmende behandling med acetylsalisylsyre.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Det foreligger ingen egne studier på denne pasientgruppen. Gevinsten ved dobbel platehemmende behandling ved ACS er imidlertid veldokumentert, og vi har stor tiltro til at denne evidensen kan ekstrapoleres til denne pasientgruppen.

Verdier og preferanser

Ingen betydelig variasjon forventet

Da behandling med dobbel platehemmende behandling gir betydelig redusert risiko for hjerteinfarkt, med kun en moderat økning i blødningsrisiko, antar vi at de fleste pasienter vil ønske denne behandlingen.

Ressursbruk og andre hensyn

Ingen vesentlige problemer med anbefalt alternativ

Kostnadene ved denne behandlingen er lave.

Begrunnelse

Vi gir behandlingen en svak anbefaling grunnet ekstrapolering av evidens fra ACS studier (indirekte data).

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Første året etter akutt koronarsyndrom
Intervensjon: Klopidogrel og ASA
Komparator: ASA

Sammendrag

Bibliografi: Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators (CURE). Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med. 2001;345(7):494-502.

Mortalitet: Av totalt antall dødsfall ble det observert 3.8% fatale blødnigner med ASA vs 3.1% med klopidogrel.
Utgangsrisiko for alle utfall med ASA er basert på data fra ASA-gruppen i CURE-studien.
Slag: 5.7% av alle slag var hemorragiske med ASA vs 9.3% med klopidogrel (CURE).

Blødning: 27.8% av alle blødninger var GI-blødninger med ASA vs 35.9% med klopidogrel (CURE).

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** ASA	 Klopidogrel og ASA	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Hjerneslag (i løpet av 1 år)	Relativ risiko 0.86 (CI 95% 0.63 - 1.18) Basert på data fra 19.185 pasienter i 1RCT studier. Oppfølgingstid 1.9år	**20** per 1000	**19** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 3 færre - 1 flere)	**Høy**	
Større blødning (i løpet av 1 år)	Relativ risiko 1.38 (CI 95% 1.13 - 1.67) Basert på data fra 19.185 pasienter i 1RCT studier. Oppfølgingstid 1.9år	**30** per 1000	**27** per 1000 Forskjell: **3 færre** per 1000 (CI 95% 9 færre - 3 flere)	**Høy**	
Hjerteinfarkt (i løpet av 1 år)	Relativ risiko 0.77 (CI 95% 0.67 - 0.89) Basert på data fra 19.185 pasienter i 1RCT studier. Oppfølgingstid 1.9år	**70** per 1000	**60** per 1000 Forskjell: **10 færre** per 1000 (CI 95% 20 færre - 0 færre)	**Høy** Nedjustert pga upresise tall	
Vaskulær død (i løpet av 1 år)	Relativ risiko 0.93 (CI 95% 0.79 - 1.08) Basert på data fra 19.185 pasienter i 1RCT studier. Oppfølgingstid 1.9år	**60** per 1000	**55** per 1000 Forskjell: **5 færre** per 1000 (CI 95% 12 færre - 4 flere)	**Moderat** Nedjustert pga upresise tall	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen					

Referanser

[207] Yusuf S et al. Clopidogrel in Unstable Angina two Prevent Recurrent Events Trial Investigators (CURE). Effects of clopidogrel in Addition to Aspirin in Patients with acute coronary syndromes without ST- segment elevation. N Engl J Med. 2001, 345 (7) :494-502.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Første mnd etter PCI
Intervensjon: Thienopyridine og ASA
Komparator: Warfarin og ASA

Sammendrag

Bibliografi: Cosmi B, Rubboli A, Castelvetri C, Milandri M. Ticlopidine versus oral anticoagulation for coronary stenting. Cochrane Database Syst Rev. 2001;(4):CD002133.

Risiko med warfarin + ASA: Risikoestimatet er basert på data fra kontrollgruppene i den inkluderte meta-analysen.
Systematiske feil: Kvaliteten på dokumentasjonen er nedgradert pga manglende blinding i de randomiserte studiene.
Blødning: Det var stor variasjon i definisjonen av større blødning mellom de ulike studiene. Blødningsestimatene var også heterogene (variable resultater) på tvers av de ulike studiene.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Warfarin og ASA	Thienopyridine og ASA	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Hjerteinfarkt (30 dager)	Relativ risiko 0.5 (CI 95% 0.29 - 0.83) Basert på data fra 2,436 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 4-6 uker	**39** per 1000	**20** per 1000 Forskjell: **19 færre** per 1000 (CI 95% 28 færre - 7 færre)	**Moderat** Risiko for systematiske feil	
Død (30 dager)	Relativ risiko 0.73 (CI 95% 0.25 - 2.18) Basert på data fra 2,436 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 4-6 uker	**7** per 1000	**5** per 1000 Forskjell: **2 færre** per 1000 (CI 95% 5 færre - 8 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning (30 dager)	Relativ risiko 0.38 (CI 95% 0.14 - 1.02) Basert på data fra 2,436 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 4-6 uker	**64** per 1000	**24** per 1000 Forskjell: **40 færre** per 1000 (CI 95% 55 færre - 1 flere)	**Lav** Upresise estimater, heterogene resultater og studiebegrensninger	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[296] Cosmi B et al. Ticlopidine versus oral anticoagulation for coronary stenting. Cochrane Database Syst Rev. 2001; (4): CD002133. Pubmed Tidsskrift

10.6 - Systolisk dysfunksjon av venstre ventrikkel

Ingen kjent koronarsykdom og uten venstre ventrikkeltrombe

Svak Anbefaling

Vi foreslår ingen antikoagulasjon og ingen platehemmende behandling.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Man har ikke kunnet vise noen sikre fordeler verken med acetylsalisylsyre eller warfarin sammenliknet med placebo for denne pasientgruppen.
Hos 1000 pasienter behandlet i 5 år:
Warfarin vil gi 20 færre iskemiske hjerneslag sammenliknet med acetylsalisylsyre, men ikke påvirke forekomst av død eller hjerteinfarkt. Warfarinbehandling vil gi 27 flere alvorlige ekstra-kranielle blødninger.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Vår tiltro til resultatene er liten pga upresise effektestimater og risiko for bias.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Pasienter som verdsetter en reduksjon i slagforekomst og legger liten vekt på å unngå alvorlig blødning, vil sannsynligvis velge warfarin.

Ressursbruk og andre hensyn

Vesentlige problemer, eller potensielle problemer, men ikke undersøkt

Antikoagulasjonsbehandling er ressurskrevende.

Begrunnelse

Retningslinjepanelet forslår verken acetylsalisylsyre eller warfarin til denne pasientgruppen. Til pasienter som legger stor vekt på reduksjon i slagforekomst og liten vekt på å unngå alvorlig blødning, foreslår vi warfarin. Vi gir behandlingen en svak anbefaling pga upresise effektestimater.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Systolisk dysfunksjon av venstre ventrikkel
Intervensjon: Warfarin
Komparator: ASA

Sammendrag

Bibliografi: Cleland JG, Findlay I, Jafri S, et al. The Warfarin/Aspirin Study in Heart failure (WASH): a randomized trial comparing antithrombotic strategies for patients with heart failure. Am Heart J. 2004;148(1):157-164.
Massie BM, Collins JF, Ammon SE, et al; WATCH Trial Investigators. Randomized trial of warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with chronic heart failure: the Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart Failure (WATCH) trial. Circulation. 2009;119(12):1616-1624.
Cokkinos DV, Haralabopoulos GC, Kostis JB, Toutouzas PK; HELAS investigators. Efficacy of antithrombotic therapy in chronic heart failure: the HELAS study. Eur J Heart Fail. 2006;8(4):428-432.
Homma S, Thompson LP, et al. Warfarin and Aspirin in Patients with Heart Failure and Sinus Rhytm. N Engl J Med 2012;366:1859-69.

Risiko med ASA: Risikoestimatet er basert på data fra de inkluderte studiene.
Risiko for systematiske feil: To av de fire studiene ble avsluttet tidlig og det var mangelfull blinding.
Hjerteinfarkt og slag: Fatala og ikke-fatale hendelser ble ikke alltid rapportert hver for seg. Type slag, dvs iskemisk eller hemorragisk, ble heller ikke rapportert.
Blødning: Definisjon av en større blødning varierte på tvers av studiene.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** ASA — Warfarin	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Død	Relativ risiko 1.01 (CI 95% 0.8 - 1.14) Basert på data fra 3,663 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 2-6 år	**214** per 1000 — **216** per 1000 Forskjell: **2 flere** per 1000 (CI 95% 24 færre - 30 flere)	**Lav** Nedgradert pga upresise tall og risiko for systematiske feil.	
Hjerteinfarkt	Relativ risiko 1 (CI 95% 0.61 - 1.64) Basert på data fra 3,663 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 2-6 år	**29** per 1000 — **29** per 1000 Forskjell: **0 flere** per 1000 (CI 95% 11 færre - 19 flere)	**Lav** Nedgradert pga upresise tall og risiko for systematiske feil.	
Hjerneslag	Relativ risiko 0.5 (CI 95% 0.34 - 0.75) Basert på data fra 3,663 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 2-6 år	**39** per 1000 — **19** per 1000 Forskjell: **20 færre** per 1000 (CI 95% 26 færre - 10 færre)	**Moderat** Nedgradert pga upresise tall	

Større blødning	Relativ risiko 2.17 (CI 95% 1.42 - 3.32) Basert på data fra 3,663 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 2-6 år	**23** per 1000	**50** per 1000	**Moderat** Nedgradert pga upresise tall	
		Forskjell: **27 flere** per 1000 (CI 95% 10 flere - 53 flere)			
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen					

Referanser

[310] Cleland JG et al. The Warfarin/Aspirin Study in Heart failure (WASH): a randomized trial comparing antithrombotic strategies for Patients with heart failure. Am Heart J. 2004; 148 (1) :157-164.. Pubmed Tidsskrift

[311] Massie BM et al; WATCH Trial Investigators. Randomized trial of warfarin, aspirin, and clopidogrel in Patients with chronic heart failure: the Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart Failure (WATCH) trial. Circulation. 2009: 119 (12) :1616-1624.. Pubmed Tidsskrift

[312] Cokkinos DV et al; HELAS investigators. Efficacy of antithrombotic therapy in chronic heart failure: the HELAS study. Eur J Heart Fail. 2006, 8:428-432.. Pubmed Tidsskrift

[313] Homma S et al. Warfarin and Aspirin in Patients with Heart Failure and Sinus Rhythm. N Engl J Med 2012; 366:1859-69.. Pubmed Tidsskrift

Påvist akutt venstre ventrikkeltrombe, men uten kjent koronarsykdom

Svak Anbefaling

Vi foreslår warfarin med INR mål 2,5 +/-0,5 i minimum 3 mnd.

Varigheten av warfarinbehandling i denne pasentgruppen må vurderes individuelt avhengig av de ekkokardiografiske funn under oppfølgingen.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Denne anbefaling baserer seg på indirekte evidens fra observasjonsstudier på pasienter med akutt fremreveggsinfarkt og venstre ventrikkeltrombe, hvor det er påvist en betydelig reduksjon i risiko for systemisk embolisering ved warfarin versus ingen behandling (OR 0.14; 95% KI 0.04-0.52).

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Vår tiltro til effektestimatene er lav pga indirekte data.

Verdier og preferanser

Ingen betydelig variasjon forventet

Retningslinjepanelet er av den oppfatning at de fleste pasienter vil verdsette den betydelige reduksjon i risiko for embolisering og hjerneslag som er forbundet med warfarinbehandling, til tross for noe økt blødningsrisiko.

Ressursbruk og andre hensyn

Vesentlige problemer, eller potensielle problemer, men ikke undersøkt

Warfarinbehandling er ressurskrevende, selv om prisen på warfarin er lav.

Begrunnelse

Vi gir behandlingen en svak anbefaling grunnet indirekte evidens.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Systolisk dysfunksjon av venstre ventrikkel
Intervensjon: Warfarin
Komparator: ASA

Sammendrag

Bibliografi: Cleland JG, Findlay I, Jafri S, et al. The Warfarin/Aspirin Study in Heart failure (WASH): a randomized trial comparing antithrombotic strategies for patients with heart failure. Am Heart J. 2004;148(1):157-164.
Massie BM, Collins JF, Ammon SE, et al; WATCH Trial Investigators. Randomized trial of warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with chronic heart failure: the Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart Failure (WATCH) trial. Circulation. 2009;119(12):1616-1624.
Cokkinos DV, Haralabopoulos GC, Kostis JB, Toutouzas PK; HELAS investigators. Efficacy of antithrombotic therapy in chronic heart failure: the HELAS study. Eur J Heart Fail. 2006;8(4):428-432.
Homma S, Thompson LP, et al. Warfarin and Aspirin in Patients with Heart Failure and Sinus Rhytm. N Engl J Med 2012;366:1859-69.

Risiko med ASA: Risikoestimatet er basert på data fra de inkluderte studiene.
Risiko for systematiske feil: To av de fire studiene ble avsluttet tidlig og det var mangelfull blinding.
Hjerteinfarkt og slag: Fatala og ikke-fatale hendelser ble ikke alltid rapportert hver for seg. Type slag, dvs iskemisk eller hemorragisk, ble heller ikke rapportert.
Blødning: Definisjon av en større blødning varierte på tvers av studiene.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** ASA	 Warfarin	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Død	Relativ risiko 1.01 (CI 95% 0.8 - 1.14) Basert på data fra 3,663 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 2-6 år	**214** per 1000	**216** per 1000 Forskjell: **2 flere** per 1000 (CI 95% 24 færre - 30 flere)	**Lav** Nedgradert pga upresise tall og risiko for systematiske feil.	

Hjerteinfarkt	Relativ risiko 1 (CI 95% 0.61 - 1.64) Basert på data fra 3,663 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 2-6 år	**29** per 1000 **29** per 1000 Forskjell: **0 flere** per 1000 (CI 95% 11 færre - 19 flere)	**Lav** Nedgradert pga upresise tall og risiko for systematiske feil.	
Hjerneslag	Relativ risiko 0.5 (CI 95% 0.34 - 0.75) Basert på data fra 3,663 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 2-6 år	**39** per 1000 **19** per 1000 Forskjell: **20 færre** per 1000 (CI 95% 26 færre - 10 færre)	**Moderat** Nedgradert pga upresise tall	
Større blødning	Relativ risiko 2.17 (CI 95% 1.42 - 3.32) Basert på data fra 3,663 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 2-6 år	**23** per 1000 **50** per 1000 Forskjell: **27 flere** per 1000 (CI 95% 10 flere - 53 flere)	**Moderat** Nedgradert pga upresise tall	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[310] Cleland JG et al. The Warfarin/Aspirin Study in Heart failure (WASH): a randomized trial comparing antithrombotic strategies for Patients with heart failure. Am Heart J. 2004; 148 (1) :157-164.. Pubmed Tidsskrift

[311] Massie BM et al; WATCH Trial Investigators. Randomized trial of warfarin, aspirin, and clopidogrel in Patients with chronic heart failure: the Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart Failure (WATCH) trial. Circulation. 2009: 119 (12) :1616-1624.. Pubmed Tidsskrift

[312] Cokkinos DV et al; HELAS investigators. Efficacy of antithrombotic therapy in chronic heart failure: the HELAS study. Eur J Heart Fail. 2006, 8:428-432.. Pubmed Tidsskrift

[313] Homma S et al. Warfarin and Aspirin in Patients with Heart Failure and Sinus Rhythm. N Engl J Med 2012; 366:1859-69.. Pubmed Tidsskrift

10.7 - Gjennomføring av PCI hos pasienter som står på behandling med nye perorale antikoagulantia - Praktiske råd fra Helsedirektoratet og Statens Legemiddelverk

Dabigatran

Informasjon/Råd

UAP/NSTEMI: Seponer dabigatran og gi ASA og ADP-reseptorblokker (klopidogrel, prasugrel, ticagrelor). Etter 12 t gis subkutant lavmolekylært heparin. Deretter lokale rutiner ved angiografilab.

Ved **STEMI** som skal til primær PCI eller trombolyse: gi ASA og ADP-reseptorblokker. Deretter lokale rutiner ved angiografilab.

PCI og trippelbehandling: Om mulig seponeres dabigatran 1 døgn før PCI ved GFR >50 ml/min; >2 døgn ved GFR 30-50 ml/min.

Som ledd i trippelbehandling er warfarin best dokumentert, men dabigatran kan vurderes. Ønsker man å kontinuere dabigatran etter PCI-behandling, bør dosen reduseres til 110 mg x 2. Nye platehemmere som ticagrelor eller prasugrel brukes ikke sammen med antikoagulantia; ved behov for trippelterapi velges ASA og klopidogrel. Trippelbehandling med ASA, klopidogrel og dabigatran 110 mg x 2 i 1 måned kan således vurderes ved BMS-stent (bare metal stent), deretter dabigatran og ASA. Man bør være tilbakeholden med DES (drug eluting stent) hos pasienter med behov for antikoagulasjon.

Rivaroksaban og apixaban

Informasjon/Råd

Ved UAP/NSTEMI/STEMI: Se over under dabigatran.

PCI og trippelbehandling: Seponeres et døgn før PCI. Tilbakeholden med DES-stent. Det finnes foreløpig ikke data på sikkerhet ved trippelbehandling med ASA, klopidogrel og apixaban/rivaroksaban.

11 - Klaffesykdommer og antitrombotisk behandling (under utarbeidelse)

12 - Perifer karsykdom og antitrombotisk behandling

- Kapitellredaktør: Torunn Sætre, overlege, dr.med., karkirugisk avd. OUS.
- Panelmedlemmer: Beate Viddal, overlege, kirurgisk avd. Stavanger Universitetssykehus (SUS). Aslak Holtestaul, spesialist almenmedisin, Lillegrensen Legesenter. Martin Altreuter, overlege, karkirurgisk avd. St. Olavs Hospital. Ole Jørgen Grøtta, overlege, radiologisk avd. OUS. Henrik Steenfeldt-Foss, spesialist almenmedisin, Oslo. Jørgen Jørgensen, professor, karkirurgisk avd., OUS.
- Metoderedaktør: Annette Kristiansen, lege i spesialisering, ph.d-stipendiat, medisinsk avd. SIHF, divisjon Gjøvik og Institutt for helse og samfunn, DMF-UiO.

Interessekonflikter: Rapporteres kun for endrede, ekskluderte og nye anbefalinger. Strek indikerer ingen kon

Anbefaling	Endring	Torunn Sætre	Beate Viddal	Aslak Holtestaul	Martin Altreuther	Ole Jørgen Grøtta	S
2.1. For persons with asymptomatic peripheral arterial disease (PAD), we suggest aspirin 75 to 100 mg daily over no aspirin therapy (Grade 2B).	ASA 75-160 mg						
3.1-3.4. For secondary prevention patients with symptomatic PAD, we recommend one of the two following antithrombotic regimens to be continued long term over no antithrombotic treatment: aspirin 75 to 100 mg daily or clopidogrel 75 mg daily (all Grade 1A). We suggest not to use dual antiplatelet therapy with aspirin plus clopidogrel (Grade 2B). We recommend not to use an antiplatelet agent with moderate-intensity warfarin (Grade 1B).	ASA 75-160 mg						
4.1-4.4. For patients with intermittent claudication refractory to exercise therapy (and smoking cessation), we suggest the use of cilostazol in addition to previously recommended antithrombotic therapies (aspirin 75-100 mg daily or clopidogrel 75 mg daily) (Grade 2C); we suggest against the use of pentoxifylline, heparinoids, or prostanoids (Grade 2C).	Første del av anbefalingen ekskludert da cilostazol ikke er tilgjengelig i Norge.	-	-	-	-	-	
5.1. For patients with symptomatic PAD and critical leg ischemia/rest pain who are not candidates for vascular intervention, we suggest the use of prostanoids in addition to previously recommended							

antithrombotic therapies (aspirin 75-100 mg daily or clopidogrel 75 mg daily) (Grade 2C).							
6.1-6.3. In patients with acute limb ischemia due to arterial emboli or thrombosis, we suggest immediate systemic anticoagulation with unfractionated heparin over no anticoagulation (Grade 2C); we suggest reperfusion therapy (surgery or IA thrombolysis) over no reperfusion therapy (Grade 2C); we recommend surgery over IA thrombolysis (Grade 1B). In patients undergoing IA thrombolysis, we suggest recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) or urokinase over streptokinase (Grade 2C).	Endret fra UFH til LMWH. Presisert at kirurgi foretrekkes fremfor trombolyse kun ved sensorimotoriske utfall. Anbefalingen er endret fra sterk til svak og kvaliteten på dokumentasjonen er redusert fra moderat til lav. Lagt til flere nye referanser som viser mindre blødning enn antatt ved trombolyse. Nedgradert til svak anbefaling. Ekskludert siste anbefaling vedrørende valg av fibrinolytisk middel.	-	-	-	-	-	
7.1. For patients undergoing peripheral artery percutaneous transluminal angioplasty with or without stenting, we recommend long-term aspirin (75-100 mg/day) or clopidogrel (75 mg/day) (Grade 1A). For patients undergoing peripheral artery percutaneous transluminal angioplasty with stenting, we suggest single rather than dual antiplatelet therapy (Grade 2C).	ASA 75-160. Foreslår dobbel platehemming i 4-8 uker basert på indirekte data fra studier på koronarsyke.	-	-	-	-	-	
8.1-8.4. We recommend one of the following antithrombotic regimens to be continued long-term following peripheral artery bypass graft surgery over no antithrombotic treatment: aspirin 75 to 100 mg daily or clopidogrel 75 mg daily (all Grade 1A). We recommend single antiplatelet therapy over antiplatelet therapy and warfarin (Grade 1B). In patients undergoing below-knee bypass graft surgery with prosthetic grafts, we suggest clopidogrel 75 mg/d plus aspirin (75-100 mg/d) over aspirin alone for 1 year (Grade 2C).	ASA 75-160. Pasienter med venebypass foreslås warfarinbehandling fremfor platehemming basert på subgruppeanalyser fra to studier.	-	-	-	-	-	

For all other patients, we suggest single over dual antiplatelet therapy (Grade 2B).							
9.1. For patients with asymptomatic carotid stenosis, we suggest aspirin 75 to 100 mg daily over no aspirin therapy (Grade 2B).	ASA 75-160 mg.						
9.2-9.3. In patients with symptomatic carotid stenosis (including recent carotid endarterectomy), we recommend long-term antiplatelet therapy with clopidogrel (75 mg once daily) or aspirin-extended-release dipyridamole (25 mg/200 mg bid) or aspirin (75-100 mg once daily) over no antiplatelet therapy (Grade 1A). We suggest either clopidogrel (75 mg once daily) or aspirin-extended-release dipyridamole (25 mg/200 mg bid) over aspirin (75-100 mg) (Grade 2B).	ASA 75-160 mg.						

Informasjon

Retningslinjepanel: Torunn Sætre, overlege, dr.med., karkirugisk avd. OUS; Beate Viddal, overlege, kirurgisk avd. Stavanger Universitetssykehus (SUS); Aslak Holtestaul, spesialist almenmedisin, Lillegrensen Legesenter; Martin Altreuter, overlege, karkirurgisk avd. St. Olavs Hospital; Ole Jørgen Grøtta, overlege, radiologisk avd. OUS; Henrik Steenfeldt-Foss, spesialist almenmedisin, Oslo; Jørgen Jørgensen, professor, karkirurgisk avd., OUS.

Informasjon

Endringer fra den originale retningslinjen AT9:

Anbefaling eller omtale av visse medikamenter er fjernet fordi medikamentene ikke er registrert eller fordi de sjelden brukes i Norge.

Ny anbefaling om dobbelt platehemming etter infrainguinal pta med stent er basert på utvikling av utbredt klinisk praksis som igjen er ekstrapolert fra kunnskap om koronarstenting.

Ny anbefaling om warfarin ved distal venebypass baserer seg på en noe annen fortolkning enn i AT9 av samme dokumentasjon. Denne samsvarer med europeiske retningslinjer (European Society for Vascular Surgery).

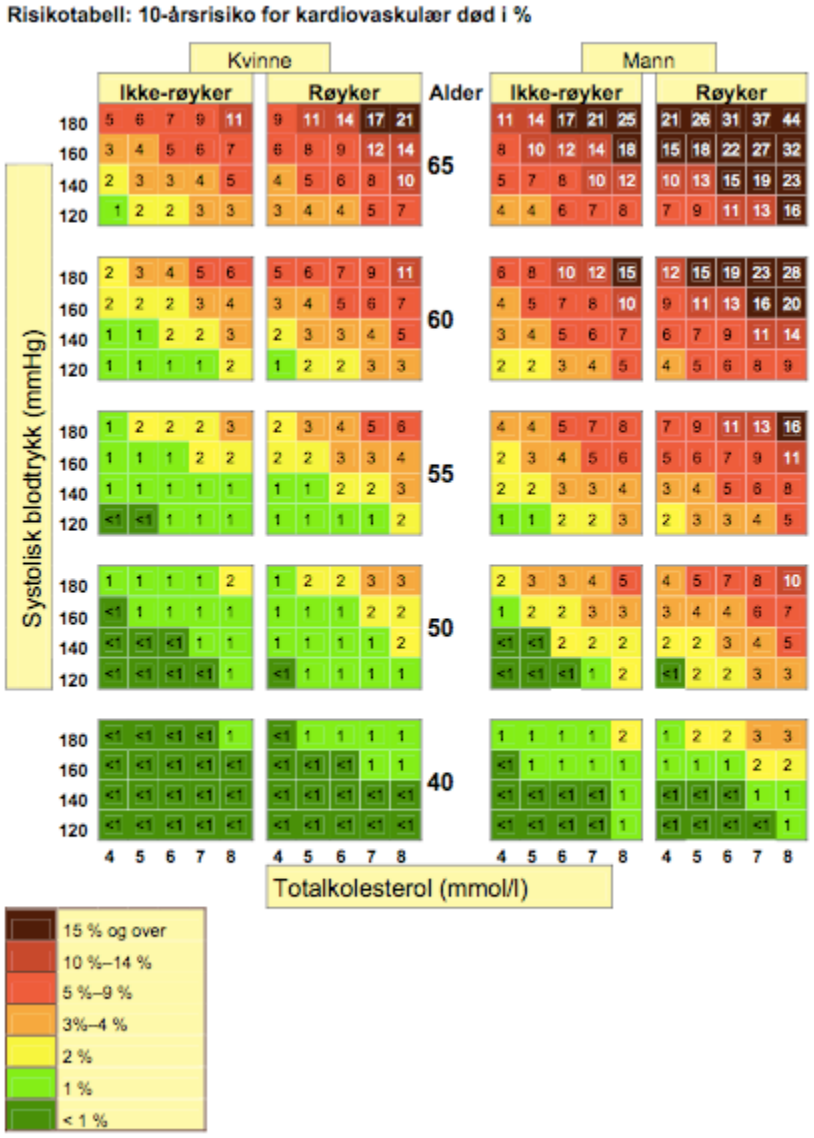
Det er generelt mangelfull dokumentasjon hva gjelder effekt av antitrombotiske midler ved perifer karsykdom, spesielt etter karkirurgisk intervensjon. Effekten av antitrombotisk behandling på pasientviktige utfall som gangdistanse, smerter og sårtilheling er lite dokumentert. Nye studier etterlyses derfor hyppig.

12.1 - Primærforebygging

Svak Anbefaling

Vi foreslår ASA 75-160 mg daglig til personer med asymptomatisk perifer karsykdom (ankel-armindeks <0,9).

Praktisk Info



Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Pr 1000 personer behandlet i 10 år:
Lav risiko: Uten behandling ses 12 hjerteinfarkter og 4 større blødninger. ASA forhindrer 3 hjerteinfarkt, men gir ytterligere 2 større ekstrakranielle blødninger.
Moderat-høy risiko: Uten behandling ses 61-121 hjerteinfarkter og 19-37 større blødninger. ASA forhindrer 14-28 hjerteinfarkt, men fører til 10-20 flere større ekstrakranielle blødninger.
Uavhengig av kardiovaskulær risiko vil ASA forhindre 6 dødsfall (cancerrelaterte dødsfall. For øvrige mortalitetsårsaker, inkludert vaskulær død, er det ikke vist signifikant effekt).

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Moderat overordnet kvalitet på dokumentasjonen: det er høy kvalitet for alle utfall med unntak av død som er moderat på grunn av upresise estimater (vide konfidensintervall).

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Det er ulike syn på ASA som primærprofylakse grunnet begrenset helsegevinst, mulige bivirkninger, komorbiditet og interaksjoner. Risikostratifisering (se praktiske råd) kan være nyttig. Vi tror en del pasienter med lav risiko vil avstå fra daglig medisinering

Ressursbruk og andre hensyn

Ingen vesentlige problemer med anbefalt alternativ

Prisen på ASA er lav.

Begrunnelse

Vi tror mange vil verdsette en risikoreduksjon for hjerteinfarkt høyere enn ulempene med daglig medisinering og økt blødningsrisiko. Vi gir behandlingen en svak anbefaling da ASA kun gir en beskjeden absolutt risikoreduksjon for hjerteinfarkt og død. Små helsegevinster tilsier at en del pasienter vil avstå fra behandling.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Høy kardiovaskulær risiko (i henhold til NORRISK)
Intervensjon: ASA
Komparator: Ingen behandling

Sammendrag

Bibliografi: Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al; Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet. 2009;373(9678):1849-1860.

Raju NC, Sobieraj-Teague M, Hirsh J, O'Donnell M, Eikelboom J. Effect of aspirin on mortality in the primary prevention of cardiovascular disease. *Am J Med*. 2011;24(7): 621-629.

Helsedirektoratet. Retningslinjer for individuell primærforebygging av hjerte- og karsykdommer. IS-1550, april 2009.

Estimater på den relative effekten av ASA på mortalitet er basert på den systematiske oversikten til Raju et al. Det er der rapportert totalmortalitet, men ikke spesifikk dødsårsak. Andre meta-analyser som har brukt individuelle pasientdata rapporterer følgende relative risikoestimater i henhold til spesifikk dødsårsak: Vaskulær mortalitet (RR 0.97; 95% KI 0.87-1.09), cancermortalitet (RR 0.66; 95% KI 0.50-0.87) og fatal intrakraniell blødning (RR 1.73; 95% KI 0.96-3.13). Risikoen for fatal blødning, inkludert både ekstra- og intrakraniell, var lav (0.3% med ASA, 0.2% med placebo).

Totalmortalitet: Det er ikke nedgradert for systematiske feil, men det bemerkes at tre av de inkluderte studiene ikke var blindet. Sensitivitetsanalyser viste derimot ingen tegn til systematiske feil.
Utgangsrisiko (dvs risiko uten ASA) for 10-års mortalitet er basert på data fra Statistisk Sentralbyrå og gjelder en 60 år gammel mann. Mortalitet øker med alder og er generelt lavere hos kvinner enn menn.
Risikogrupper: Risikogruppene er delt i lav, moderat og høy risiko. Risikoestimater for de ulike utfallene *uten* behandling er basert på NORRISK. Det er applisert estimater fra meta-analyser som har brukt individuelle pasientdata for å beregne risiko for utfall som ikke dekkes av NORRISK: slag, hjerteinfarkt og blødning.
Slag: Av totalt antall slag var 13% (89 av 682) og 18% (116 av 655) hemorragiske, henholdsvis uten og med ASA.
Blødning: Det er vist at risiko for blødning korrelerer med risiko for fremtidige kardiovaskulære hendelser. Vi har derfor antatt at risiko for blødning øker parallelt med økt risiko for vaskulær mortalitet (i følge NORRISK).

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen behandling ASA	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Total mortalitet (10 år. 60 år gammel mann/ SSB)	Relativ risiko 0.94 (CI 95% 0.88 - 1) Basert på data fra 100.076 pasienter i 9 studier. Oppfølgingstid 3.8-10 år	**100** per 1000 **94** per 1000 Forskjell: **6 færre** per 1000 (CI 95% 12 færre - 0 færre)	**Moderat** Upresise tall	
Kardiovaskulær død (10 år)	Relativ risiko 0.97 (CI 95% 0.87 - 1.09) Basert på data fra 95 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 3.8-10 år	**100** per 1000 **97** per 1000 Forskjell: **3 færre** per 1000 (CI 95% 13 færre - 9 flere)	**Moderat** Upresise tall	
Hjerteinfarkt (10 år)	Relativ risiko 0.77 (CI 95% 0.69 - 0.86) Basert på data fra 95 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 3.8-10 år	**121** per 1000 **93** per 1000 Forskjell: **28 færre** per 1000 (CI 95% 38 færre - 17 færre)	**Høy**	
Slag (10 år)	Relativ risiko 0.95 (CI 95% 0.85 - 1.06) Basert på data fra 95 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 3.8-10 år	**111** per 1000 **105** per 1000 Forskjell: **6 færre** per 1000 (CI 95% 17 færre - 7 flere)	**Moderat** Upresise tall	
Større ekstrakraniell blødning (10 år)	Relativ risiko 1.54 (CI 95% 1.3 - 1.82) Basert på data fra 95 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 3.8-10 år	**37** per 1000 **57** per 1000 Forskjell: **20 flere** per 1000 (CI 95% 11 flere - 30 flere)	**Høy**	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[19] Raju NC et al. Effect of aspirin on mortality in the primary prevention of cardiovascular disease. Am J Med. 2011;24(7): 621-629.. Pubmed Tidsskrift

[20] Helsedirektoratet. Retningslinjer for individuell primærforebygging av hjerte- og karsykdommer. IS-1550, april 2009..

[198] Baigent C et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet. 2009 May 30;373(9678):1849-60. . Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Moderat kardiovaskulær risiko (i henhold til NORRISK)
Intervensjon: ASA
Komparator: Ingen behandling

Sammendrag

Bibliografi: Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al; Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet. 2009;373(9678):1849-1860.

Raju NC, Sobieraj-Teague M, Hirsh J, O'Donnell M, Eikelboom J. Effect of aspirin on mortality in the primary prevention of cardiovascular disease. *Am J Med*. 2011;24(7): 621-629.

Helsedirektoratet. Retningslinjer for individuell primærforebygging av hjerte- og karsykdommer. IS-1550, april 2009.

Estimater på den relative effekten av ASA på mortalitet er basert på den systematiske oversikten til Raju et al. Det er der rapportert totalmortalitet, men ikke spesifikk dødsårsak. Andre meta-analyser som har brukt individuelle pasientdata rapporterer følgende relative risikoestimater i henhold til spesifikk dødsårsak: Vaskulær mortalitet (RR 0.97; 95% KI 0.87-1.09), cancermortalitet (RR 0.66; 95% KI 0.50-0.87) og fatal intrakraniell blødning (RR 1.73; 95% KI 0.96-3.13). Risikoen for fatal blødning, inkludert både ekstra- og intrakraniell, var lav (0.3% med ASA, 0.2% med placebo).

Totalmortalitet: Det er ikke nedgradert for systematiske feil, men det bemerkes at tre av de inkluderte studiene ikke var blindet. Sensitivitetsanalyser viste derimot ingen tegn til systematiske feil.
Utgangsrisiko (dvs risiko uten ASA) for 10-års mortalitet er basert på data fra Statistisk Sentralbyrå og gjelder en 60 år gammel mann. Mortalitet øker med alder og er generelt lavere hos kvinner enn menn.
Risikogrupper: Risikogruppene er delt i lav, moderat og høy risiko. Risikoestimater for de ulike utfallene *uten* behandling er basert på NORRISK. Det er applisert estimater fra meta-analyser som har brukt individuelle pasientdata for å beregne risiko for utfall som ikke dekkes av NORRISK: slag, hjerteinfarkt og blødning.
Slag: Av totalt antall slag var 13% (89 av 682) og 18% (116 av 655) hemorragiske, henholdsvis uten og med ASA.
Blødning: Det er vist at risiko for blødning korrelerer med risiko for fremtidige kardiovaskulære hendelser. Vi har derfor antatt at risiko for blødning øker parallelt med økt risiko for vaskulær mortalitet (i følge NORRISK).

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen behandling	 ASA	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**

Større ekstrakraniell blødning (10 år)	Relativ risiko 1.54 (CI 95% 1.3 - 1.82) Basert på data fra 95 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 3.8-10 år	**19** per 1000 **29** per 1000 Forskjell: **10 flere** per 1000 (CI 95% 6 flere - 16 flere)	**Høy**	
Hjerteinfarkt (10 år)	Relativ risiko 0.77 (CI 95% 0.69 - 0.86) Basert på data fra 95 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 3.8-10 år	**61** per 1000 **47** per 1000 Forskjell: **14 færre** per 1000 (CI 95% 19 færre - 0 færre)	**Høy**	
Slag (10 år)	Relativ risiko 0.95 (CI 95% 0.85 - 1.06) Basert på data fra 95 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 3.8-10 år	**56** per 1000 **53** per 1000 Forskjell: **3 færre** per 1000 (CI 95% 8 færre - 3 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Total mortalitet (10 år. 60 år gammel mann/ SSB)	Relativ risiko 0.94 (CI 95% 0.88 - 1) Basert på data fra 100.076 pasienter i 9 studier. Oppfølgingstid 3.8-10 år	**100** per 1000 **94** per 1000 Forskjell: **6 færre** per 1000 (CI 95% 12 færre - 0 færre)	**Moderat** Upresise estimater	
Kardiovaskulær mortalitet (10 år)	Relativ risiko 0.97 (CI 95% 0.87 - 1.09) Basert på data fra 95 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 3.8-10 år	**50** per 1000 **49** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 6 færre - 5 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[19] Raju NC et al. Effect of aspirin on mortality in the primary prevention of cardiovascular disease. Am J Med. 2011;24(7): 621-629.. Pubmed Tidsskrift

[20] Helsedirektoratet. Retningslinjer for individuell primærforebygging av hjerte- og karsykdommer. IS-1550, april 2009..

[198] Baigent C et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet. 2009 May 30;373(9678):1849-60. . Pubmed Tidsskrift

12.2 - Sekundærforebygging ved symptomgivende perifer karsykdom

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler langtidsbehandling med ASA 75-160mg eller klopidogrel 75mg daglig.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

5-års risiko uten behandling: død 133/1000, slag 135/1000, hjerteinfarkt 117/1000 og blødning 15/1000.
Pr. 1000 pasienter behandlet i 5år: ASA forhindrer 13 dødsfall, 36 hjerteinfarkt, og 25 slag, men gir 25 flere større ekstrakranielle blødninger.
Klopidogrel sammenlignet med ASA, eller dobbel platehemming sammenlignet med enkel, har ikke vist signifikant forskjell på noen utfall.
Warfarin+ ASA fører til 55 flere større blødninger enn ASA alene, uten signifikant effekt på øvrige utfall.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Kvalitet på dokumentasjonen for enkel platehemming er høy. For dobbel platehemming og ASA kombinert med warfarin er kvaliteten moderat grunnet upresise effektestimater.

Verdier og preferanser

Ingen betydelig variasjon forventet

Vi tror de fleste pasienter vil verdsette en risikoreduksjon for hjerteinfarkt, slag og død høyere enn økt blødningsrisiko og daglig medisinering ved enkel platehemming.
Pasienter vil neppe utsette seg for en betydelig økt blødningsrisiko ved warfarin ettersom behandlingen ikke har påviselige helsegevinster og dessuten krever regelmessig INR-kontroll og kostholdsrestriksjoner.

Ressursbruk og andre hensyn

Ingen vesentlige problemer med anbefalt alternativ

ASA er billig og likeverdig med klopidogrel. Klopidogrel har ikke forhåndsgodkjent refusjon for denne indikasjon. For oppdaterte opplysninger henvises det til www.legemiddelverket.no.

Begrunnelse

Vi tror de fleste pasienter vil verdsette en risikoreduksjon for hjerteinfarkt og slag høyere enn økt blødningsrisiko. Den absolutte risikoreduksjon for død er usikker. Vi gir behandling med enkel platehemmer som sekundærprofylakse en sterk anbefaling da helsegevinstene er betydelige.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Symptomatisk PAD
Intervensjon: ASA
Komparator: Ingen behandling

Sammendrag

Bibliografi: Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al; Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet. 2009;373(9678):1849-1860.
CAPRIE: Clopidogrel vs Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events.
CHARISMA: Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance.

Slag og hjerteinfarkt: Risikoestimatet uten behandling er basert på årlige antall hendelser på tvers av 16 randomiserte studier i meta-analysen, justert for et fem årsperspektiv.
Av totalt antall slag i meta-analysen var 0.8% hemorragiske hos ASA-gruppen og 0.4% hemorragiske uten ASA.
Mortalitet: Risiko for død uten ASA er basert på data fra ASA-gruppen i CHARISMA-studien. Det er applisert en RR på 0.90 for å ta høyde for den relative effekten av ASA og dermed regne tilbake til risiko uten behandling med ASA.
Blødning: Blødning ble kun rapportert i studier på pasienter med slag eller TIA, derfor er kvaliteten på dokumentasjonen nedgradert pga manglende overførbarhet (bruk av indirekte data).
Risiko for blødning *uten* behandling er basert på data fra ASA-gruppen i CAPRIE-studien, der det er beregnet tilbake til utgangsrisiko ved å applisere en RR på 2.69.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen behandling — ASA	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Total mortalitet (5år)	Relativ risiko 0.9 (CI 95% 0.82 - 0.99) Basert på data fra 17 pasienter i 16 studier. Oppfølgingstid 27 mnd	**133** per 1000 — **120** per 1000 Forskjell: **13 færre** per 1000 (CI 95% 24 færre - 1 færre)	**Moderat** Upresise estimater	
Hjerteinfarkt (5 år)	Relativ risiko 0.69 (CI 95% 0.6 - 0.8) Basert på data fra 17 pasienter i 16 studier. Oppfølgingstid 27 mnd	**117** per 1000 — **81** per 1000 Forskjell: **36 færre** per 1000 (CI 95% 46 færre - 23 færre)	**Høy**	
Slag (5 år)	Relativ risiko 0.81 (CI 95% 0.71 - 0.92) Basert på data fra 17 pasienter i 16 studier. Oppfølgingstid 27 mnd	**135** per 1000 — **110** per 1000 Forskjell: **25 færre** per 1000 (CI 95% 39 færre - 11 færre)	**Høy**	
Større ekstrakraniell blødning (5 år)	Relativ risiko 2.69 (CI 95% 1.25 - 5.76) Basert på data fra 17 pasienter i 16 studier. Oppfølgingstid 27 mnd	**15** per 1000 — **40** per 1000 Forskjell: **25 flere** per 1000	**Moderat** Indirekte data	

		(CI 95% 4 flere - 71 flere)		

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[148] Bhatt DL et al; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med. 2006: 354 (16) :1706-1717.. Pubmed Tidsskrift

[198] Baigent C et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet. 2009 May 30;373(9678):1849-60. . Pubmed Tidsskrift

[200] CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in Patients at risk of ischemic events (CAPRIE). Lancet. 1996, 348 (9038) :1329-1339.. Pubmed

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Symptomatisk PAD
Intervensjon: Klopidogrel
Komparator: ASA

Sammendrag

Bibliografi: CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet. 1996;348(9038):1329-1339.

Mortalitet: Det var 4.7% (27 av 571) fatale blødninger med ASA vs 4.1% (23 av 560) med klopidogrel.
Risiko for død med ASA er basert på data fra ASA-gruppen i CHARISMA-studien.
En subgruppeanalyse som vurderte om det ev. forekom variabel effekt av behandlingen hos ulike populasjoner (pasienter med tidligere slag, perifer karsykdom, hjerteinfarkt) ble ikke vurdert som troverdig. Kvaliteten på dokumentasjonen er derfor ikke nedgradert pga heterogene resultater.
Hjerteinfarkt og slag: Risikoen med ASA er basert på data fra ASA-gruppen i meta-analysen til Baigent et al.
Av totalt antall slag i CAPRIE var 4.9% med ASA hemorragiske vs 2.6% med klopidogrel.
Blødning: Av totalt antall blødninger var 45.6% GI-blødninger ved behandling med ASA vs 35.6% med klopidogrel. Risikoen for blødning med ASA er basert på data fra CAPRIE.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** ASA Klopidogrel	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**

Total mortalitet (5 år)	Relativ risiko 0.98 (CI 95% 0.87 - 1.1) Basert på data fra 19.185 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.9 år	**120** per 1000 **118** per 1000 Forskjell: **2 færre** per 1000 (CI 95% 16 færre - 12 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Hjerteinfarkt (5 år)	Relativ risiko 0.85 (CI 95% 0.72 - 1) Basert på data fra 19.185 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.9 år	**80** per 1000 **68** per 1000 Forskjell: **12 færre** per 1000 CI 95% 22 færre -	**Moderat** Upresise estimater	
Slag (5 år)	Relativ risiko 0.94 (CI 95% 0.83 - 1.06) Basert på data fra 19.185 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.9 år	**110** per 1000 **104** per 1000 Forskjell: **6 færre** per 1000 (CI 95% 18 færre - 6 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større ekstrakraniell blødning (5 år)	Relativ risiko 0.88 (CI 95% 0.7 - 1.12) Basert på data fra 19.185 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.9 år	**40** per 1000 **36** per 1000 Forskjell: **4 færre** per 1000 (CI 95% 12 færre - 4 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[148] Bhatt DL et al; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med. 2006: 354 (16) :1706-1717.. Pubmed Tidsskrift

[200] CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in Patients at risk of ischemic events (CAPRIE). Lancet. 1996, 348 (9038) :1329-1339.. Pubmed

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Symptomatisk PAD
Intervensjon: ASA + klopidogrel
Komparator: ASA

Sammendrag

Bibliografi: Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med. 2006;354(16):1706-1717.

Mortalitet: Av alle dødsfall i CHARISMA var 3% fatale blødninger ved behandling med ASA vs 4.5% med dobbel platehemming. Risikoestimatet for død med ASA er basert på data fra CHARISMA.
Hjerteinfarkt og slag: Risikoen med ASA er basert på data fra en meta-analyse på 16 randomiserte studier av Baigent et al, justert for et 5-års perspektiv.
Av total antall slag i CHARISMA var 14% hemorragiske med ASA vs 17% med dobbel platehemming.
Blødning: Risikoen for blødning under ASA-behandling er basert på data fra CAPRIE-studien, justert for 5 år.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** ASA / ASA + klopidogrel	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Total mortalitet (5 år)	Relativ risiko 0.99 (CI 95% 0.86 - 1.14) Basert på data fra 15.603 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 28 mnd	**120** per 1000 / **119** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 16 færre - 16 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Hjerteinfarkt (5 år)	Relativ risiko 0.94 (CI 95% 0.75 - 1.18) Basert på data fra 15.603 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 28 mnd	**80** per 1000 / **76** per 1000 Forskjell: **4 færre** per 1000 (CI 95% 20 færre - 14 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Slag (5 år)	Relativ risiko 0.81 (CI 95% 0.64 - 1.02) Basert på data fra 15.603 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 28 mnd	**110** per 1000 / **90** per 1000 Forskjell: **20 færre** per 1000 (CI 95% 39 færre - 2 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større ekstrakraniell blødning (5 år)	Relativ risiko 1.25 (CI 95% 0.97 - 1.61) Basert på data fra 15.603 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 28 mnd	**40** per 1000 / **50** per 1000 Forskjell: **10 færre** per 1000 (CI 95% 1 færre - 24 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[148] Bhatt DL et al; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med. 2006: 354 (16) :1706-1717.. Pubmed Tidsskrift

[200] CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in Patients at risk of ischemic events (CAPRIE). Lancet. 1996, 348 (9038) :1329-1339.. Pubmed

Svak Anbefaling

Vi foreslår enkel framfor dobbel platehemming.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

5-års risiko uten behandling: død 133/1000, slag 135/1000, hjerteinfarkt 117/1000 og blødning 15/1000.
Pr. 1000 pasienter behandlet i 5år: ASA forhindrer 13 dødsfall, 36 hjerteinfarkt, og 25 slag, men gir 25 flere større ekstrakranielle blødninger.
Klopidogrel sammenlignet med ASA, eller dobbel platehemming sammenlignet med enkel, har ikke vist signifikant forskjell på noen utfall.
Warfarin+ ASA fører til 55 flere større blødninger enn ASA alene, uten signifikant effekt på øvrige utfall.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Kvalitet på dokumentasjonen for enkel platehemming er høy.
For dobbel platehemming og ASA kombinert med warfarin er kvaliteten moderat grunnet upresise effektestimater.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Vi tror de fleste pasienter vil verdsette en risikoreduksjon for hjerteinfarkt, slag og død høyere enn økt blødningsrisiko og daglig medisinering ved enkel platehemming.
Pasienter vil neppe utsette seg for en betydelig økt blødningsrisiko ved warfarin ettersom behandlingen ikke har påviselige helsegevinster og dessuten krever regelmessig INR-kontroll og kostholdsrestriksjoner.

Ressursbruk og andre hensyn

Vesentlige problemer, eller potensielle problemer, men ikke undersøkt

ASA er billig og likeverdig med klopidogrel. Klopidogrel har ikke forhåndsgodkjent refusjon for denne indikasjon. For oppdaterte opplysninger henvises det til www.legemiddelverket.no.

Begrunnelse

Vi tror de fleste pasienter vil verdsette en risikoreduksjon for hjerteinfarkt og slag høyere enn økt blødningsrisiko. Den absolutte risikoreduksjon for død er usikker. Vi gir behandling med enkel platehemmer som sekundærprofylakse en sterk anbefaling da helsegevinstene er betydelige.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Symptomatisk PAD
Intervensjon: ASA + klopidogrel
Komparator: ASA

Sammendrag

Bibliografi: Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med. 2006;354(16):1706-1717.

Mortalitet: Av alle dødsfall i CHARISMA var 3% fatale blødninger ved behandling med ASA vs 4.5% med dobbel platehemming. Risikoestimatet for død med ASA er basert på data fra CHARISMA.
Hjerteinfarkt og slag: Risikoen med ASA er basert på data fra en meta-analyse på 16 randomiserte studier av Baigent et al, justert for et 5-års perspektiv.
Av total antall slag i CHARISMA var 14% hemorragiske med ASA vs 17% med dobbel platehemming.
Blødning: Risikoen for blødning under ASA-behandling er basert på data fra CAPRIE-studien, justert for 5 år.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** ASA — ASA + klopidogrel	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Total mortalitet (5 år)	Relativ risiko 0.99 (CI 95% 0.86 - 1.14) Basert på data fra 15.603 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 28 mnd	**120** per 1000 — **119** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 16 færre - 16 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Hjerteinfarkt (5 år)	Relativ risiko 0.94 (CI 95% 0.75 - 1.18) Basert på data fra 15.603 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 28 mnd	**80** per 1000 — **76** per 1000 Forskjell: **4 færre** per 1000 (CI 95% 20 færre - 14 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Slag (5 år)	Relativ risiko 0.81 (CI 95% 0.64 - 1.02) Basert på data fra 15.603 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 28 mnd	**110** per 1000 — **90** per 1000 Forskjell: **20 færre** per 1000 (CI 95% 39 færre - 2 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større ekstrakraniell blødning (5 år)	Relativ risiko 1.25 (CI 95% 0.97 - 1.61) Basert på data fra 15.603 pasienter i 1	**40** per 1000 — **50** per 1000 Forskjell: **10 færre** per 1000	**Moderat** Upresise estimater	

	studier. Oppfølgingstid 28 mnd	(CI 95% 1 færre - 24 flere)		

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[148] Bhatt DL et al; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med. 2006: 354 (16) :1706-1717.. Pubmed Tidsskrift

[200] CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in Patients at risk of ischemic events (CAPRIE). Lancet. 1996, 348 (9038) :1329-1339.. Pubmed

Sterk Anbefaling

Vi fraråder platehemmer kombinert med warfarin.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

5-års risiko uten behandling: død 133/1000, slag 135/1000, hjerteinfarkt 117/1000 og blødning 15/1000.
Pr. 1000 pasienter behandlet i 5år: ASA forhindrer 13 dødsfall, 36 hjerteinfarkt, og 25 slag, men gir 25 flere større ekstrakranielle blødninger.
Klopidogrel sammenlignet med ASA, eller dobbel platehemming sammenlignet med enkel, har ikke vist signifikant forskjell på noen utfall.
Warfarin+ ASA fører til 55 flere større blødninger enn ASA alene, uten signifikant effekt på øvrige utfall.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Kvalitet på dokumentasjonen for enkel platehemming er høy.
For dobbel platehemming og ASA kombinert med warfarin er kvaliteten moderat grunnet upresise effektestimater.

Verdier og preferanser

Ingen betydelig variasjon forventet

Vi tror de fleste pasienter vil verdsette en risikoreduksjon for hjerteinfarkt, slag og død høyere enn økt blødningsrisiko og daglig medisinering ved enkel platehemming.
Pasienter vil neppe utsette seg for en betydelig økt blødningsrisiko ved warfarin ettersom behandlingen ikke har påviselige helsegevinster og dessuten krever regelmessig INR-kontroll og kostholdsrestriksjoner.

Ressursbruk og andre hensyn

Ingen vesentlige problemer med anbefalt alternativ

ASA er billig og likeverdig med klopidogrel. Klopidogrel har ikke forhåndsgodkjent refusjon for denne indikasjon. For oppdaterte opplysninger henvises det til www.legemiddelverket.no.

Begrunnelse

Vi tror de fleste pasienter vil verdsette en risikoreduksjon for hjerteinfarkt og slag høyere enn økt blødningsrisiko. Den absolutte risikoreduksjon for død er usikker. Vi gir behandling med enkel platehemmer som sekundærprofylakse en sterk anbefaling da helsegevinstene er betydelige.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Symptomatisk PAD
Intervensjon: Warfarin + ASA
Komparator: ASA

Sammendrag

Bibliografi: Johnson WC, Williford WO; Department of Veterans Affairs Cooperative Study #362. Benefits, morbidity, and mortality associated with long-term administration of oral anticoagulant therapy to patients with peripheral arterial bypass procedures: a prospective randomized study. J Vasc Surg. 2002;35(3):41-421.
Sarac TP, Huber TS, Back MR, et al. Warfarin improves the outcome of infrainguinal vein bypass grafting at high risk for failure. J Vasc Surg. 1998;28(3):446-457.
Anand S, Yusuf S, Xie C, et al; Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation Trial Investigators. Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease. N Engl J Med. 2007;357(3):217 -227.

Mortalitet: Risikoen for død under ASA-behandling er basert på data fra ASA-gruppen i CHARISMA.
Hjerteinfarkt og slag: Risikoen med ASA er basert på data fra en meta-analyse av Baigent et al.
Av alle tilfellene av slag var 4% med ASA hemorragiske vs 34% med warfarin + ASA.
Blødning: Risikoen for blødning med ASA er basert på data fra ASA-gruppen i CAPRIE.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** ASA	 Warfarin + ASA	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Total mortalitet (5 år)	Relativ risiko 1.11 (CI 95% 0.79 - 1.55) Basert på data fra 3,048 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 36-60 mnd	**120** per 1000	**133** per 1000 Forskjell: **13 flere** per 1000 (CI 95% 25 færre - 66 flere)	**Lav** Upresise og heterogene estimater	
Hjerteinfarkt (5 år)	Relativ risiko 0.95 (CI 95% 0.64 - 1.41) Basert på data fra 3,048 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 36-60 mnd	**80** per 1000	**76** per 1000 Forskjell: **4 færre** per 1000 (CI 95% 28 færre - 32 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Slag (5 år)	Relativ risiko 0.92 (CI 95% 0.64 - 1.33) Basert på data fra 3,048 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 36-60 mnd	**110** per 1000 **102** per 1000 Forskjell: **8 færre** per 1000 (CI 95% 39 færre - 36 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større ekstrakraniell blødning (5 år)	Relativ risiko 2.39 (CI 95% 1.5 - 3.82) Basert på data fra 2,994 pasienter i 2 studier. Oppfølgingstid 35-60 mnd	**40** per 1000 **95** per 1000 Forskjell: **55 flere** per 1000 (CI 95% 20 flere - 112 flere)	**Høy**	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[148] Bhatt DL et al; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med. 2006: 354 (16) :1706-1717.. Pubmed Tidsskrift

[200] CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in Patients at risk of ischemic events (CAPRIE). Lancet. 1996, 348 (9038) :1329-1339.. Pubmed

[235] Johnson WC et al. Benefits, morbidity, and Mortality Associated with long-term administration of oral anticoagulant prospective randomized study. J Vasc Surg. 2002; 35:413-421.. Pubmed Tidsskrift

[236] Sarac TP et al. Warfarin improves the outcome of infrainguinal vein bypass grafting at high risk for failure. J Vasc Surg. 1998; 28:446-457.. Pubmed

[237] Anand S et al. Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease. N Engl J Med. 2007; 357:217-227.. Pubmed Tidsskrift

12.3 - Fra klaudikatio intermittens til akutt arteriell insuffisiens

Klaudikatio intermittens

Svak Anbefaling

Vi foreslår platehemmer uten tillegg av pentoksyfyllin, hepariner eller prostaglandiner.

Praktisk Info

Det anbefales følgende platehemmere: ASA 75-160 mg x 1 eller clopidogrel 75 mg x1 (se anbefaling 3.1-3.3). I tillegg bør det gis veiledning vedrørende røykstopp og gangtrening *)

* Exercise for intermittent claudication.Watson, L, Ellis B, Ieng GC. The Cochrane Library, 2008, issue 4.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Medikamentene har ingen effekt på kardiovaskulære hendelser. Prostaglandiner har vist å gi noe bedret gangdistanse, mens behandling med pentoksyfyllin og hepariner ikke har vist å bedre gangdistanse eller livskvalitet for klaudikanter. Samtidig er bivirkningsrisikoen betydelig.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Det er generelt lav kvalitet på dokumentasjonen. Det er mangelfull dokumentasjon på sammenlignende effekt av forskjellige behandlingsmodaliteter (gangtrening, medikamentell behandling, endovaskulær eller kirurgisk behandling).

Verdier og preferanser

Ingen betydelig variasjon forventet

Få vil velge medikamentell behandling som har usikker gevinst og samtidig mye bivirkninger.

Ressursbruk og andre hensyn

Ingen vesentlige problemer med anbefalt alternativ

-

Begrunnelse

Medikamentell tilleggsbehandling utover vanlig sekundærprofylakse vil neppe bedre gangdistanse og livskvalitet hos klaudikanter. Dokumentasjonen på effekter/bivirkninger har gjennomgående lav kvalitet. Vi foreslår at pentoksyfyllin (Trental), hepariner (inkl LMWH) og prostanoider/prostaglandiner utgår som behandlingsalternativ ved klaudikatio intermittens. Vi anbefaler generell sekundærprofylakse med platehemmer.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Symptomatisk PAD og klaudicatio
Intervensjon: Hepariner
Komparator: Ingen behandling

Sammendrag

Bibliografi: Cosmi B, Conti E, Coccheri S. Anticoagulants (heparin, low molecular weight heparin and oral anticoagulants) for intermittent claudication. Cochrane Database Syst Rev. 2001;(3):CD001999.
Antonicelli R, Sardina M, Scotti A, Bonizzoni E, Paciaroni E; Italian CAP Study Group. Randomized trial of the effects of low-dose calcium heparin in patients with peripheral arterial disease and claudication. Am J Med. 1999;107(3):234-239
Tesi M, Bronchi GF, Carini A, Morfini M, Cinotti S, Filiberti E. Efficacy and safety of a new low molecular weight heparin in the medium term treatment of atherosclerotic arteriopathy of the lower limbs. J Drug Dev. 1989;2(2):73-82.
Calabro A, Piarulli F, Milan D, Rossi A, Coscetti G, Crepaldi G. Clinical assessment of low molecular weight heparin effects in peripheral vascular disease. Angiology. 1993;44(3):188-195.
Mannarino E, Pasqualini L, Innocente S, Orlandi U, Scricciolo V, Lombardini R, Ciuffetti G. Efficacy of low-molecular weight heparin in the management of intermittent claudication. Angiology. 1991;42(1):1-7.
Palmieri G, Ambrosi G, Agrati AM, Ferraro G, Marcozzi S. A new low molecular weight heparin in the treatment of peripheral arterial disease. Int Angiol. 1988;7(suppl 3):41-47.

Utgangsrisiko (uten behandling): Risikoestimater for alle utfall er basert på data fra de inkluderte studiene anført under referanser.

Gangdistanse: I 4 av 5 studier var data vedrørende gangdistanse kun presentert som et stolpediagram.

Tilleggsreferanse: Watson, L, Ellis B, leng GC. Exercise for intermittent claudication. The Cochrane Library, 2008, issue 4.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen behandling — Hepariner	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Total mortalitet	Basert på data fra 221 pasienter i 2 studier. Oppfølgingstid 6-18 mnd. Ingen hendelser		**Lav** Risiko for systematiske feil og upresise estimater	
Kardiovaskulær sykdom	Relativ risiko 3.47 (CI 95% 0.74 - 16.28) Basert på data fra 221 pasienter i 2 studier. Oppfølgingstid 6-18 mnd	**18** per 1000 — **62** per 1000 Forskjell: **44 flere** per 1000 (CI 95% 4 færre - 275 færre)	**Lav** Risiko for systematiske feil og upresise estimater	
Større blødning	Basert på data fra 356 pasienter i 5 studier. Oppfølgingstid 6 mnd. Ingen hendelser		**Lav** Risiko for systematiske feil og upresise estimater	
Livskvalitet (maksimal gangdistanse)	Relativ risiko 1.14 (CI 95% 1.07 - 1.18) Basert på data fra 201 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 18 mnd	**800** per 1000 — **912** per 1000 Forskjell: **112 færre** per 1000 (CI 95% 58 færre - 149 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil, indirekte data og upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[182] Watson et al. Exercise for intermittent claudication. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Oct 8;(4):CD000990. . Pubmed Tidsskrift

[183] Cosmi B et al. Anticoagulants (heparin, low molecular weight heparin and oral anticoagulants) for intermittent claudication. Cochrane Database Syst Rev. 2001; (3): CD001999.. Pubmed Tidsskrift

[184] Antonicelli R et al; Italian CAP Study Group. Randomized trial of the effects of low-dose calcium heparin in Patients with peripheral arterial disease and claudication. Am J Med. 1999, 107 (3) :234-239. Pubmed

[185] Tesi M et al. Efficacy and safety of a new low molecular weight heparin in the medium term treatment of atherosclerotic arteriopathy of the lower limbs. J Drug Dev. 1989; 2(2):73-82..

[186] Calabro A et al. Clinical assessment of low molecular weight heparin effects in peripheral vascular disease. Angiology. 1993; 44 (3) :188-195. . Pubmed Tidsskrift

[187] Mannarino E et al. Efficacy of low-molecular weight heparin in the management of intermittent claudication. Angiology. 1991; 42 (1) :1-7. . Pubmed Tidsskrift

[188] Palmieri G et al. A new low molecular weight heparin in the treatment of peripheral arterial disease. Int Angiol. 1988, 7 (suppl 3) :41-47.. Pubmed

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Klaudikatio intermittens
Intervensjon: Prostaglandiner
Komparator: Ingen behandling

Sammendrag

Bibliografi: Momsen AH, Jensen MB, Norager CB, Madsen MR, Vestersgaard-Andersen T, Lindholt JS. Drug therapy for improving walking distance in intermittent claudication: a systematic review and meta-analysis of robust randomised controlled studies. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009;38(4):463-474.

Utgangsrisiko: Risikoen for alle utfall uten behandling er basert på data fra en representativ kontrollgruppe i metaanalysen.

Tilleggsreferanse: Watson, L, Ellis B, leng GC. Exercise for intermittent claudication. The Cochrane Library, 2008, issue 4.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen behandling — Prostaglandiner	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Total mortalitet	Relativ risiko 0.34 (CI 95% 0.08 - 2.39) Basert på data fra 1,354 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 6-12 mnd	**10** per 1000 — **3** per 1000 Forskjell: **7 færre** per 1000 (CI 95% 9 færre - 14 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og upresise estimater	

Livskvalitet (maksimal gangdistanse)	Relativ risiko 1.09 (CI 95% 1.07 - 1.12) Basert på data fra 1,636 pasienter i 5 studier. Oppfølgingstid 3-12 mnd	**10** per 1000 **4** per 1000 Forskjell: **6 færre** per 1000 (CI 95% 9 færre - 14 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil, indirekte data og upresise estimater	
Større ekstrakraniell blødning	Oppfølgingstid Ingen data		**Lav**	
Hjerteinfarkt	Relativ risiko 0.09 (CI 95% 0 - 1.6) Basert på data fra 762 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 12 mnd	**13** per 1000 **2** per 1000 Forskjell: **11 færre** per 1000 (CI 95% 13 færre - 7 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og upresise estimater	
Slag	Relativ risiko 1.22 (CI 95% 0.33 - 4.52) Basert på data fra 762 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 12 mnd	**10** per 1000 **8** per 1000 Forskjell: **2 færre** per 1000 (CI 95% 7 færre - 37 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og upresise estimater	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[182] Watson et al. Exercise for intermittent claudication. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Oct 8;(4):CD000990. . Pubmed Tidsskrift

[189] Momsen AH et al. Drug therapy for improving walking distance in intermittent claudication: a systematic review and meta-analysis of robust randomized controlled studies. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009, 38 (4) :463-474.. Pubmed Tidsskrift

Kritisk iskemi

Svak Anbefaling

For pasienter der revaskularisering ikke er mulig, foreslår vi tillegg av prostanoider til enkel platehemmende behandling.

Praktisk Info

Enkel platehemmende behandling anbefales til alle: ASA 75-160 mg x 1 eller klopidogrel 75 mg x 1.

Forslag til behandlingsprosedyre med Ilomedin:

Bakgrunnsinformasjon: Ilomedin påvirker mikrosirkulasjonen i ischemisk vev. Pasienten må vanligvis behandles i 3-4 uker, men behandlingen avsluttes etter 1 uke hvis det ikke har vært bedring.

Bivirkningsfrekvensen med behandling av Ilomedin er høy. De vanligste er blodtrykksfall, arytmier, hodepine, flushing og gastrointestinalt besvær. Disse bivirkningene er vanligvis milde eller moderate og forsvinner ved dosereduksjon eller seponering. Forekomsten av alvorlige bivirkninger er lav. Den aktuelle pasientgruppen har ofte flere sykdommer som gjør at bivirkningene tåles dårligere.

Under behandlingen må pasienten akseptere røykestopp.

Fremgangsmåte: Ilomedin er en klar, fargeløs og steril væske som finnes i to ulike ampullestørrelser. Ved vår avdeling brukes vanligvis ampuller på 2,5 ml (20 microgram/ml). Legemiddelet er kun egnet til intravenøs bruk etter utblanding.

Utblanding: Bland 2,5 ml Ilomedin infusjonskonsentrat (20 microgram /ml) i 250 ml NaCl 0,9 % eller Glukose 5%. Eventuelt 1ml Ilomedin (20 microgram /ml) i 100 ml. Blandingen skal ristes godt. Det må lages ny infusjonsblanding hver dag. Blandingen kobles til en infusjonspumpe og skal administreres intravenøst over 6 timer per dag.

Dosering: Man starter infusjonen med 0,5 ng/kg/min i henhold til tabellen under, og øker doseringen gradvis med 0,5 ng/kg/min hvert 30 min til 2 ng/kg/min. Hvis pasienten opplever bivirkninger, går man tilbake til den høyeste tolererbare dosen og bruker denne i hele behandlingstiden. Infusjonen skal vanligvis gis i 6 timer/dag. Pasienter som er i dialyse eller som har kjent levercirrhose skal ha halv dose. Dosen/endringer skal dokumenteres i pasientens kurve daglig.

(Kilde: Felleskatalogen)

	Dosering (ng/kg/minutt)			
	0,5	1	1,5	2
Kroppsvekt (kg)	**Infusjonshastighet (ml/time)**			
40	6	12	18	24
50	7,5	15	22,5	30
60	9	18	27	36
70	10,5	21	31,5	42
80	12	24	36	48
90	13,5	27	40,5	(54)
100	15	30	45	(60)
110	16,5	33	49,5	(66)

Observasjoner: Ilomedin har en vasodilaterende effekt. Blodtrykket skal kontrolleres ofte, før infusjonen startes og hvert 30. minutt til stabilt blodtrykk. Når halve infusjonen er infundert (etter ca. 3 timer) og etter at infusjonen er avsluttet. Infusjonen skal stoppes helt og lege kontaktes dersom: Blodtrykksfall < 90/60. Tachykardi > 130/min. Vasovagal reaksjon med bradykardi, kvalme eller oppkast. Lette bivirkninger som for eksempel flushing og hodepine aksepteres. Alle bivirkninger skal dokumenteres. Ilomedin er sterkt lokalirriterende og kan gi vevsnekrose og flebitt dersom infusjonen går subkutant. Hyppig kontroll av den perifere venekanylen og innstikkstedet er viktig. Kontroller den perifere sirkulasjonen i form av farge, sensibilitet, puls og ev. økende ødemer.

Under de første innledende behandlingene kan pasienten få økende smerter i beinet (ev. arm hvis denne blir behandlet). Dette skyldes den tiltagende mikrosirkulasjonen. Dette forsvinner eller reduseres som oftest etter noen dagers behandling. Pasienten skal være sengeliggende under de første behandlingene. Mobilisering vurderes deretter i hvert enkelt tilfelle i forhold til eventuelle bivirkninger.

Ved utreise: Ankeltrykk skal måles før pasienten reiser. Pasienten skal til kontroll på karkirurgisk poliklinikk etter 1 mnd. (Ikke amputerte).

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Pr 1000 pasienter behandlet (4-14mnd):
Prostanoider gir smertelindring hos 77 flere pasienter enn ved placebo (243/1000) og bedrer sårtilheling hos 136 flere pasienter (253/1000 med placebo), men reduserer ikke antall amputasjoner. 75% av pasientene opplever plagsomme bivirkninger (hodepine, kvalme, brekninger, diare).

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Kvalitet på dokumentasjonen er lav. Anbefalingene er basert på en Cochrane-oversikt der det er begrensninger både i studiedesign, heterogene resultater og upresise effektestimater.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Pasienter vil ha ulike syn på behandlingen gitt hyppig forekomst av ubehagelige bivirkninger og begrenset effekt. Denne type behandling er lite brukt i Norge. For mange pasienter kan amputasjon (partiell eller større) være et bedre alternativ.

Ressursbruk og andre hensyn

Vesentlige problemer, eller potensielle problemer, men ikke undersøkt

Krever sykehusinnleggelse, langvarig (flere uker) intravenøs behandling.

Begrunnelse

Vi tror noen få pasienter vil velge behandlingen tross mye bivirkninger og usikker effekt på sårtilheling og smerter dersom det ikke er andre muligheter. For mange av disse pasientene kan amputasjon med god, moderne rehabilitering være et bedre alternativ.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Kritisk iskemi
Intervensjon: Prostanoider
Komparator: Placebo

Sammendrag

Bibliografi: Momsen AH, Jensen MB, Norager CB, Madsen MR, Vestersgaard-Andersen T, Lindholt JS. Drug therapy for improving walking distance in intermittent claudication: a systematic review and meta-analysis of robust randomised controlled studies. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009;38(4):463-474.

Utgangsrisiko: Basert pa? representativ kontrollgruppe-risiko i de inkl. studiene.

Tilleggsreferanse: Watson, L, Ellis B, leng GC. Exercise for intermittent claudication. The Cochrane Library, 2008, issue 4.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Placebo Prostanoider	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Bedring i hvilesmerte	Relativ risiko 1.32 (CI 95% 1.1 - 1.57) Basert på data fra 1,116 pasienter i 9 studier. Oppfølgingstid 21 uker	**243** per 1000 **320** per 1000 Forskjell: **77 flere** per 1000 (CI 95% 24 flere - 138 flere)	**Moderat** Risiko for systematiske feil	
Totalmortalitet	Relativ risiko 1.07 (CI 95% 0.65 - 1.75) Basert på data fra 1,391 pasienter i 5 studier. Oppfølgingstid 32 uker	**121** per 1000 **129** per 1000 Forskjell: **8 flere** per 1000 (CI 95% 42 færre - 90 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil, heterogene og upresise estimater	
Sårtilheling	Relativ risiko 1.54 (CI 95% 1.22 - 1.96) Basert på data fra 1,132 pasienter i 8 studier. Oppfølgingstid 17.5 uker	**253** per 1000 **389** per 1000 Forskjell: **136 flere** per 1000 (CI 95% 55 flere - 242 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og heterogene estimater	
Amputasjon	Relativ risiko 0.89 (CI 95% 0.76 - 1.04) Basert på data fra 1,790 pasienter i 9 studier. Oppfølgingstid 23 uker	**313** per 1000 **279** per 1000 Forskjell: **34 færre** per 1000 (CI 95% 75 færre - 12 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og upresise estimater	
Alvorlige bivirkninger	Relativ risiko 2.35 (CI 95% 1.99 - 2.78) Basert på data fra 716 pasienter i 8 studier. Oppfølgingstid 14.4 måneder	**77** per 1000 **180** per 1000 Forskjell: **103 flere** per 1000 (CI 95% 76 flere - 137 flere)	**Moderat** Risiko for systematiske feil	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[182] Watson et al. Exercise for intermittent claudication. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Oct 8;(4):CD000990. . Pubmed Tidsskrift

[189] Momsen AH et al. Drug therapy for improving walking distance in intermittent claudication: a systematic review and meta-analysis of robust randomized controlled studies. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009, 38 (4) :463-474.. Pubmed Tidsskrift

Akutt arteriell insuffisiens i underekstremiteten

Svak Anbefaling

Vi foreslår umiddelbar behandling med lavmolekylært heparin (LMWH) eller ufraksjonert heparin i påvente av revaskularisering.

Praktisk Info

Behandlingsalternativene kombineres ofte i klinisk praksis. Trombolyse kan fungere som effektiv forbehandling for på følgende endovaskulær eller kirurgisk intervensjon (kartlegging av og optimalisering av mottagerforhold (feks ved okkludert popliteaaneurisme), visualisere stenoser som kan pta-behandles). Revaskularisering ved trombolyse kan ta mange timer, behandlingen forbeholdes derfor tilfeller der ekstremiteten ikke er akutt truet. Pasienter med økt risiko for komplikasjoner (spesielt blødning) må identifiseres, og kontraindikasjoner vurderes nøye får ev. valg av trombolyse. Trombolyse har best resultater ved akutte bypass og stentokklusjoner, mens native karokklusjoner ofte behandles best med kirurgisk revaskularisering.

Kontraindikasjoner (absolutte og relative): Gjennomgått intracerebral blødning, nylig gjennomgått kirurgi, pågående sykdom med blødningstendens, INR > 2 m.fl.

Lave trombocyttall, kunstgraft og høy dose rt-PA er risikofaktorer for blødning ved kateterbasert trombolyse. I flere sentra er høy alder (>80) en kontraindikasjon. Tall fra større studier viser at høy alder ikke er assosiert med blødning, derimot er høy alder assosiert med økt amputasjonsrisiko.

Vi foreslår rt-PA lavdoseregime. Vi foreslår lavdosert LMWH i påvente av endelig og rask behandling med kirurgi eller trombolyse. Ved høyere dosering bør man vente i 8t før ev. trombolyse. Dersom trombolyse eller kirurgi ikke er indisert gis terapeutisk dose LMWH.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Pr 1000 pasienter behandlet (30d): trombolyse vs kirurgi forårsaker 10 (vs 0) hemorragiske slag og antall større blødninger øker fra 12 til 16. Det er ikke vist signifikant forskjell mht amputasjon eller død etter trombolyse sammenlignet med kirurgi. Nylig rapportering av blødningsdata fra sentra der trombolyse benyttes hyppig kan tyde på at forekomsten av hemorragiske slag er atskillig lavere enn 1%.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Det finnes ingen dokumentasjon som formelt har vist bedre utfall ved antikoagulasjon forut for intervensjon eller som støtter antagelsen at reperfusjonsbehandling er bedre enn antikoagulasjon alene.
En metaanalyse har vurdert kirurgi vs trombolyse: Kvaliteten på dokumentasjonen er generelt moderat pga heterogene funn på tvers av studiene og upresise effektestimater for mortalitet, slag, blødning og amputasjon. Studiene er fra 1990-tallet.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Gitt usikker gevinst og økt risiko for hjerneblødning ved trombolyse, tror vi noen pasienter vil avstå fra denne behandlingen. Kontraindikasjoner må vurderes nøye. Gitt manglende dokumentert effekt av heparin iv på iskemiforløpet, tror vi både pasienter og behandlere vil velge en mindre ressurskrevende behandling med LMWH.

Ressursbruk og andre hensyn

Vesentlige problemer, eller potensielle problemer, men ikke undersøkt

-

Begrunnelse

Akutt arteriell insuffisiens har svært varierte kliniske uttrykk med tilsvarende følgetilstander: fra død, stor amputasjon til marginalt distalt funksjonstap eller intet sekvele. Ved valg av behandlingsmetode er derfor individuell klinisk vurdering av pasient og situasjon helt nødvendig. Hastegrad bestemmes av sensomotoriske utfall. Høy grad av hast/amputasjonstruet ekstremitet taler for kirurgi og mot trombolyse.
Klinisk erfaring tilsier at trombolyse kan fungere som effektiv forbehandling for påfølgende endovaskulær eller kirurgisk behandling, dessverre finnes det foreløpig ingen formelle studier som har vurdert effekten av kombinert intervensjon. De siste 20 årene har det utviklet seg en praksis med økende bruk av trombolyse/kombinert behandling trombolyse-kirurgi der behandlingen i mange tilfeller er rent endovaskulær. Behovet for kirurgiske tilleggsprosedyrer reduseres.
Det er stor variasjon i bruken av kateterbasert trombolyse blant karkirurgiske sentra. Risiko for større blødninger og spesielt risiko for hemorragisk slag er den største bekymring ved trombolyse. Ved identifisering av risikofaktorer og ekskludering av pasienter med økt risiko er trolig slagrisiko atskillig mindre enn 1%. Ved høy alder er ofte pasienten best tjent med et lite invasivt inngrep (vs kirurgi, narkose osv).

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Akutt iskemi
Intervensjon: Trombolyse
Komparator: Kirurgi

Sammendrag

Bibliografi: Berridge DC, Kessel D, Robertson I. Surgery versus thrombolysis for acute limb ischaemia: initial management. Cochrane Database Syst Rev. 2002; (3): CD002784.

AA Sasahara, Thrombolysis or Peripheral Arterial Surgery (TOPAS) Investigators. The STILE investigators. Results of a prospective randomized trial Evaluating surgery versus thrombolysis for ischemia of the lower extremity. Ann Surg. 1994; 220 (3) :251-268.

Ouriel K, Veith FJ et al. A comparison of recombinant urokinase with vascular surgery as initial treatment for acute arterial occlusion of the legs. N Engl J Med. 1998, 338 (16) :1105-1111.

Risiko med trombolyse for de ulike utfallene er basert på data fra de inkluderte studiene.

Død: Berridge et al. rapporterte at 1 av 54 dødsfall i trombolysegruppen var forårsaket av en intrakraniell blødning. Det var ingen fatale intrakranielle blødninger i kirurgigruppen.

Slag: Alle rapporte slag var hemorragiske i trombolysegruppen (totalt 8 hendelser). I stedet for relativ risiko er det oppgitt overordnet risikoforskjell ("pooled risk difference").

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Kirurgi	 Trombolyse	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Amputasjon 1 år	Relativ risiko 1.1 (CI 95% 0.88 - 1.38) Basert på data fra 768 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 12 mnd	**190** per 1000	**209** per 1000 Forskjell: **19 flere** per 1000	**Moderat** Upresise estimater	

		(CI 95% 22 færre - 72 flere)		
Bevart ekstremitet 1 år	Relativ risiko 1 (CI 95% 0.86 - 1.17) Basert på data fra 654 pasienter i 2 studier. Oppfølgingstid 12 mnd	**754** per 1000 **754** per 1000 Forskjell: **0 flere** per 1000 (CI 95% 106 færre - 128 flere)	**Lav** Heterogene og upresise estimater	
Død	Relativ risiko 0.74 (CI 95% 0.35 - 1.58) Basert på data fra 768 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 12 mnd	**169** per 1000 **126** per 1000 Forskjell: **43 færre** per 1000 (CI 95% 109 færre - 98 flere)	**Lav** Heterogene og upresise estimater	
Slag 30 dager	Relativ risiko 0.01 (CI 95% 0 - 0.02) Basert på data fra 1,180 pasienter i 5 studier. Oppfølgingstid 1-12 mnd	**0** per 1000 **10** per 1000 Forskjell: **10 flere** per 1000 (CI 95% 0 færre - 20 flere)	**Moderat** Upresise estimater. Beregnet "pooled risk difference" istedet for relativ risiko	
Større ekstrakraniell blødning 30 dager	Relativ risiko 2.34 (CI 95% 1.32 - 4.14) Basert på data fra 1,070 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 1-12 mnd	**12** per 1000 **28** per 1000 Forskjell: **16 flere** per 1000 (CI 95% 3 flere - 37 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[191] Berridge DC et al. Surgery versus thrombolysis for acute limb ischaemia: initial management. Cochrane Database Syst Rev. 2002; (3): CD002784. . Pubmed Tidsskrift

[192] AA Sasahara, Thrombolysis or Peripheral Arterial Surgery (TOPAS) Investigators. The STILE investigators. Results of a prospective randomized trial Evaluating surgery versus thrombolysis for ischemia of the lower extremity. Ann Surg. 1994; 220 (3) :251-268.. Pubmed

[193] Ouriel K et al. A comparison of recombinant urokinase with vascular surgery as initial treatment for acute arterial occlusion of the legs. N Engl J Med. 1998, 338 (16) :1105-1111.. Pubmed Tidsskrift

Svak Anbefaling

Vi foreslår kirurgi fremfor trombolyse ved sensomotoriske utfall.

Praktisk Info

Behandlingsalternativene kombineres ofte i klinisk praksis. Trombolyse kan fungere som effektiv forbehandling for på følgende endovaskulær eller kirurgisk intervensjon (kartlegging av og optimalisering av mottagerforhold (feks ved okkludert popliteaaneurisme), visualisere stenoser som kan pta-behandles). Revaskularisering ved trombolyse kan ta mange timer, behandlingen forbeholdes derfor tilfeller der ekstremiteten ikke er akutt truet. Pasienter med økt risiko for komplikasjoner (spesielt blødning) må identifiseres, og kontraindikasjoner vurderes nøye får ev. valg av trombolyse.

Kontraindikasjoner (absolutte og relative): Gjennomgått intracerebral blødning, nylig gjennomgått kirurgi, pågående sykdom med blødningstendens, INR > 2 m.fl.

Lave trombocyttall, kunstgraft og høy dose rt-PA er risikofaktorer for blødning ved kateterbasert trombolyse. I flere sentra er høy alder (>80) en kontraindikasjon. Tall fra større studier viser at høy alder ikke er assosiert med blødning, derimot er høy alder assosiert med økt amputasjonsrisiko.

Vi foreslår rt-PA lavdoseregime. Vi foreslår lavdosert LMWH i påvente av endelig og rask behandling med kirurgi eller trombolyse. Ved høyere dosering bør man vente i 8t før ev. trombolyse. Dersom trombolyse eller kirurgi ikke er indisert gis terapeutisk dose LMWH.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Pr 1000 pasienter behandlet (30d): trombolyse vs kirurgi forårsaker 10 (vs 0) hemorragiske slag og antall større blødninger øker fra 12 til 16. Det er ikke vist signifikant forskjell mht amputasjon eller død etter trombolyse sammenlignet med kirurgi. Nylig rapportering av blødningsdata fra sentra der trombolyse benyttes hyppig kan tyde på at forekomsten av hemorragiske slag er atskillig lavere enn 1%.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Det finnes ingen dokumentasjon som formelt har vist forbedrede utfall ved antikoagulasjon forut for intervensjon eller som støtter antagelsen at reperfusjonsbehandling er bedre enn antikoagulasjon alene.
En metaanalyse har vurdert kirurgi vs trombolyse: Kvaliteten på dokumentasjonen er generelt lav pga heterogene funn på tvers av studiene og upresise effektestimater for mortalitet, slag, blødning og amputasjon. Studiene er fra 1990-tallet.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Gitt usikker gevinst og økt risiko for hjerneblødning ved trombolyse, tror vi noen pasienter vil avstå fra denne behandlingen. Kontraindikasjoner må vurderes nøye. Gitt manglende dokumentert effekt av heparin iv på iskemiforløpet, tror vi både pasienter og behandlere vil velge en mindre ressurskrevende behandling med LMWH

Ressursbruk og andre hensyn

Vesentlige problemer, eller potensielle problemer, men ikke undersøkt

-

Begrunnelse

Akutt arteriell insuffisiens har svært varierte kliniske uttrykk med tilsvarende følgetilstander: Fra død, stor amputasjon til marginalt distalt funksjonstap eller intet sekvele. Ved valg av behandlingsmetode er derfor individuell klinisk vurdering av pasient og situasjon helt

nødvendig. Hastegrad bestemmes av sensomotoriske utfall. Høy grad av hast/amputasjonstruet ekstremitet taler for kirurgi og mot trombolyse.
Klinisk erfaring tilsier at trombolyse kan fungere som effektiv forbehandling for påfølgende endovaskulær eller kirurgisk behandling, dessverre finnes det foreløpig ingen formelle studier som har vurdert effekten av kombinert intervensjon. De siste 20 årene har det utviklet seg en praksis med økende bruk av trombolyse/kombinert behandling trombolyse-kirurgi der behandlingen i mange tilfeller er rent endovaskulær.

Det er stor variasjon i bruken av kateterbasert trombolyse blant karkirurgiske sentra. Risiko for større blødninger og spesielt risiko for hemorragisk slag er den største bekymring ved trombolyse. Ved identifisering av risikofaktorer og ekskludering av pasienter med økt risiko er trolig slagrisiko atskillig mindre enn 1%. Ved høy alder er ofte pasienten best tjent med et lite invasivt inngrep (vs kirurgi, narkose osv).

Den originale anbefalingen i AT9 ga en sterk anbefaling for kirurgi fremfor trombolyse, basert på dokumentasjon av moderat kvalitet fra 1990-tallet. Nyere observasjonsdata tyder på at risikoen for intrakraniell blødning ved trombolyse har falt de senere år. Vi anser pga denne usikkerheten at kvaliteten på dokumentasjonen er lav og har av denne grunn nedgradert anbefalingen til svak da balansen mellom fordeler og ulemper ved de to behandlingsmodalitetene anses som noe usikker.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Akutt iskemi
Intervensjon: Trombolyse
Komparator: Kirurgi

Sammendrag

Bibliografi: Berridge DC, Kessel D, Robertson I. Surgery versus thrombolysis for acute limb ischaemia: initial management. Cochrane Database Syst Rev. 2002; (3): CD002784.

AA Sasahara, Thrombolysis or Peripheral Arterial Surgery (TOPAS) Investigators. The STILE investigators. Results of a prospective randomized trial Evaluating surgery versus thrombolysis for ischemia of the lower extremity. Ann Surg. 1994; 220 (3) :251-268.

Ouriel K, Veith FJ et al. A comparison of recombinant urokinase with vascular surgery as initial treatment for acute arterial occlusion of the legs. N Engl J Med. 1998, 338 (16) :1105-1111.

Risiko med trombolyse for de ulike utfallene er basert på data fra de inkluderte studiene.

Død: Berridge et al. rapporterte at 1 av 54 dødsfall i trombolysegruppen var forårsaket av en intrakraniell blødning. Det var ingen fatale intrakranielle blødninger i kirurgigruppen.

Slag: Alle rapporte slag var hemorragiske i trombolysegruppen (totalt 8 hendelser). I stedet for relativ risiko er det oppgitt overordnet risikoforskjell ("pooled risk difference").

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Kirurgi	 Trombolyse	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**

Amputasjon 1 år	Relativ risiko 1.1 (CI 95% 0.88 - 1.38) Basert på data fra 768 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 12 mnd	**190** per 1000 **209** per 1000 Forskjell: **19 flere** per 1000 (CI 95% 22 færre - 72 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Bevart ekstremitet 1 år	Relativ risiko 1 (CI 95% 0.86 - 1.17) Basert på data fra 654 pasienter i 2 studier. Oppfølgingstid 12 mnd	**754** per 1000 **754** per 1000 Forskjell: **0 flere** per 1000 (CI 95% 106 færre - 128 flere)	**Lav** Heterogene og upresise estimater	
Død	Relativ risiko 0.74 (CI 95% 0.35 - 1.58) Basert på data fra 768 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 12 mnd	**169** per 1000 **126** per 1000 Forskjell: **43 færre** per 1000 (CI 95% 109 færre - 98 flere)	**Lav** Heterogene og upresise estimater	
Slag 30 dager	Relativ risiko 0.01 (CI 95% 0 - 0.02) Basert på data fra 1,180 pasienter i 5 studier. Oppfølgingstid 1-12 mnd	**0** per 1000 **10** per 1000 Forskjell: **10 flere** per 1000 (CI 95% 0 færre - 20 flere)	**Moderat** Upresise estimater. Beregnet "pooled risk difference" istedet for relativ risiko	
Større ekstrakraniell blødning 30 dager	Relativ risiko 2.34 (CI 95% 1.32 - 4.14) Basert på data fra 1,070 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 1-12 mnd	**12** per 1000 **28** per 1000 Forskjell: **16 flere** per 1000 (CI 95% 3 flere - 37 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[191] Berridge DC et al. Surgery versus thrombolysis for acute limb ischaemia: initial management. Cochrane Database Syst Rev. 2002; (3): CD002784. . Pubmed Tidsskrift

[192] AA Sasahara, Thrombolysis or Peripheral Arterial Surgery (TOPAS) Investigators. The STILE investigators. Results of a prospective randomized trial Evaluating surgery versus thrombolysis for ischemia of the lower extremity. Ann Surg. 1994; 220 (3) :251-268.. Pubmed

[193] Ouriel K et al. A comparison of recombinant urokinase with vascular surgery as initial treatment for acute arterial occlusion of the legs. N Engl J Med. 1998, 338 (16) :1105-1111.. Pubmed Tidsskrift

Informasjon/Råd

Om det ikke foreligger alvorlige sensomotoriske utfall bør det gjøres en individuell vurdering om pasienten er best tjent med revaskularisering med kirurgi, intraarteriell trombolyse (rt-PA) eller kombinasjon trombolyse og kirurgisk intervensjon.

12.4 - Endovaskulær revaskularisering (PTA) med eller uten stent

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler enkel platehemming med ASA 75-160 mg eller klopidogrel 75 mg daglig til pasienter som gjennomgår pta uten stent.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Ved akutt koronarsyndrom er det vist at klopidogrel reduserer antall hjerteinfarkt fra 70/1000 til 54/1000 over ett år. Antall blødninger øker fra 30 til 41/1000.
Ved livslang sekundærprofylakse for symptomgivende perifer karsykdom er det ikke sett noen signifikant fordel med dobbel fremfor enkel platehemming, men antall større blødninger øker fra 40 til 50/1000 over 5 år.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Kvalitet på dokumentasjon for gunstige helseeffekter av platehemming som sekundærprofylakse er høy. Kvalitet på dokumentasjon for effekt på restenose/okklusjon etter pta er lav: Det finnes ingen randomiserte studier på effekt av dobbel vs enkel platehemmer etter pta med eller uten stent, og anbefalingen er basert på indirekte evidens fra koronarstenting.

Verdier og preferanser

Ingen betydelig variasjon forventet

Pasienter med perifer karsykdom vil ha en helsegevinst av enkel platehemming. Pasienter som verdsetter en lite dokumentert effekt på redusert stentobstruksjon høyere enn en liten-moderat økt blødningsrisiko vil trolig foretrekke dobbel platehemming, spesielt fordi det dreier seg om en kortvarig profylakse.

Ressursbruk og andre hensyn

Ingen vesentlige problemer med anbefalt alternativ

Det er ikke forhåndsgodkjent refusjon for klopidogrel ved stent eller karkirurgi i underekstremiteten, men en kortvarig behandling med klopidogrel er en liten utgift. For oppdaterte opplysninger henvises det til www.legemiddelverket.no.

Begrunnelse

Den positive helsegevinst av enkel platehemming hos pasienter med perifer karsykdom er overbevisende dokumentert. Det er dog generelt svært mangelfull dokumentasjon på antitrombotisk behandling etter pta og effekt på restenose, samt på pasientviktige utfall som smerter, gangdistanse og sårtilheling. Okklusjon av intraarteriell stent i underekstremitet kan være ugunstig idet perifer sirkulasjon vil kunne forverres med redusert mulighet for revaskularisering (ny pta/stent eller bypass). Tross manglende dokumentasjon er det utbredt praksis internasjonalt å gi dobbel platehemmer ved pta med stent infrainguinalt. Ettersom økningen i blødningsrisiko ved dobbel platehemming vs ASA alene er beskjeden, vil vi foreslå behandling i 4-8 uker. Vi fraviker således her fra AT9 der det anbefales kun enkel platehemming.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Symptomatisk PAD
Intervensjon: ASA + klopidogrel
Komparator: ASA

Sammendrag

Bibliography: Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med. 2006;354(16):1706-1717.

Mortalitet: Av alle tilfeller av død var 3% fatale blødninger med ASA vs 4.5% med dobbel platehemming.
Risiko for død med ASA er basert på data fra CHARISMA.
Hjerteinfarkt og slag: Risikoen med ASA er basert på en meta-analyse av Baigent et al.
Av totalt antall slag i CHARISMA var 14% med ASA hemorragiske, vs 17% med klopidogrel.
Blødning: Risiko med ASA er basert på data fra CAPRIE-studien.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** ASA ASA + klopidogrel	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Total mortalitet (5 år)	Relativ risiko 0.99 (CI 95% 0.86 - 1.14) Basert på data fra 15.603 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 28 mnd	**120** per 1000 **119** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 16 færre - 16 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Hjerteinfarkt (5 år)	Relativ risiko 0.94 (CI 95% 0.75 - 1.18) Basert på data fra 15.603 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 28 mnd	**80** per 1000 **76** per 1000 Forskjell: **4 færre** per 1000 (CI 95% 20 færre - 14 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Slag (5 år)	Relativ risiko 0.81 (CI 95% 0.64 - 1.02) Basert på data fra 15.603 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 28 mnd	**110** per 1000 **90** per 1000 Forskjell: **20 færre** per 1000 (CI 95% 39 færre - 2 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større ekstrakraniell blødning	Relativ risiko 1.25 (CI 95% 0.97 - 1.61) Basert på data fra 15.603 pasienter i 1	**40** per 1000 **50** per 1000 Forskjell: **10 færre** per 1000	**Moderat** Upresise estimater	

	studier. Oppfølgingstid 28 mnd	(CI 95% 1 færre - 24 flere)		

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[148] Bhatt DL et al; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med. 2006: 354 (16) :1706-1717.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Akutt koronarsykdom
Intervensjon: ASA + klopidogrel
Komparator: ASA

Sammendrag

Bibliography: Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med. 2006;354(16):1706-1717.

Mortalitet: Av alle tilfeller av død var 3% fatale blødninger med ASA vs 4.5% med dobbel platehemming.
Risiko for død med ASA er basert på data fra CHARISMA.
Hjerteinfarkt og slag: Risikoen med ASA er basert på en meta-analyse av Baigent et al.
Av totalt antall slag i CHARISMA var 14% med ASA hemorragiske, vs 17% med klopidogrel.
Blødning: Risiko med ASA er basert på data fra CAPRIE-studien.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** ASA	 ASA + klopidogrel	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Vaskulær mortalitet (1 år)	Relativ risiko 0.93 (CI 95% 0.79 - 1.08) Basert på data fra 12.562 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 9 mnd	**60** per 1000	**56** per 1000 Forskjell: **4 færre** per 1000 (CI 95% 13 færre - 5 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Hjerteinfarkt (1 år)	Relativ risiko 0.77 (CI 95% 0.67 - 0.89) Basert på data fra	**70** per 1000	**54** per 1000	**Høy**	

	12.562 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 9 mnd	Forskjell: **16 færre** per 1000 (CI 95% 23 færre - 8 færre)		
Slag (1 år)	Relativ risiko 0.86 (CI 95% 0.63 - 1.18) Basert på data fra 12.562 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 9 mnd	**20** per 1000 — **17** per 1000 Forskjell: **3 færre** per 1000 (CI 95% 7 færre - 4 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning (1 år)	Relativ risiko 1.38 (CI 95% 1.13 - 1.67) Basert på data fra 12.562 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 9 mnd	**30** per 1000 — **41** per 1000 Forskjell: **11 flere** per 1000 (CI 95% 4 flere - 20 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[148] Bhatt DL et al; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med. 2006: 354 (16) :1706-1717.. Pubmed Tidsskrift

Svak Anbefaling

Vi foreslår dobbel platehemming med ASA 75mg og klopidogrel 75mg daglig i 4-8 uker for pasienter som har gjennomgått infrainguinal pta med stent, deretter langtidsbehandling med enkel platehemming (se anbefaling for sekundærprofylakse).

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Ved akutt koronarsyndrom er det vist at klopidogrel reduserer antall hjerteinfarkt fra 70/1000 til 54/1000 over ett år. Antall blødninger øker fra 30 til 41/1000.
Ved livslang sekundærprofylakse for symptomgivende perifer karsykdom er det ikke sett noen signifikant fordel med dobbel fremfor enkel platehemming, men antall større blødninger øker fra 40 til 50/1000 over 5 år.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Kvalitet på dokumentasjon for gunstige helseeffekter av platehemming som sekundærprofylakse er høy. Kvalitet på dokumentasjon for effekt på restenose/okklusjon etter pta er lav: Det finnes ingen randomiserte studier på effekt av dobbel vs enkel platehemmer etter pta med eller uten stent, og anbefalingen er basert på indirekte evidens fra koronarstenting.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Pasienter med perifer karsykdom vil ha en helsegevinst av enkel platehemming. Pasienter som verdsetter en lite dokumentert effekt på redusert stentobstruksjon høyere enn en liten-moderat økt blødningsrisiko vil trolig foretrekke dobbel platehemming, spesielt fordi det dreier seg om en kortvarig profylakse.

Ressursbruk og andre hensyn

Ingen vesentlige problemer med anbefalt alternativ

Det er ikke forhåndsgodkjent refusjon for klopidogrel ved stent eller karkirurgi i underekstremiteten, men en kortvarig behandling med klopidogrel er en liten utgift. For oppdaterte opplysninger henvises det til www.legemiddelverket.no.

Begrunnelse

Den positive helsegevinst av enkel platehemming hos pasienter med perifer karsykdom er overbevisende dokumentert. Det er dog generelt svært mangelfull dokumentasjon på antitrombotisk behandling etter pta og effekt på restenose, samt på pasientviktige utfall som smerter, gangdistanse og sårtilheling. Okklusjon av intraarteriell stent i underekstremitet kan være ugunstig idet perifer sirkulasjon vil kunne forverres med redusert mulighet for revaskularisering (ny pta/stent eller bypass). Tross manglende dokumentasjon er det utbredt praksis internasjonalt å gi dobbelt platehemmer ved pta med stent infrainguinalt. Ettersom økningen i blødningsrisiko ved dobbel platehemming vs ASA alene er beskjeden, vil vi foreslå behandling i 4-8 uker. Vi fraviker således her fra AT9 der det anbefales kun enkel platehemming

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Symptomatisk PAD
Intervensjon: ASA
Komparator: Ingen behandling

Sammendrag

Bibliografi: Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al; Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet. 2009;373(9678):1849-1860.
CAPRIE: Clopidogrel vs Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events.
CHARISMA: Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance.

Slag og hjerteinfarkt: Risikoestimatet uten behandling er basert på årlige antall hendelser på tvers av 16 randomiserte studier i meta-analysen, justert for et fem årsperspektiv.
Av totalt antall slag i meta-analysen var 0.8% hemorragiske hos ASA-gruppen og 0.4% hemorragiske uten ASA.
Mortalitet: Risiko for død uten ASA er basert på data fra ASA-gruppen i CHARISMA-studien. Det er applisert en RR på 0.90 for å ta høyde for den relative effekten av ASA og dermed regne tilbake til risiko uten behandling med ASA.
Blødning: Blødning ble kun rapportert i studier på pasienter med slag eller TIA, derfor er kvaliteten på dokumentasjonen nedgradert pga manglende overførbarhet (bruk av indirekte data).
Risiko for blødning *uten* behandling er basert på data fra ASA-gruppen i CAPRIE-studien, der det er beregnet tilbake til utgangsrisiko ved å applisere en RR på 2.69.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen behandling	 ASA	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**

Total mortalitet (5år)	Relativ risiko 0.9 (CI 95% 0.82 - 0.99) Basert på data fra 17 pasienter i 16 studier. Oppfølgingstid 27 mnd	**133** per 1000 **120** per 1000 Forskjell: **13 færre** per 1000 (CI 95% 24 færre - 1 færre)	**Moderat** Upresise estimater	
Hjerteinfarkt (5 år)	Relativ risiko 0.69 (CI 95% 0.6 - 0.8) Basert på data fra 17 pasienter i 16 studier. Oppfølgingstid 27 mnd	**117** per 1000 **81** per 1000 Forskjell: **36 færre** per 1000 (CI 95% 46 færre - 23 færre)	**Høy**	
Slag (5 år)	Relativ risiko 0.81 (CI 95% 0.71 - 0.92) Basert på data fra 17 pasienter i 16 studier. Oppfølgingstid 27 mnd	**135** per 1000 **110** per 1000 Forskjell: **25 færre** per 1000 (CI 95% 39 færre - 11 færre)	**Høy**	
Større ekstrakraniell blødning (5 år)	Relativ risiko 2.69 (CI 95% 1.25 - 5.76) Basert på data fra 17 pasienter i 16 studier. Oppfølgingstid 27 mnd	**15** per 1000 **40** per 1000 Forskjell: **25 flere** per 1000 (CI 95% 4 flere - 71 flere)	**Moderat** Indirekte data	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[148] Bhatt DL et al; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med. 2006: 354 (16) :1706-1717.. Pubmed Tidsskrift

[198] Baigent C et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet. 2009 May 30;373(9678):1849-60. . Pubmed Tidsskrift

[200] CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in Patients at risk of ischemic events (CAPRIE). Lancet. 1996, 348 (9038) :1329-1339.. Pubmed

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Symptomatisk PAD
Intervensjon: Klopidogrel
Komparator: ASA

Sammendrag

Bibliografi: CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet. 1996;348(9038):1329-1339.

Mortalitet: Det var 4.7% (27 av 571) fatale blødninger med ASA vs 4.1% (23 av 560) med klopidogrel.
Risiko for død med ASA er basert på data fra ASA-gruppen i CHARISMA-studien.
En subgruppeanalyse som vurderte om det ev. forekom variabel effekt av behandlingen hos ulike populasjoner (pasienter med tidligere slag, perifer karsykdom, hjerteinfarkt) ble ikke vurdert som troverdig. Kvaliteten på dokumentasjonen er derfor ikke nedgradert pga heterogene resultater.
Hjerteinfarkt og slag: Risikoen med ASA er basert på data fra ASA-gruppen i meta-analysen til Baigent et al.
Av totalt antall slag i CAPRIE var 4.9% med ASA hemorragiske vs 2.6% med klopidogrel.
Blødning: Av totalt antall blødninger var 45.6% GI-blødninger ved behandling med ASA vs 35.6% med klopidogrel. Risikoen for blødning med ASA er basert på data fra CAPRIE.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** ASA — Klopidogrel	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Total mortalitet (5 år)	Relativ risiko 0.98 (CI 95% 0.87 - 1.1) Basert på data fra 19.185 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.9 år	**120** per 1000 — **118** per 1000 Forskjell: **2 færre** per 1000 (CI 95% 16 færre - 12 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Hjerteinfarkt (5 år)	Relativ risiko 0.85 (CI 95% 0.72 - 1) Basert på data fra 19.185 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.9 år	**80** per 1000 — **68** per 1000 Forskjell: **12 færre** per 1000 CI 95% 22 færre -	**Moderat** Upresise estimater	
Slag (5 år)	Relativ risiko 0.94 (CI 95% 0.83 - 1.06) Basert på data fra 19.185 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.9 år	**110** per 1000 — **104** per 1000 Forskjell: **6 færre** per 1000 (CI 95% 18 færre - 6 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større ekstrakraniell blødning (5 år)	Relativ risiko 0.88 (CI 95% 0.7 - 1.12) Basert på data fra 19.185 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.9 år	**40** per 1000 — **36** per 1000 Forskjell: **4 færre** per 1000 (CI 95% 12 færre - 4 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[148] Bhatt DL et al; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med. 2006: 354 (16) :1706-1717.. Pubmed Tidsskrift

[200] CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in Patients at risk of ischemic events (CAPRIE). Lancet. 1996, 348 (9038) :1329-1339.. Pubmed

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Symptomatisk PAD
Intervensjon: ASA + klopidogrel
Komparator: ASA

Sammendrag

Bibliography: Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med. 2006;354(16):1706-1717.

Mortalitet: Av alle tilfeller av død var 3% fatale blødninger med ASA vs 4.5% med dobbel platehemming.
Risiko for død med ASA er basert på data fra CHARISMA.
Hjerteinfarkt og slag: Risikoen med ASA er basert på en meta-analyse av Baigent et al.
Av totalt antall slag i CHARISMA var 14% med ASA hemorragiske, vs 17% med klopidogrel.
Blødning: Risiko med ASA er basert på data fra CAPRIE-studien.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** ASA / ASA + klopidogrel	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Total mortalitet (5 år)	Relativ risiko 0.99 (CI 95% 0.86 - 1.14) Basert på data fra 15.603 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 28 mnd	**120** per 1000 / **119** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 16 færre - 16 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Hjerteinfarkt (5 år)	Relativ risiko 0.94 (CI 95% 0.75 - 1.18) Basert på data fra 15.603 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 28 mnd	**80** per 1000 / **76** per 1000 Forskjell: **4 færre** per 1000 (CI 95% 20 færre - 14 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Slag (5 år)	Relativ risiko 0.81 (CI 95% 0.64 - 1.02) Basert på data fra 15.603 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 28 mnd	**110** per 1000 **90** per 1000 Forskjell: **20 færre** per 1000 (CI 95% 39 færre - 2 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større ekstrakraniell blødning	Relativ risiko 1.25 (CI 95% 0.97 - 1.61) Basert på data fra 15.603 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 28 mnd	**40** per 1000 **50** per 1000 Forskjell: **10 færre** per 1000 (CI 95% 1 færre - 24 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[148] Bhatt DL et al; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med. 2006: 354 (16) :1706-1717.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Akutt koronarsykdom
Intervensjon: ASA + klopidogrel
Komparator: ASA

Sammendrag

Bibliography: Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med. 2006;354(16):1706-1717.

Mortalitet: Av alle tilfeller av død var 3% fatale blødninger med ASA vs 4.5% med dobbel platehemming.
Risiko for død med ASA er basert på data fra CHARISMA.
Hjerteinfarkt og slag: Risikoen med ASA er basert på en meta-analyse av Baigent et al.
Av totalt antall slag i CHARISMA var 14% med ASA hemorragiske, vs 17% med klopidogrel.
Blødning: Risiko med ASA er basert på data fra CAPRIE-studien.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** ASA	ASA + klopidogrel	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**

Vaskulær mortalitet (1 år)	Relativ risiko 0.93 (CI 95% 0.79 - 1.08) Basert på data fra 12.562 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 9 mnd	**60** per 1000 **56** per 1000 Forskjell: **4 færre** per 1000 (CI 95% 13 færre - 5 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Hjerteinfarkt (1 år)	Relativ risiko 0.77 (CI 95% 0.67 - 0.89) Basert på data fra 12.562 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 9 mnd	**70** per 1000 **54** per 1000 Forskjell: **16 færre** per 1000 (CI 95% 23 færre - 8 færre)	**Høy**	
Slag (1 år)	Relativ risiko 0.86 (CI 95% 0.63 - 1.18) Basert på data fra 12.562 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 9 mnd	**20** per 1000 **17** per 1000 Forskjell: **3 færre** per 1000 (CI 95% 7 færre - 4 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning (1 år)	Relativ risiko 1.38 (CI 95% 1.13 - 1.67) Basert på data fra 12.562 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 9 mnd	**30** per 1000 **41** per 1000 Forskjell: **11 flere** per 1000 (CI 95% 4 flere - 20 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[148] Bhatt DL et al; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med. 2006: 354 (16) :1706-1717.. Pubmed Tidsskrift

12.5 - Perifer bypasskirurgi

Femoropopliteal og ekstraanatomisk bypass

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler langtidsbehandling med ASA 75-160mg eller klopidogrel 75mg daglig.
Vi anbefaler enkel platehemming framfor platehemmer kombinert med warfarin.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Pr 1000 pasienter i 5 år:
Risiko uten behandling: Død 133, hjerteinfarkt 117, slag 135, større blødning 15.
Warfarin + ASA sammenlignet med ASA alene gir 55 flere blødninger (dobling av antall blødninger) og ingen ekstra fordeler.
Pr 1000 pasienter i 1 år:
Effekt av ASA alene på perifer bypasskirurgi er ikke vurdert mot placebo, men kombinasjonsbehandling ASA og dipyridamol sammenlignet med placebo reduserer antall graftokklusjoner fra 71 til 49/1000 pasienter/1 år.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Generelt for perifer bypasskirurgi er det mangelfull dokumentasjon på effekt av antitrombotisk behandling. Mens graft patency anses å være en surrogatmarkør av begrenset interesse, er effekt på pasientviktige utfall som smerter, sårtilheling, gangdistanse og livskvalitet ikke systematisk vurdert.
For perifer bypasskirurgi er det mangelfull dokumentasjon på effekten av ASA. Det finnes ikke studier på ASA/dipyramidol vs ASA eller ASA vs placebo. Dokumentasjonen for effekt av ASA/dipyramidol vurderes som lav pga mangelfullt studiedesign og upresise estimater. Dokumentasjonen for effekten av enkel platehemming som sekundærprofylakse er derfor delvis ekstrapolert fra pasienter med koronarsykdom. Effektene anses fullt overførbare til pasienter med gjennomgått perifer bypasskirurgi, og kvaliteten vurderes som høy. For sammenligningen ASA vs ASA+warfarin vurderes kvaliteten til moderat da studiene viser upresise estimater (vide konfidensintervall) for alle utfall.

Verdier og preferanser

Ingen betydelig variasjon forventet

Gitt den klare helsegevinst samt bedret graft-patency ved platehemming med liten-moderat blødningsrisiko, vil de fleste pasienter velge anbefalt behandling.

Ressursbruk og andre hensyn

Vesentlige problemer, eller potensielle problemer, men ikke undersøkt

ASA er billig. Klopidogrel har ikke forhåndsgodkjent refusjon for denne indikasjon. For oppdaterte opplysninger henvises det til www.legemiddelverket.no.

Problemstilling/ PICO

Populasjon:	Symptomatisk PAD
Intervensjon:	ASA
Komparator:	Ingen behandling

Sammendrag

Bibliografi: Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al; Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet. 2009;373(9678):1849-1860.
CAPRIE: Clopidogrel vs Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events.
CHARISMA: Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance.

Slag og hjerteinfarkt: Risikoestimatet uten behandling er basert på årlige antall hendelser på tvers av 16 randomiserte studier i meta-analysen, justert for et fem årsperspektiv.
Av totalt antall slag i meta-analysen var 0.8% hemorragiske hos ASA-gruppen og 0.4% hemorragiske uten ASA.

Mortalitet: Risiko for død uten ASA er basert på data fra ASA-gruppen i CHARISMA-studien. Det er applisert en RR på 0.90 for å ta høyde for den relative effekten av ASA og dermed regne tilbake til risiko uten behandling med ASA.
Blødning: Blødning ble kun rapportert i studier på pasienter med slag eller TIA, derfor er kvaliteten på dokumentasjonen nedgradert pga manglende overførbarhet (bruk av indirekte data).
Risiko for blødning *uten* behandling er basert på data fra ASA-gruppen i CAPRIE-studien, der det er beregnet tilbake til utgangsrisiko ved å applisere en RR på 2.69.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen behandling ASA	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Total mortalitet (5år)	Relativ risiko 0.9 (CI 95% 0.82 - 0.99) Basert på data fra 17 pasienter i 16 studier. Oppfølgingstid 27 mnd	**133** per 1000 **120** per 1000 Forskjell: **13 færre** per 1000 (CI 95% 24 færre - 1 færre)	**Moderat** Upresise estimater	
Hjerteinfarkt (5 år)	Relativ risiko 0.69 (CI 95% 0.6 - 0.8) Basert på data fra 17 pasienter i 16 studier. Oppfølgingstid 27 mnd	**117** per 1000 **81** per 1000 Forskjell: **36 færre** per 1000 (CI 95% 46 færre - 23 færre)	**Høy**	
Slag (5 år)	Relativ risiko 0.81 (CI 95% 0.71 - 0.92) Basert på data fra 17 pasienter i 16 studier. Oppfølgingstid 27 mnd	**135** per 1000 **110** per 1000 Forskjell: **25 færre** per 1000 (CI 95% 39 færre - 11 færre)	**Høy**	
Større ekstrakraniell blødning (5 år)	Relativ risiko 2.69 (CI 95% 1.25 - 5.76) Basert på data fra 17 pasienter i 16 studier. Oppfølgingstid 27 mnd	**15** per 1000 **40** per 1000 Forskjell: **25 flere** per 1000 (CI 95% 4 flere - 71 flere)	**Moderat** Indirekte data	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[148] Bhatt DL et al; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med. 2006: 354 (16) :1706-1717.. Pubmed Tidsskrift

[198] Baigent C et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet. 2009 May 30;373(9678):1849-60. . Pubmed Tidsskrift

[200] CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in Patients at risk of ischemic events (CAPRIE). Lancet. 1996, 348 (9038) :1329-1339.. Pubmed

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Symptomatisk PAD
Intervensjon: Klopidogrel
Komparator: ASA

Sammendrag

Bibliografi: CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet. 1996;348(9038):1329-1339.

Mortalitet: Det var 4.7% (27 av 571) fatale blødninger med ASA vs 4.1% (23 av 560) med klopidogrel.
Risiko for død med ASA er basert på data fra ASA-gruppen i CHARISMA-studien.
En subgruppeanalyse som vurderte om det ev. forekom variabel effekt av behandlingen hos ulike populasjoner (pasienter med tidligere slag, perifer karsykdom, hjerteinfarkt) ble ikke vurdert som troverdig. Kvaliteten på dokumentasjonen er derfor ikke nedgradert pga heterogene resultater.
Hjerteinfarkt og slag: Risikoen med ASA er basert på data fra ASA-gruppen i meta-analysen til Baigent et al.
Av totalt antall slag i CAPRIE var 4.9% med ASA hemorragiske vs 2.6% med klopidogrel.
Blødning: Av totalt antall blødninger var 45.6% GI-blødninger ved behandling med ASA vs 35.6% med klopidogrel. Risikoen for blødning med ASA er basert på data fra CAPRIE.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** ASA	 Klopidogrel	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Total mortalitet (5 år)	Relativ risiko 0.98 (CI 95% 0.87 - 1.1) Basert på data fra 19.185 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.9 år	**120** per 1000	**118** per 1000 Forskjell: **2 færre** per 1000 (CI 95% 16 færre - 12 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Hjerteinfarkt (5 år)	Relativ risiko 0.85 (CI 95% 0.72 - 1) Basert på data fra 19.185 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.9 år	**80** per 1000 **68** per 1000 Forskjell: **12 færre** per 1000 CI 95% 22 færre -	**Moderat** Upresise estimater	
Slag (5 år)	Relativ risiko 0.94 (CI 95% 0.83 - 1.06) Basert på data fra 19.185 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.9 år	**110** per 1000 **104** per 1000 Forskjell: **6 færre** per 1000 (CI 95% 18 færre - 6 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større ekstrakraniell blødning (5 år)	Relativ risiko 0.88 (CI 95% 0.7 - 1.12) Basert på data fra 19.185 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.9 år	**40** per 1000 **36** per 1000 Forskjell: **4 færre** per 1000 (CI 95% 12 færre - 4 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[148] Bhatt DL et al; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med. 2006: 354 (16) :1706-1717.. Pubmed Tidsskrift

[200] CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in Patients at risk of ischemic events (CAPRIE). Lancet. 1996, 348 (9038) :1329-1339.. Pubmed

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Symptomatisk PAD
Intervensjon: ASA + klopidogrel
Komparator: ASA

Sammendrag

Bibliografi: Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med. 2006;354(16):1706-1717.

Mortalitet: Av alle dødsfall i CHARISMA var 3% fatale blødninger ved behandling med ASA vs 4.5% med dobbel platehemming. Risikoestimatet for død med ASA er basert på data fra CHARISMA.

Hjerteinfarkt og slag: Risikoen med ASA er basert på data fra en meta-analyse på 16 randomiserte studier av Baigent et al, justert for et 5-års perspektiv.
Av total antall slag i CHARISMA var 14% hemorragiske med ASA vs 17% med dobbel platehemming.
Blødning: Risikoen for blødning under ASA-behandling er basert på data fra CAPRIE-studien, justert for 5 år.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** ASA ASA + klopidogrel	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Total mortalitet (5 år)	Relativ risiko 0.99 (CI 95% 0.86 - 1.14) Basert på data fra 15.603 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 28 mnd	**120** per 1000 **119** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 16 færre - 16 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Hjerteinfarkt (5 år)	Relativ risiko 0.94 (CI 95% 0.75 - 1.18) Basert på data fra 15.603 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 28 mnd	**80** per 1000 **76** per 1000 Forskjell: **4 færre** per 1000 (CI 95% 20 færre - 14 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Slag (5 år)	Relativ risiko 0.81 (CI 95% 0.64 - 1.02) Basert på data fra 15.603 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 28 mnd	**110** per 1000 **90** per 1000 Forskjell: **20 færre** per 1000 (CI 95% 39 færre - 2 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større ekstrakraniell blødning (5 år)	Relativ risiko 1.25 (CI 95% 0.97 - 1.61) Basert på data fra 15.603 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 28 mnd	**40** per 1000 **50** per 1000 Forskjell: **10 færre** per 1000 (CI 95% 1 færre - 24 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[148] Bhatt DL et al; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med. 2006: 354 (16) :1706-1717.. Pubmed Tidsskrift

[200] CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in Patients at risk of ischemic events (CAPRIE). Lancet. 1996, 348 (9038) :1329-1339.. Pubmed

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Symptomatisk PAD
Intervensjon: Warfarin + ASA
Komparator: ASA

Sammendrag

Bibliografi: Johnson WC, Williford WO; Department of Veterans Affairs Cooperative Study #362. Benefits, morbidity, and mortality associated with long-term administration of oral anticoagulant therapy to patients with peripheral arterial bypass procedures: a prospective randomized study. J Vasc Surg. 2002;35(3):41-421.
Sarac TP, Huber TS, Back MR, et al. Warfarin improves the outcome of infrainguinal vein bypass grafting at high risk for failure. J Vasc Surg. 1998;28(3):446-457.
Anand S, Yusuf S, Xie C, et al; Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation Trial Investigators. Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease. N Engl J Med. 2007;357(3):217 -227.

Mortalitet: Risikoen for død under ASA-behandling er basert på data fra ASA-gruppen i CHARISMA.
Hjerteinfarkt og slag: Risikoen med ASA er basert på data fra en meta-analyse av Baigent et al.
Av alle tilfellene av slag var 4% med ASA hemorragiske vs 34% med warfarin + ASA.
Blødning: Risikoen for blødning med ASA er basert på data fra ASA-gruppen i CAPRIE.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** ASA	 Warfarin + ASA	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Total mortalitet (5 år)	Relativ risiko 1.11 (CI 95% 0.79 - 1.55) Basert på data fra 3,048 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 36-60 mnd	**120** per 1000	**133** per 1000 Forskjell: **13 flere** per 1000 (CI 95% 25 færre - 66 flere)	**Lav** Upresise og heterogene estimater	
Hjerteinfarkt (5 år)	Relativ risiko 0.95 (CI 95% 0.64 - 1.41) Basert på data fra 3,048 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 36-60 mnd	**80** per 1000	**76** per 1000 Forskjell: **4 færre** per 1000 (CI 95% 28 færre - 32 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Slag (5 år)	Relativ risiko 0.92 (CI 95% 0.64 - 1.33) Basert på data fra 3,048 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 36-60 mnd	**110** per 1000 **102** per 1000 Forskjell: **8 færre** per 1000 (CI 95% 39 færre - 36 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større ekstrakraniell blødning (5 år)	Relativ risiko 2.39 (CI 95% 1.5 - 3.82) Basert på data fra 2,994 pasienter i 2 studier. Oppfølgingstid 35-60 mnd	**40** per 1000 **95** per 1000 Forskjell: **55 flere** per 1000 (CI 95% 20 flere - 112 flere)	**Høy**	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[148] Bhatt DL et al; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med. 2006: 354 (16) :1706-1717.. Pubmed Tidsskrift

[200] CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in Patients at risk of ischemic events (CAPRIE). Lancet. 1996, 348 (9038) :1329-1339.. Pubmed

[235] Johnson WC et al. Benefits, morbidity, and Mortality Associated with long-term administration of oral anticoagulant prospective randomized study. J Vasc Surg. 2002; 35:413-421.. Pubmed Tidsskrift

[236] Sarac TP et al. Warfarin improves the outcome of infrainguinal vein bypass grafting at high risk for failure. J Vasc Surg. 1998; 28:446-457.. Pubmed

[237] Anand S et al. Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease. N Engl J Med. 2007; 357:217-227.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Perifer bypass
Intervensjon: ASA + dipyridamol
Komparator: Ingen behandling

Sammendrag

Bibliografi: Brown J, Lethaby A, Maxwell H, Wawrzyniak AJ, Prins MH. Antiplatelet agents for preventing thrombosis after peripheral arterial bypass surgery. Cochrane Database Syst Rev. 2008;(4):CD000535.
Study Group on Pharmacological Treatment After TPA. Platelet inhibition with ASA/dipyridamole after percutaneous balloon angioplasty in patients with symptomatic lower limb arterial disease. A prospective double-blind trial. Eur J Vasc Surg. 1994;8(1):83-88.

BOA: Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin.

Risiko uten behandling: Risikoen er beregnet ved å applisere den relative effekten av ASA/dipyridamol vs placebo på insidensdata hos ASA-gruppen i BOA-studien.
Risiko for systematiske feil: Det var mangelfull blinding og allokeringsprosedyre.
Slag: Ingen slag var hemorragiske.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen behandling ASA + dipyridamol	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Graft patency (1 år)	Relativ risiko 0.68 (CI 95% 0.55 - 0.83) Basert på data fra 966 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 12 mnd	**71** per 1000 **49** per 1000 Forskjell: **22 færre** per 1000 (CI 95% 32 færre - 12 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og indirekte data	
Amputasjon (1 år)	Relativ risiko 0.52 (CI 95% 0.27 - 1.01) Basert på data fra 148 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 12 mnd	**71** per 1000 **37** per 1000 Forskjell: **34 færre** per 1000 (CI 95% 51 færre - 1 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og upresise estimater	
Død (1 år)	Relativ risiko 0.86 (CI 95% 0.6 - 1.22) Basert på data fra 750 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 12 mnd	**105** per 1000 **91** per 1000 Forskjell: **14 færre** per 1000 (CI 95% 42 færre - 23 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Hjerteinfarkt (1 år)	Relativ risiko 0.65 (CI 95% 0.4 - 1.06) Basert på data fra 667 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 12 mnd	**28** per 1000 **19** per 1000 Forskjell: **9 færre** per 1000 (CI 95% 16 færre - 1 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Slag (1 år)	Relativ risiko 0.79 (CI 95% 0.42 - 1.49) Basert på data fra 667 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 12 mnd	**27** per 1000 **22** per 1000 Forskjell: **5 færre** per 1000 (CI 95% 15 færre - 13 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Større ekstrakraniell blødning (1 år)	Relativ risiko 1.86 (CI 95% 0.85 - 4.04) Basert på data fra 598 pasienter i 2 studier. Oppfølgingstid 12 mnd	**10** per 1000 **18** per 1000 Forskjell: **8 flere** per 1000 (CI 95% 1 færre - 30 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[282] Brown J et al. Antiplatelet agents for Preventing thrombosis after peripheral arterial bypass surgery. Cochrane Database Syst Rev. 2008; (4): CD000535.. Pubmed Tidsskrift

[286] Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin (BOA) Study Group. Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after infrainguinal bypass surgery (The Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin Study): a randomised trial. Lancet. 2000;355(9201):346-351.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Perifer bypass
Intervensjon: ASA + klopidogrel
Komparator: ASA

Sammendrag

Bibliografi: Belch JJ, Dormandy J, Biasi GM, et al. Results of the randomized, placebo-controlled clopidogrel and acetylsalicylic acid in bypass surgery for peripheral arterial disease (CASPAR) trial. J Vasc Surg. 2010;52(4):825-833.

Risiko med ASA: Risikoestimatet er basert på data for ASA-gruppen i BOA-studien.
Mortalitet: 2 av 426 pasienter døde i ASA+klopidogrelgruppen mot 11 i ASA-gruppen.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** ASA ASA + klopidogrel	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 1.42 (CI 95% 0.77 - 2.6) Basert på data fra 851 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 11 mnd	**90** per 1000 **127** per 1000 Forskjell: **37 flere** per 1000 (CI 95% 20 færre - 144 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Større ekstrakraniell blødning (1 år)	Relativ risiko 1.73 (CI 95% 0.51 - 5.88) Basert på data fra 851 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 11 mnd	**19** per 1000 **32** per 1000 Forskjell: **13 flere** per 1000 (CI 95% 9 færre - 92 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Amputasjon (1 år)	Relativ risiko 0.69 (CI 95% 0.45 - 1.07) Basert på data fra 851 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 11 mnd	**48** per 1000 **34** per 1000 Forskjell: **14 færre** per 1000 (CI 95% 26 færre - 3 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[286] Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin (BOA) Study Group. Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after infrainguinal bypass surgery (The Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin Study): a randomised trial. Lancet. 2000;355(9201):346-351.. Pubmed Tidsskrift

[287] Belcher JJ et al. Results of the randomized, placebo-controlled clopidogrel and acetylsalicylic acid in bypass surgery for peripheral arterial disease (CASPAR) trial. J Vasc Surg. 2010: 52 (4) :825-833.. Pubmed Tidsskrift

Kunstgraft under kneet

Svak Anbefaling

Vi foreslår ASA 75mg pluss klopidogrel 75mg daglig i 1 år.

Etter bypasskirurgi bør alle gis samme langsiktige sekundærprofylaktiske behandling som konservativt behandlede pasienter.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Pr 1000 pasienter i 1år:
ASA monoterapi: amputasjoner 48, død 90, større ekstrakraniell blødning 19.
Dobbel platehemming med ASA og klopidogrel sammenlignet med ASA som monoterapi gir 24 færre amputasjoner, uten signifikant effekt på død eller blødninger.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Lav. Anbefalingen er basert på en randomisert studie (CASPAR), som viste upresise estimater (vide konfidensintervall) for død og blødning, men der en subgruppeanalyse på pasienter med kunstgraft viste en sannsynlig reduksjon av antall amputasjoner.

Verdier og preferanser

Ingen betydelig variasjon forventet

Gitt en sannsynlig bedret graft-patency (med mindre smerter, økt gangdistanse) og redusert amputasjonsrisiko ved dobbelt platehemming med kun liten økning i blødningsrisiko, vil mange pasienter velge anbefalt behandling.

Ressursbruk og andre hensyn

Vesentlige problemer, eller potensielle problemer, men ikke undersøkt

ASA er billig. Klopidogrel har ikke forhåndsgodkjent refusjon for denne indikasjon, men behandlingen er tidsbegrenset til ett år. For oppdaterte opplysninger henvises det til www.legemiddelverket.no.

Begrunnelse

Det foreligger svært mangelfull dokumentasjon på optimal behandling av pasienter med kunstgraft. En subgruppeanalyse fra CASPAR-studien på 253 pasienter viste reduksjon i antall amputasjoner. Effekt på pasientviktige utfall som smerter, sårtilheling, gangdistanse og livskvalitet er ikke vurdert. Selv om kvaliteten på denne dokumentasjonen er lav, er den potensielle nytteeffekt stor og bivirkninger i form av økt antall blødninger sannsynligvis beskjeden, hvorfor vi velger å gi en anbefaling for dobbel platehemming i 1 år.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Kunstgraft under kneet
Intervensjon: ASA + klopidogrel
Komparator: ASA

Sammendrag

Bibliografi: Belch JJ, Dormandy J, Biasi GM, et al. Results of the randomized, placebo-controlled clopidogrel and acetylsalicylic acid in bypass surgery for peripheral arterial disease (CASPAR) trial. J Vasc Surg. 2010;52(4):825-833.

Risiko med ASA: Risikoestimatet er basert på data for ASA-gruppen i BOA-studien.
Mortalitet: 2 av 426 pasienter døde i ASA+klopidogrelgruppen mot 11 i ASA-gruppen.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** ASA	 ASA + klopidogrel	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 1.46 (CI 95% 0.42 - 5.07) Basert på data fra 253 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 11 mnd	**90** per 1000	**131** per 1000 Forskjell: **41 flere** per 1000 (CI 95% 52 færre - 366 flere)	**Lav** Upresise estimater	

Større ekstrakraniell blødning (1 år)	Relativ risiko 0.5 (CI 95% 0.05 - 5.44) Basert på data fra 253 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 11 mnd	**19** per 1000 **10** per 1000 Forskjell: **9 færre** per 1000 (CI 95% 18 færre - 84 flere)	**Lav** Upresise estimater	
Amputasjon (1 år)	Hazard ratio 0.49 (CI 95% 0.26 - 0.93) Basert på data fra 253 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 11 mnd	**48** per 1000 **24** per 1000 Forskjell: **24 færre** per 1000 (CI 95% 35 færre - 3 færre)	**Lav** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[286] Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin (BOA) Study Group. Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after infrainguinal bypass surgery (The Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin Study): a randomised trial. Lancet. 2000;355(9201):346-351.. Pubmed Tidsskrift

[287] Belcher JJ et al. Results of the randomized, placebo-controlled clopidogrel and acetylsalicylic acid in bypass surgery for peripheral arterial disease (CASPAR) trial. J Vasc Surg. 2010: 52 (4) :825-833.. Pubmed Tidsskrift

Venegraft til leggarterie

Svak Anbefaling

Ved distal venebypass foreslår vi antikoagulasjon med warfarin (INR 2,5 +/- 0,5).

Sekundærprofylakse med ASA bør seponeres under antikoagulasjonsbehandling grunnet økt blødningsrisiko, se punkt 11.6.

Praktisk Info

Sekundærprofylakse med ASA bør vurderes seponert under antikoagulasjonsbehandling grunnet økt blødningsrisiko, med mindre det er spesielle grunner til platehemming, som eksempelvis koronarstent.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Pr 1000 pasienter i 1år:
ASA monoterapi: amputasjoner 93, død 90, hjerteinfarkt 18, slag 21, større ekstrakraniell blødning 19.
Warfarin sammenlignet med ASA gir 27 færre amputasjoner, uten signifikant forskjell i effekt på død, slag eller hjerteinfarkt. Derimot

gir warfarin 17 flere blødninger
Praktiske implikasjoner: warfarin innebærer regelmessig INR-kontroll og kostholdsrestriksjoner.

Kvalitet på dokumentasjonen Moderat

Anbefalingen er basert på en randomisert studie (BOA, 2690 pasienter) av moderat kvalitet, som viste upresise estimater for alle utfall. Derimot viste en subgruppeanalyse av lav kvalitet på venegraft (1339 pasienter) en bedret graftpatency og en sannsynlig reduksjon i antall amputasjoner.

Verdier og preferanser Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Pasienter med kritisk iskemi og behov for distal venebypass vil trolig verdsette en mulig bedret graftpatency med påfølgende potensiell lindring av plager samt en liten reduksjon i amputasjonsrisiko og velge behandling med warfarin. Risikoen for blødning er dog like stor som gevinsten med færre amputasjoner, hvilket fordrer at terapivalg diskuteres nøye med pasienten. Pasienter med kritisk iskemi utgjør en skrøpelig pasientpopulasjon med 5 års forventet overlevelse på 30-60%.

Ressursbruk og andre hensyn Vesentlige problemer, eller potensielle problemer, men ikke undersøkt

Marevan har forhåndsgodkjent refusjon. Krever regelmessig monitorering.

Begrunnelse

Patency av distale venebypass på leggarterienivå er generelt dårligere enn på lår/knenivå. Pasientene har kritisk iskemi med betydelige plager (smerter, sår) og kan være amputasjonstruet. Det er i en subgruppeanalyse av en stor randomisert studie (BOA '00, 1339 pasienter) og i en mindre studie (Sarac '98, 56 pasienter) vist en fordelaktig effekt av behandling med warfarin på patency og amputasjonsrate ved venebypass. Delvis på dette grunnlag er warfarin foreslått i europeiske retningslinjer fra ESVS (European Society for Vascular Surgery) og ESC (European Society of Cardiology), mens man i AT9 har valgt å se bort fra denne mulige subgruppeeffekten. Kvaliteten på denne dokumentasjonen er lav. Effekten er ikke reprodusert i en studie fra 2002 (Johnson, 831 pasienter), der pasienter ble randomisert til behandling med ASA eller warfarin +ASA (WASA) etter bypasskirurgi, INR 1,4-2,8. Lavere mål- INR, ekskludering av de dårligste pasientene samt høy seponeringsrate for warfarin kan være en forklaring på manglende effekt.
Selv om dokumentasjon for effekt på pasientviktige utfall som smerter, sårtilheling, gangdistanse og livskvalitet mangler, viser klinisk erfaring at en åpen bypass ("surrogatmarkør") bedrer nettopp disse parametre. Basert på studieresultater med redusert amputasjonsrate (BOA, Sarac) og med støtte i klinisk erfaring foreslår vi behandling med warfarin til pasienter med distal venebypass. Sekundærprofylakse med ASA bør vurderes seponert under antikoagulasjonsbehandling grunnet økt blødningsrisiko, med mindre det er spesielle grunner til platehemming, som eksempelvis koronarstent.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Kirurgisk revaskularisering
Intervensjon: Warfarin
Komparator: ASA

Sammendrag

Bibliografi: Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin (BOA) Study Group. Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after infrainguinal bypass surgery (The Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin Study): a randomised trial. Lancet. 2000;355(9201):346-351.

Risiko med behandling med ASA: Risikoestimatet er basert på data for ASA-gruppen i BOA.
Slag: 14 av 1326 pasienter som fikk peroral antikoagulasjon og 4 av 1324 pasienter som fikk platehemmer utviklet et hemorragisk slag.
Fatale blødninger: 16 av 1326 pasienter i intervensjonsgruppen fikk en fatal blødning mot 12 av 1324 i kontrollgruppen.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** ASA	 Warfarin	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (1 år)	Relativ risiko 1.03 (CI 95% 0.86 - 1.23) Basert på data fra 2,650 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 21 mnd	**90** per 1000	**92** per 1000 Forskjell: **2 flere** per 1000 (CI 95% 22 færre - 20 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Hjerteinfarkt (1 år)	Relativ risiko 0.69 (CI 95% 0.43 - 1.1) Basert på data fra 2,650 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 21 mnd	**18** per 1000	**13** per 1000 Forskjell: **5 færre** per 1000 (CI 95% 10 færre - 1 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Slag, inkludert fatale (1 år)	Relativ risiko 0.74 (CI 95% 0.48 - 1.14) Basert på data fra 2,650 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 21 mnd	**21** per 1000	**16** per 1000 Forskjell: **5 færre** per 1000 (CI 95% 11 færre - 2 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Ekstrakraniell blødning (1 år)	Relativ risiko 1.9 (CI 95% 1.33 - 2.73) Basert på data fra 2,650 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 21 mnd	**19** per 1000	**36** per 1000 Forskjell: **17 flere** per 1000 (CI 95% 6 flere - 32 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Amputasjon (1 år)	Relativ risiko 0.91 (CI 95% 0.7 - 1.18) Basert på data fra 2,650 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 21 mnd	**48** per 1000	**44** per 1000 Forskjell: **4 færre** per 1000 (CI 95% 14 færre - 8 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen					

Referanser

[286] Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin (BOA) Study Group. Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after infrainguinal bypass surgery (The Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin Study): a randomised trial. Lancet. 2000;355(9201):346-351.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Venegraft til leggearterie
Intervensjon: Warfarin
Komparator: ASA

Sammendrag

Bibliografi: Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin (BOA) Study Group. Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after infrainguinal bypass surgery (The Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin Study): a randomised trial. Lancet. 2000;355(9201):346-351.

Risiko med behandling med ASA: Risikoestimatet er basert på data for ASA-gruppen i BOA.
Slag: 14 av 1326 pasienter som fikk peroral antikoagulasjon og 4 av 1324 pasienter som fikk platehemmer utviklet et hemorragisk slag.
Fatale blødninger: 16 av 1326 pasienter i intervensjonsgruppen fikk en fatal blødning mot 12 av 1324 i kontrollgruppen.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** ASA / Warfarin	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Graft okklusjon (1 år)	Relativ risiko 0.7 (CI 95% 0.56 - 0.88) Basert på data fra 1,339 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 21 mnd	**203** per 1000 / **142** per 1000 Forskjell: **61 færre** per 1000 (CI 95% 89 færre - 24 færre)	**Moderat** Upresise estimater	
Amputasjon (1 år)	Relativ risiko 0.71 (CI 95% 0.5 - 1) Basert på data fra 1,339 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 21 mnd	**93** per 1000 / **66** per 1000 Forskjell: **27 færre** per 1000 (CI 95% 46 færre - 0 færre)	**Moderat** Upresise estimater	

Større ekstrakraniell blødning (1 år)	Relativ risiko 1.9 (CI 95% 1.33 - 2.73) Basert på data fra 2,650 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 21 mnd	**19** per 1000 **36** per 1000 Forskjell: **17 flere** per 1000 (CI 95% 6 flere - 33 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[286] Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin (BOA) Study Group. Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after infrainguinal bypass surgery (The Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin Study): a randomised trial. Lancet. 2000;355(9201):346-351.. Pubmed Tidsskrift

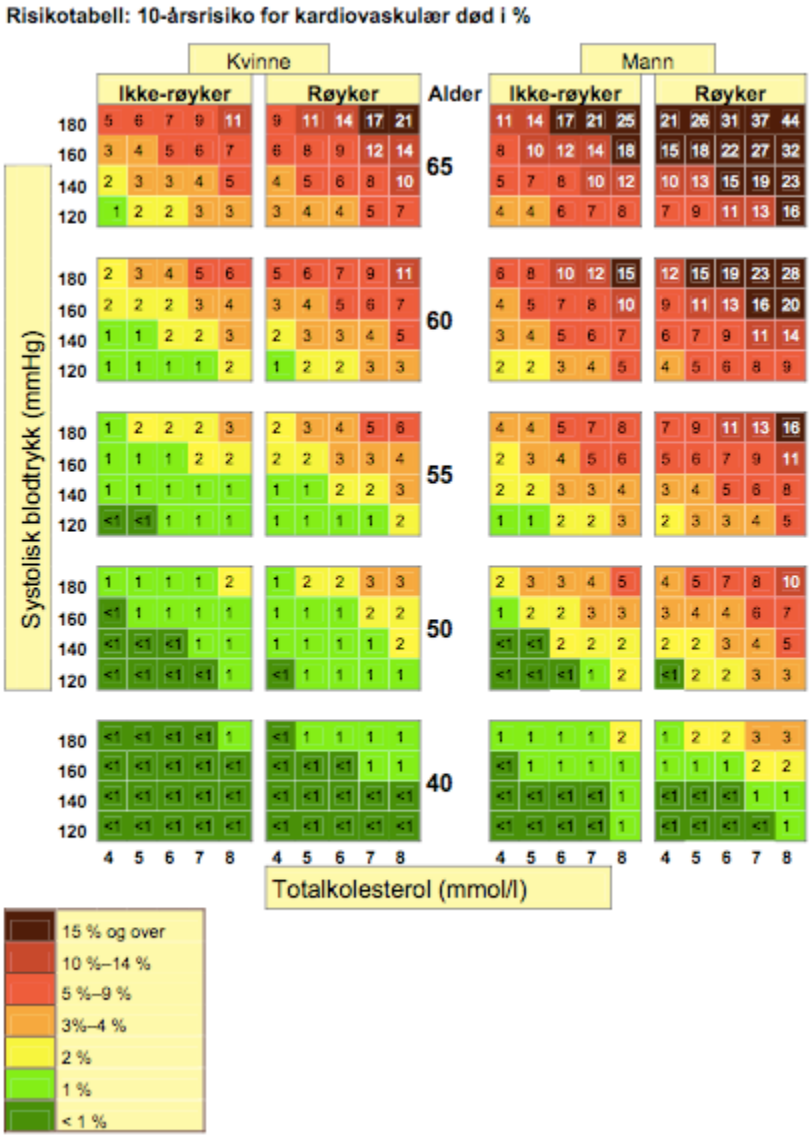
12.6 - Carotisstenose

Asymptomatisk

Svak Anbefaling

Ved asymptomatisk carotisstenose foreslår vi ASA 75-160mg daglig (for bakgrunn se primærprofylakse)

Praktisk Info



Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Pr 1000 personer behandlet i 10 år:
Lav risiko: Uten behandling ses 12 hjerteinfarkter og 4 større blødninger. ASA forhindrer 3 hjerteinfarkt, men gir ytterligere 2 større ekstrakranielle blødninger.
Moderat-høy risiko: Uten behandling ses 61-121 hjerteinfarkter og 19-37 større blødninger. ASA forhindrer 14-28 hjerteinfarkt, men fører til 10-20 flere større ekstrakranielle blødninger.
Uavhengig av kardiovaskulær risiko vil ASA forhindre 6 dødsfall (cancerrelaterte dødsfall. For øvrige mortalitetsårsaker, inkludert vaskulær død, er det ikke vist signifikant effekt).

Kvalitet på dokumentasjonen Moderat

Moderat overordnet kvalitet på dokumentasjonen: det er høy kvalitet for alle utfall med unntak av død som er moderat på grunn av upresise estimater (vide konfidensintervall).

Verdier og preferanser Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Det er ulike syn på ASA som primærprofylakse grunnet begrenset helsegevinst, mulige bivirkninger, komorbiditet og interaksjoner. Risikostratifisering (se praktiske råd) kan være nyttig. Vi tror en del pasienter med lav risiko vil avstå fra daglig medisinering

Ressursbruk og andre hensyn Ingen vesentlige problemer med anbefalt alternativ

Prisen på ASA er lav.

Begrunnelse

Vi tror mange vil verdsette en risikoreduksjon for hjerteinfarkt høyere enn ulempene med daglig medisinering og økt blødningsrisiko. Vi gir behandlingen en svak anbefaling da ASA kun gir en beskjeden absolutt risikoreduksjon for hjerteinfarkt og død. Små helsegevinster tilsier at en del pasienter vil avstå fra behandling.

Problemstilling/ PICO

Populasjon:	Moderat kardiovaskulær risiko (i henhold til NORRISK)
Intervensjon:	ASA
Komparator:	Ingen behandling

Sammendrag

Bibliografi: Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al; Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet. 2009;373(9678):1849-1860.

Raju NC, Sobieraj-Teague M, Hirsh J, O'Donnell M, Eikelboom J. Effect of aspirin on mortality in the primary prevention of cardiovascular disease. *Am J Med*. 2011;24(7): 621-629.

Helsedirektoratet. Retningslinjer for individuell primærforebygging av hjerte- og karsykdommer. IS-1550, april 2009.

Estimater på den relative effekten av ASA på mortalitet er basert på den systematiske oversikten til Raju et al. Det er der rapportert totalmortalitet, men ikke spesifikk dødsårsak. Andre meta-analyser som har brukt individuelle pasientdata rapporterer følgende relative risikoestimater i henhold til spesifikk dødsårsak: Vaskulær mortalitet (RR 0.97; 95% KI 0.87-1.09), cancermortalitet (RR 0.66; 95% KI 0.50-0.87) og fatal intrakraniell blødning (RR 1.73; 95% KI 0.96-3.13). Risikoen for fatal blødning, inkludert både ekstra- og intrakraniell, var lav (0.3% med ASA, 0.2% med placebo).

Totalmortalitet: Det er ikke nedgradert for systematiske feil, men det bemerkes at tre av de inkluderte studiene ikke var blindet. Sensitivitetsanalyser viste derimot ingen tegn til systematiske feil.
Utgangsrisiko (dvs risiko uten ASA) for 10-års mortalitet er basert på data fra Statistisk Sentralbyrå og gjelder en 60 år gammel mann. Mortalitet øker med alder og er generelt lavere hos kvinner enn menn.
Risikogrupper: Risikogruppene er delt i lav, moderat og høy risiko. Risikoestimater for de ulike utfallene *uten* behandling er basert på NORRISK. Det er applisert estimater fra meta-analyser som har brukt individuelle pasientdata for å beregne risiko for utfall som ikke dekkes av NORRISK: slag, hjerteinfarkt og blødning.
Slag: Av totalt antall slag var 13% (89 av 682) og 18% (116 av 655) hemorragiske, henholdsvis uten og med ASA.

Blødning: Det er vist at risiko for blødning korrelerer med risiko for fremtidige kardiovaskulære hendelser. Vi har derfor antatt at risiko for blødning øker parallelt med økt risiko for vaskulær mortalitet (i følge NORRISK).

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen behandling ASA	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Total mortalitet (10 år. 60 år gammel mann/ SSB)	Relativ risiko 0.94 (CI 95% 0.88 - 1) Basert på data fra 100.076 pasienter i 9 studier. Oppfølgingstid 3.8-10 år	**100** per 1000 **94** per 1000 Forskjell: **6 færre** per 1000 (CI 95% 12 færre - 0 færre)	**Moderat** Upresise estimater	
Kardiovaskulær død (10 år)	Relativ risiko 0.97 (CI 95% 0.87 - 1.09) Basert på data fra 95 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 3.8-10 år	**50** per 1000 **49** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 6 færre - 5 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Hjerteinfarkt (10 år)	Relativ risiko 0.77 (CI 95% 0.69 - 0.86) Basert på data fra 95 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 3.8-10 år	**61** per 1000 **47** per 1000 Forskjell: **14 færre** per 1000 (CI 95% 19 færre - 9 færre)	**Høy**	
Slag (10 år)	Relativ risiko 0.95 (CI 95% 0.85 - 1.06) Basert på data fra 95 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 3.8-10 år	**56** per 1000 **53** per 1000 Forskjell: **3 færre** per 1000 (CI 95% 8 færre - 3 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større ekstrakraniell blødning (10 år)	Relativ risiko 1.54 (CI 95% 1.3 - 1.82) Basert på data fra 95 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 3.8-10 år	**19** per 1000 **29** per 1000 Forskjell: **10 flere** per 1000 (CI 95% 6 flere - 16 flere)	**Høy**	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[19] Raju NC et al. Effect of aspirin on mortality in the primary prevention of cardiovascular disease. Am J Med. 2011;24(7): 621-629.. Pubmed Tidsskrift

[20] Helsedirektoratet. Retningslinjer for individuell primærforebygging av hjerte- og karsykdommer. IS-1550, april 2009..

[198] Baigent C et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet. 2009 May 30;373(9678):1849-60. . Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Høy kardiovaskulær risiko (i henhold til NORRISK)
Intervensjon: ASA
Komparator: Ingen behandling

Sammendrag

Bibliografi: Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al; Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet. 2009;373(9678):1849-1860.

Raju NC, Sobieraj-Teague M, Hirsh J, O'Donnell M, Eikelboom J. Effect of aspirin on mortality in the primary prevention of cardiovascular disease. *Am J Med*. 2011;24(7): 621-629.

Helsedirektoratet. Retningslinjer for individuell primærforebygging av hjerte- og karsykdommer. IS-1550, april 2009.

Estimater på den relative effekten av ASA på mortalitet er basert på den systematiske oversikten til Raju et al. Det er der rapportert totalmortalitet, men ikke spesifikk dødsårsak. Andre meta-analyser som har brukt individuelle pasientdata rapporterer følgende relative risikoestimater i henhold til spesifikk dødsårsak: Vaskulær mortalitet (RR 0.97; 95% KI 0.87-1.09), cancermortalitet (RR 0.66; 95% KI 0.50-0.87) og fatal intrakraniell blødning (RR 1.73; 95% KI 0.96-3.13). Risikoen for fatal blødning, inkludert både ekstra- og intrakraniell, var lav (0.3% med ASA, 0.2% med placebo).

Totalmortalitet: Det er ikke nedgradert for systematiske feil, men det bemerkes at tre av de inkluderte studiene ikke var blindet. Sensitivitetsanalyser viste derimot ingen tegn til systematiske feil.
Utgangsrisiko (dvs risiko uten ASA) for 10-års mortalitet er basert på data fra Statistisk Sentralbyrå og gjelder en 60 år gammel mann. Mortalitet øker med alder og er generelt lavere hos kvinner enn menn.
Risikogrupper: Risikogruppene er delt i lav, moderat og høy risiko. Risikoestimater for de ulike utfallene *uten* behandling er basert på NORRISK. Det er applisert estimater fra meta-analyser som har brukt individuelle pasientdata for å beregne risiko for utfall som ikke dekkes av NORRISK: slag, hjerteinfarkt og blødning.
Slag: Av totalt antall slag var 13% (89 av 682) og 18% (116 av 655) hemorragiske, henholdsvis uten og med ASA.
Blødning: Det er vist at risiko for blødning korrelerer med risiko for fremtidige kardiovaskulære hendelser. Vi har derfor antatt at risiko for blødning øker parallelt med økt risiko for vaskulær mortalitet (i følge NORRISK).

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen behandling	 ASA	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt**	**Konklusjon**

			(kvalitet på dokumentasjonen)	
Total mortalitet (10 år. 60 år gammel mann/ SSB)	Relativ risiko 0.94 (CI 95% 0.88 - 1) Basert på data fra 100.076 pasienter i 9 studier. Oppfølgingstid 3.8-10 år	**100** per 1000 **94** per 1000 Forskjell: **6 færre** per 1000 (CI 95% 12 færre - 0 færre)	**Moderat** Upresise tall	
Kardiovaskulær død (10 år)	Relativ risiko 0.97 (CI 95% 0.87 - 1.09) Basert på data fra 95 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 3.8-10 år	**100** per 1000 **97** per 1000 Forskjell: **3 færre** per 1000 (CI 95% 13 færre - 9 flere)	**Moderat** Upresise tall	
Hjerteinfarkt (10 år)	Relativ risiko 0.77 (CI 95% 0.69 - 0.86) Basert på data fra 95 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 3.8-10 år	**121** per 1000 **93** per 1000 Forskjell: **28 færre** per 1000 (CI 95% 38 færre - 17 færre)	**Høy**	
Slag (10 år)	Relativ risiko 0.95 (CI 95% 0.85 - 1.06) Basert på data fra 95 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 3.8-10 år	**111** per 1000 **105** per 1000 Forskjell: **6 færre** per 1000 (CI 95% 17 færre - 7 flere)	**Moderat** Upresise tall	
Større ekstrakraniell blødning (10 år)	Relativ risiko 1.54 (CI 95% 1.3 - 1.82) Basert på data fra 95 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 3.8-10 år	**37** per 1000 **57** per 1000 Forskjell: **20 flere** per 1000 (CI 95% 11 flere - 30 flere)	**Høy**	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[19] Raju NC et al. Effect of aspirin on mortality in the primary prevention of cardiovascular disease. Am J Med. 2011;24(7): 621-629.. Pubmed Tidsskrift

[20] Helsedirektoratet. Retningslinjer for individuell primærforebygging av hjerte- og karsykdommer. IS-1550, april 2009..

[198] Baigent C et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet. 2009 May 30;373(9678):1849-60. . Pubmed Tidsskrift

Symptomatisk

Sterk Anbefaling

Ved symptomatisk carotisstenose (inkludert etter gjennomgått trombendarterektomi), anbefaler vi langtidsbehandling med enten:
- klopidogrel 75mg x 1 eller
- ASA/dipyridamol 25/200mg x 2 eller
- ASA 75mg x 1/dipyridamol 200 mg x 2 eller
- ASA 75-160mg x 1.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Platehemmer vs ingen behandling etter trombendarterektomi er vist å redusere antall slag fra 81/1000 til 47/1000 (oppfølging 6 til 54 mnd). Det lyktes ikke vise noen sikker effekt på mortalitet, hjerteinfarkt eller større blødninger.
Delvis indirekte data fra en populasjon med gjennomgått slag/TIA: Risiko uten behandling over 2 år: død 55/1000, slag 130/1000, hjerteinfarkt 18/1000 og blødning 4/1000.
Sammenlagte tall for platehemmende behandling er vist å redusere slag med 25%, hjerteinfarkt med 34% og død med 15% med tre ganger økt antall blødninger sammenlignet med ingen behandling. Det er ikke vist noen tilleggseffekt av perorale antikoagulantia, kombinasjonsbehandling med ASA og klopidogrel eller høyere doser av ASA.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Det er begrenset direkte dokumentasjon på effekten av antitrombotisk behandling etter carotisendarterektomi. En metaanalyse av 6 randomiserte studier har overordnet lav kvalitet pga av både heterogene og upresise (vide konfidensintervaller) effektestimater samt studiedesign av variabel kvalitet. Det finnes ingen randomiserte studier som har vurdert klopidogrel vs ASA eller dobbel vs enkel platehemming. Anbefalingene baserer seg således for en stor del på studier av pasienter med gjennomgått iskemisk slag/TIA, der dokumentasjonen på ASA er av høy kvalitet. Studier som har sammenlignet de ulike platehemmende alternativene har jevnt over vært av moderat kvalitet pga upresise estimater.

Verdier og preferanser

Ingen betydelig variasjon forventet

Gitt en betydelig risikoreduksjon for slag, tror vi de fleste pasienter vil velge anbefalt medisinering tross 3 ganger økt risiko for ekstrakranielle blødninger.

Ressursbruk og andre hensyn

Ingen vesentlige problemer med anbefalt alternativ

Det er ikke forhåndsgodkjent refusjon for klopidogrel ved symptomatisk carotisstenose. For oppdaterte opplysninger henvises det til www.legemiddelverket.no.

Begrunnelse

Det foreligger god dokumentasjonen for en klar helsegevinst av platehemmende behandling. Flere studier har vist en betydelig tilleggseffekt av dipyridamol (DIP) i kombinasjon med ASA. Derimot tyder indirekte data på at effekten av DIP kan være noe overestimert: PRoFESS-studien konkluderte at kombinasjonsbehandling med ASA/DIP var likverdig med monoterapi med klopidogrel, samtidig som CAPRIE-studien ikke viste sikker forskjell mellom ASA og klopidogrel. I PRoFESS var det flere pasienter i ASA/DIP-gruppen som permanent seponerte behandlingen pga bivirkninger, fremst grunnet hodepine. Spesifikt valg av platehemmende preparat vil sannsynligvis variere fra pasient til pasient. Statiner er vist å være plakkstabiliserende, reduserer risiko for emboliske slag og anses som del av en antitrombotisk behandling. Evidensgrunnlaget for denne behandling er dog ikke vurdert her. Antitrombotisk behandling ved carotisstent er ikke vurdert i denne retningslinjeversjonen pga manglende dokumentasjon.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Sekundær prevensjon etter TIA/slag
Intervensjon: ASA
Komparator: Ingen behandling

Sammendrag

Bibliography: Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al; Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet. 2009;373(9678):1849-1860.

Risiko uten behandling: Risikoen for alle utfall er basert på data fra ASA-gruppen i CAPRIE-studien, justert for effekten av ASA.
Slag: Insidensen av intrakraniell blødning var lav på rundt 0.1%

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen behandling	 ASA	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (2 år)	Relativ risiko 0.91 (CI 95% 0.81 - 1) Basert på data fra 9,469 pasienter i 11 studier. Oppfølgingstid 1.5-6 år	**55** per 1000	**50** per 1000 Forskjell: **5 færre** per 1000 (CI 95% 10 færre - 0 færre)	**Høy**	
Slag (2 år)	Relativ risiko 0.81 (CI 95% 0.71 - 0.92) Basert på data fra 10.126 pasienter i 11 studier. Oppfølgingstid 1.5-6 år	**130** per 1000	**105** per 1000 Forskjell: **25 færre** per 1000 (CI 95% 10 færre - 38 færre)	**Høy**	
Hjerteinfarkt (2 år)	Relativ risiko 0.69 (CI 95% 0.6 - 0.8) Basert på data fra 10.126 pasienter i 11	**18** per 1000	**12** per 1000 Forskjell: **6 færre** per 1000	**Høy**	

	studier. Oppfølgingstid 1.5-6 år	(CI 95% 4 færre - 7 færre)		
Større ekstrakraniell blødning (2 år)	Relativ risiko 2.69 (CI 95% 1.25 - 5.76) Basert på data fra 10.126 pasienter i 11 studier. Oppfølgingstid 1.5-6 år	**4** per 1000 **11** per 1000 Forskjell: **7 flere** per 1000 (CI 95% 1 flere - 19 flere)	**Høy**	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[198] Baigent C et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet. 2009 May 30;373(9678):1849-60. . Pubmed Tidsskrift

[200] CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in Patients at risk of ischemic events (CAPRIE). Lancet. 1996, 348 (9038) :1329-1339.. Pubmed

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Sekundær prevensjon etter TIA/slag
Intervensjon: Klopidogrel
Komparator: ASA

Sammendrag

Bibliografi: CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet. 1996;348(9038):1329-1339.

Risiko med ASA: Risikoestimatet er basert på data fra ASA-gruppen i CAPRIE-studien, justert for en 2-års tidsramme.
Slag: 96.8% av alle slag var iskemiske. Insidensen av intrakraniell blødning var lav i ASA-gruppen på 0.4%. Den relative risikoen med klopidogrel var på 0.79 (95% KI 0.49-1.27).

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** ASA	 Klopidogrel	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (2 år)	Relativ risiko 0.98 (CI 95% 0.89 - 1.1) Basert på data fra	**50**	**49**	**Moderat** Upresise estimater	

	19.185 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.9 år	per 1000 per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 6 færre - 5 flere)		
Slag (2 år)	Relativ risiko 0.91 (CI 95% 0.78 - 1.07) Basert på data fra 6.431 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.9 år	**106** per 1000 **96** per 1000 Forskjell: **10 færre** per 1000 (CI 95% 23 færre - 7 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Hjerteinfarkt (2 år)	Relativ risiko 0.83 (CI 95% 0.7 - 0.99) Basert på data fra 19.185 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.9 år	**13** per 1000 **11** per 1000 Forskjell: **2 færre** per 1000 (CI 95% 0 færre - 4 færre)	**Høy**	
Større ekstrakraniell blødning (2 år)	Relativ risiko 0.94 (CI 95% 0.72 - 1.23) Basert på data fra 19.185 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.9 år	**10** per 1000 **9** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 3 færre - 2 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[200] CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in Patients at risk of ischemic events (CAPRIE). Lancet. 1996, 348 (9038) :1329-1339.. Pubmed

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Sekundær prevensjon etter TIA/slag
Intervensjon: ASA + dipyridamol
Komparator: ASA

Sammendrag

Bibliografi: Verro P, Gorelick et al. Aspirin plus dipyridamol versus asprin for prevention of vascular events after stroke or TIA: a meta-analysis. Stroke 2008;39(4):1358-1363.

de Schryver EL, Algra A, van Gijn J. Dipyridamole for preventing stroke and other vascular events in patients with vascular disease. Cochrane Database Syst Rev. 2007;(3):CD001820.
ESPS-2 (1997) and ESPRIT (2006).

Risiko med ASA: Risikoestimatet er basert på data fra ASA-gruppen i CAPRIE-studien og justert for et 2-års tidsperspektiv.
Slag: Det var en lav insidens av intrakraniell blødning på rundt 0.1%. Den relative risikoen med dobbel platehemming er 1.67 (95% KI 0.97-2.9).
Blødning: Risikoestimatet for større blødning er basert på en Cochrane-oversikt (2008), som inkluderte totalt ni studier (tre av studiene var ikke på en slagpopulasjon): AICLA (1983), Caneschi (1985), Chairangsarit (2005), ESPRIT (2006), ESPS-2 (1997), Hess (1985), Libretti (1986), Schoop-I (1983), Sreedhara (1994).

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** ASA	 ASA + dipyridamol	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (2 år)	Relativ risiko 0.97 (CI 95% 0.83 - 1.13) Basert på data fra 6,038 pasienter i 2 studier. Oppfølgingstid 2-5 år	**50** per 1000	**49** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 9 færre - 6 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Slag (2 år)	Relativ risiko 0.77 (CI 95% 0.67 - 0.89) Basert på data fra 7,659 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 2.6 år	**106** per 1000	**82** per 1000 Forskjell: **24 færre** per 1000 (CI 95% 12 færre - 35 færre)	**Høy**	
Hjerteinfarkt (2 år)	Relativ risiko 0.79 (CI 95% 0.59 - 1.06) Basert på data fra 6,038 pasienter i 2 studier. Oppfølgingstid 2-5 år	**13** per 1000	**10** per 1000 Forskjell: **3 færre** per 1000 (CI 95% 5 færre - 1 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større ekstrakraniell blødning (2 år)	Relativ risiko 1.08 (CI 95% 0.75 - 1.54) Basert på data fra 6,981 pasienter i 9 studier. Oppfølgingstid 0.5-5 år	**10** per 1000	**11** per 1000 Forskjell: **1 flere** per 1000 (CI 95% 2 færre - 5 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen					

Referanser

[201] Verro P et al. Aspirin plus dipyridamole versus asprin for prevention of vascular events after stroke or TIA: a meta-analysis. Stroke 2008, 39 (4) :1358-1363.. Pubmed Tidsskrift

[202] de Schryver EL et al. Dipyridamole for Preventing stroke and other vascular events in Patients with vascular disease. Cochrane Database Syst Rev. 2007; (3): CD001820.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Sekundær prevensjon etter TIA/slag
Intervensjon: ASA + dipyridamol
Komparator: Klopidogrel

Sammendrag

Bibliografi: Sacco RL, Diener H-C, Yusuf S, et al; PRoFESS Study Group. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. N Engl J Med. 2008;359(12):1238-1251.

Risiko i kontrollgruppen: Risikoestimter for alle utfall med klopidogrel er basert på data fra CAPRIE-studien.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Klopidogrel — ASA + dipyridamol	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (2 år)	Relativ risiko 0.97 (CI 95% 0.87 - 1.07) Basert på data fra 20.332 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2.5 år	**49** per 1000 — **48** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 6 færre - 3 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Slag (2 år)	Relativ risiko 0.97 (CI 95% 0.88 - 1.09) Basert på data fra 20.332 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2.5 år	**97** per 1000 — **94** per 1000 Forskjell: **3 færre** per 1000 (CI 95% 11 færre - 6 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Hjerteinfarkt (2 år)	Relativ risiko 0.9 (CI 95% 0.73 - 1.1) Basert på data fra 20.332 pasienter i 1	**10** per 1000 — **9** per 1000	**Høy**	

	studier. Oppfølgingstid 2.5 år	Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 3 færre - 1 flere)		
Større ekstrakraniell blødning (2 år)	Relativ risiko 1.04 (CI 95% 0.88 - 1.22) Basert på data fra 20.332 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2.5 år	**10** per 1000 **10** per 1000 (CI 95% 1 færre - 2 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[203] Sacco RL et al; PRoFESS Study Group. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. N Engl J Med. 2008: 359 (12) :1238-1251.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Sekundær prevensjon etter TIA/slag
Intervensjon: ASA + klopidogrel
Komparator: Klopidogrel

Sammendrag

Bibliografi: Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al (2004). Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 364(9431):331-337.

Risiko i kontrollgruppen: Risikoestimatet for alle utfall med klopidogrel er basert på data fra CAPRIE-studien.
Slag, hjerteinfarkt og blødning: Den relative effekten av dobbel platehemming er basert på upublisert materiale fra MATCH-studien.
Intrakraniell blødning: Det var totalt 27 tilfeller av intrakraniell blødning hos gruppen som fikk klopidogrel + ASA mot 15 i gruppen som kun fikk klopidogrel.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Klopidogrel ASA + klopidogrel	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**

Mortalitet (2 år)	Relativ risiko 1 (CI 95% 0.83 - 1.21) Basert på data fra 7,599 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 18 mnd	**49** per 1000 **49** per 1000 Forskjell: **0 færre** per 1000 (CI 95% 8 færre - 10 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Slag (2 år)	Relativ risiko 0.95 (CI 95% 0.82 - 1.1) Basert på data fra 7,599 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 18 mnd	**97** per 1000 **92** per 1000 Forskjell: **5 færre** per 1000 (CI 95% 17 færre - 10 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Hjerteinfarkt (2 år)	Relativ risiko 0.98 (CI 95% 0.68 - 1.41) Basert på data fra 7,599 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 18 mnd	**10** per 1000 **10** per 1000 Forskjell: **0 færre** per 1000 (CI 95% 3 færre - 4 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større ekstrakraniell blødning (2 år)	Relativ risiko 2.55 (CI 95% 1.88 - 3.46) Basert på data fra 7,540 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 18 mnd	**10** per 1000 **25** per 1000 Forskjell: **15 flere** per 1000 (CI 95% 9 flere - 25 flere)	**Høy**	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[200] CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in Patients at risk of ischemic events (CAPRIE). Lancet. 1996, 348 (9038) :1329-1339.. Pubmed

[204] Diener HC et al (2004). Aspirin and clopidogrel Compared with clopidogrel alone after recent ischemic stroke or transient ischemic attack in high-risk Patients (MATCH): randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 364 (9431) :331-337.. Pubmed

Svak Anbefaling

Vi foreslår klopidogrel eller ASA+dipyridamol fremfor ASA som monoterapi.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Platehemmer vs ingen behandling etter trombendarterektomi er vist å redusere antall slag fra 81/1000 til 47/1000 (oppfølging 6 til 54 mnd). Det lyktes ikke vise noen sikker effekt på mortalitet, hjerteinfarkt eller større blødninger.
Delvis indirekte data fra en populasjon med gjennomgått slag/TIA: Risiko uten behandling over 2 år: død 55/1000, slag 130/1000, hjerteinfarkt 18/1000 og blødning 4/1000.
Sammenlagte tall for platehemmende behandling er vist å redusere slag med 25%, hjerteinfarkt med 34% og død med 15% med tre ganger økt antall blødninger sammenlignet med ingen behandling. Det er ikke vist noen tilleggseffekt av perorale antikoagulantia, kombinasjonsbehandling med ASA og klopidogrel eller høyere doser av ASA.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Det er begrenset direkte dokumentasjon på effekten av antitrombotisk behandling etter carotisendarterektomi. En metaanalyse av 6 randomiserte studier har overordnet lav kvalitet pga av både heterogene og upresise (vide konfidensintervaller) effektestimater samt studiedesign av variabel kvalitet. Det finnes ingen randomiserte studier som har vurdert klopidogrel vs ASA eller dobbelt vs enkel platehemming. Anbefalingene baserer seg således for en stor del på studier av pasienter med gjennomgått iskemisk slag/TIA, der dokumentasjonen på ASA er av høy kvalitet. Studier som har sammenlignet de ulike platehemmende alternativene har jevnt over vært av moderat kvalitet pga upresise estimater.

Verdier og preferanser

Ingen betydelig variasjon forventet

Gitt en betydelig risikoreduksjon for slag, tror vi de fleste pasienter vil velge anbefalt medisinering tross 3 ganger økt risiko for ekstrakranielle blødninger.

Ressursbruk og andre hensyn

Ingen vesentlige problemer med anbefalt alternativ

Det er ikke forhåndsgodkjent refusjon for klopidogrel ved symptomatisk carotisstenose. For oppdaterte opplysninger henvises det til www.legemiddelverket.no.

Begrunnelse

Det foreligger god dokumentasjonen for en klar helsegevinst av platehemmende behandling. Flere studier har vist en betydelig tilleggseffekt av dipyridamol (DIP) i kombinasjon med ASA. Derimot tyder indirekte data på at effekten av DIP kan være noe overestimert: PRoFESS-studien konkluderte at kombinasjonsbehandling med ASA/DIP var likverdig med monoterapi med klopidogrel, samtidig som CAPRIE-studien ikke viste sikker forskjell mellom ASA og klopidogrel. I PRoFESS var det flere pasienter i ASA/DIP-gruppen som permanent seponerte behandlingen pga bivirkninger, fremst grunnet hodepine. Spesifikt valg av platehemmende preparat vil sannsynligvis variere fra pasient til pasient. Statiner er vist å være plakkstabiliserende, reduserer risiko for emboliske slag og anses som del av en antitrombotisk behandling. Evidensgrunnlaget for denne behandling er dog ikke vurdert her. Antitrombotisk behandling ved carotisstent er ikke vurdert i denne retningslinjeversjonen pga manglende dokumentasjon.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Sekundær prevensjon etter TIA/slag
Intervensjon: Klopidogrel
Komparator: ASA

Sammendrag

Bibliografi: CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet. 1996;348(9038):1329-1339.

Risiko med ASA: Risikoestimatet er basert på data fra ASA-gruppen i CAPRIE-studien, justert for en 2-års tidsramme.
Slag: 96.8% av alle slag var iskemiske. Insidensen av intrakraniell blødning var lav i ASA-gruppen på 0.4%. Den relative risikoen med klopidogrel var på 0.79 (95% KI 0.49-1.27).

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** ASA Klopidogrel	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (2 år)	Relativ risiko 0.98 (CI 95% 0.89 - 1.1) Basert på data fra 19.185 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.9 år	**50** per 1000 **49** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 6 færre - 5 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Slag (2 år)	Relativ risiko 0.91 (CI 95% 0.78 - 1.07) Basert på data fra 6.431 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.9 år	**106** per 1000 **96** per 1000 Forskjell: **10 færre** per 1000 (CI 95% 23 færre - 7 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Hjerteinfarkt (2 år)	Relativ risiko 0.83 (CI 95% 0.7 - 0.99) Basert på data fra 19.185 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.9 år	**13** per 1000 **11** per 1000 Forskjell: **2 færre** per 1000 (CI 95% 0 færre - 4 færre)	**Høy**	
Større ekstrakraniell blødning (2 år)	Relativ risiko 0.94 (CI 95% 0.72 - 1.23) Basert på data fra 19.185 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1.9 år	**10** per 1000 **9** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 3 færre - 2 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[200] CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in Patients at risk of ischemic events (CAPRIE). Lancet. 1996, 348 (9038) :1329-1339.. Pubmed

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Sekundær prevensjon etter TIA/slag
Intervensjon: ASA + dipyridamol
Komparator: ASA

Sammendrag

Bibliografi: Verro P, Gorelick et al. Aspirin plus dipyridamol versus asprin for prevention of vascular events after stroke or TIA: a meta-analysis. Stroke 2008;39(4):1358-1363.
de Schryver EL, Algra A, van Gijn J. Dipyridamole for preventing stroke and other vascular events in patients with vascular disease. Cochrane Database Syst Rev. 2007;(3):CD001820.
ESPS-2 (1997) and ESPRIT (2006).

Risiko med ASA: Risikoestimatet er basert på data fra ASA-gruppen i CAPRIE-studien og justert for et 2-års tidsperspektiv.
Slag: Det var en lav insidens av intrakraniell blødning på rundt 0.1%. Den relative risikoen med dobbel platehemming er 1.67 (95% KI 0.97-2.9).
Blødning: Risikoestimatet for større blødning er basert på en Cochrane-oversikt (2008), som inkluderte totalt ni studier (tre av studiene var ikke på en slagpopulasjon): AICLA (1983), Caneschi (1985), Chairangsarit (2005), ESPRIT (2006), ESPS-2 (1997), Hess (1985), Libretti (1986), Schoop-I (1983), Sreedhara (1994).

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** ASA — ASA + dipyridamol	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet (2 år)	Relativ risiko 0.97 (CI 95% 0.83 - 1.13) Basert på data fra 6,038 pasienter i 2 studier. Oppfølgingstid 2-5 år	**50** per 1000 — **49** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 9 færre - 6 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Slag (2 år)	Relativ risiko 0.77 (CI 95% 0.67 - 0.89) Basert på data fra 7,659 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 2.6 år	**106** per 1000 — **82** per 1000 Forskjell: **24 færre** per 1000 (CI 95% 12 færre - 35 færre)	**Høy**	

Hjerteinfarkt (2 år)	Relativ risiko 0.79 (CI 95% 0.59 - 1.06) Basert på data fra 6,038 pasienter i 2 studier. Oppfølgingstid 2-5 år	**13** per 1000 **10** per 1000 Forskjell: **3 færre** per 1000 (CI 95% 5 færre - 1 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større ekstrakraniell blødning (2 år)	Relativ risiko 1.08 (CI 95% 0.75 - 1.54) Basert på data fra 6,981 pasienter i 9 studier. Oppfølgingstid 0.5-5 år	**10** per 1000 **11** per 1000 Forskjell: **1 flere** per 1000 (CI 95% 2 færre - 5 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[201] Verro P et al. Aspirin plus dipyridamole versus asprin for prevention of vascular events after stroke or TIA: a meta-analysis. Stroke 2008, 39 (4) :1358-1363.. Pubmed Tidsskrift

[202] de Schryver EL et al. Dipyridamole for Preventing stroke and other vascular events in Patients with vascular disease. Cochrane Database Syst Rev. 2007; (3): CD001820.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Sekundær prevensjon etter TIA/slag
Intervensjon: ASA + dipyridamol
Komparator: Klopidogrel

Sammendrag

Bibliografi: Sacco RL, Diener H-C, Yusuf S, et al; PRoFESS Study Group. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. N Engl J Med. 2008;359(12):1238-1251.

Risiko i kontrollgruppen: Risikoestimter for alle utfall med klopidogrel er basert på data fra CAPRIE-studien.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Klopidogrel	ASA + dipyridamol	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**

Mortalitet (2 år)	Relativ risiko 0.97 (CI 95% 0.87 - 1.07) Basert på data fra 20.332 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2.5 år	**49** per 1000 **48** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 6 færre - 3 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Slag (2 år)	Relativ risiko 0.97 (CI 95% 0.88 - 1.09) Basert på data fra 20.332 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2.5 år	**97** per 1000 **94** per 1000 Forskjell: **3 færre** per 1000 (CI 95% 11 færre - 6 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Hjerteinfarkt (2 år)	Relativ risiko 0.9 (CI 95% 0.73 - 1.1) Basert på data fra 20.332 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2.5 år	**10** per 1000 **9** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 3 færre - 1 flere)	**Høy**	
Større ekstrakraniell blødning (2 år)	Relativ risiko 1.04 (CI 95% 0.88 - 1.22) Basert på data fra 20.332 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2.5 år	**10** per 1000 **10** per 1000 (CI 95% 1 færre - 2 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[203] Sacco RL et al; PRoFESS Study Group. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. N Engl J Med. 2008: 359 (12) :1238-1251.. Pubmed Tidsskrift

13 - Graviditet: venøs tromboembolisk sykdom, trombofili og antitrombotisk behandling

- Kapitellredaktør: Anne Flem Jacobsen, seksjonsleder, overlege dr.med., fødeavd. OUS.
- Panelmedlemmer: Per Morten Sandset, spesialist i hematologi, prof., forskningsleder, Klinikk for kreft, kirurgi og transplantasjon OUS. Line Bjørge, professor i gynekologi, overlege, Kvinneklinikken Haukeland. Anette Løken Eilertsen, ph.d., konstituert overlege, hematologisk avd. OUS. Tore Henriksen, professor i obstetrikk, seksjonsleder og overlege OUS.
- Metoderedaktør: Annette Kristiansen, lege i spesialisering, ph.d-stipendiat, medisinsk avd. SIHF, divisjon Gjøvik og Institutt for helse og samfunn, DMF-UiO.

Interessekonflikter: Rapporteres kun for endrede, ekskluderte og nye anbefalinger. Strek indikerer ingen kon

Anbefaling	Endring	Anne Flem Jacobsen	Line Bjørge	Anette Løken Eilertsen	Tore Henriksen
2.2.1. For pregnant patients, we recommend LMWH for the prevention and treatment of VTE, instead of UFH (Grade 1B).					
3.0.1. For women receiving anticoagulation for the treatment of VTE who become pregnant, we recommend LMWH over VKAs during the first trimester (Grade 1A), in the second and third trimesters (Grade 1B), and during late pregnancy when delivery is imminent (Grade 1A).					
3.0.2. For women requiring long-term VKAs who are attempting pregnancy and are candidates for LMWH substitution, we suggest performing frequent pregnancy tests and substituting LMWH for VKAs when pregnancy is achieved rather than switching to LMWH while attempting pregnancy (Grade 2C).					
3.0.3. For pregnant women, we suggest limiting the use of fondaparinux and parenteral direct thrombin inhibitors to those with severe allergic reactions to heparin (eg, HIT) who cannot receive danaparoid (Grade 2C).	Danaparoid er tatt ut av anbefalingen da det ikke er lett tilgjengelig i Norge.	-	-	-	-
3.0.4. For pregnant women, we recommend avoiding the use of oral direct thrombin (eg, dabigatran) and anti-Xa (eg, rivaroxaban, apixaban) inhibitors (Grade 1C).					
4.0.1. For lactating women using warfarin, acenocoumarol, or UFH who wish to breast-feed, we recommend continuing the use of	Acenocoumarol og UFH er tatt ut av anbefalingen.	Primær finansiell interessekonflikt: Undervisningsforedrag	-	-	-

warfarin, acenocoumarol, or UFH (Grade 1A).		for Pfizer (dalteparin) og Nycomed (warfarin).			
4.0.2. For lactating women using LMWH, danaparoid, or r-hirudin who wish to breast-feed, we recommend continuing the use of LMWH, danaparoid, or r-hirudin (Grade 1B).	Danaparoid og r-hirudin er tatt ut av anbefalingen.	Se over.	-	-	-
4.0.3. For breast-feeding women, we suggest alternative anticoagulants rather than fondaparinux (Grade 2C).					
4.0.4. For breast-feeding women, we recommend alternative anticoagulants rather than oral direct thrombin (eg, dabigatran) and factor Xa inhibitors (eg, rivaroxaban, apixaban) (Grade 1C).					
4.0.5. For lactating women using low-dose aspirin for vascular indications who wish to breast-feed, we suggest continuing this medication (Grade 2C).					
5.1.1. For women undergoing assisted reproduction, we recommend against the use of routine thrombosis prophylaxis (Grade 1B).	En ny referanse er lagt til for å understøtte anbefalingen, denne er uendret.				
5.1.2. For women undergoing assisted reproduction who develop severe ovarian hyperstimulation syndrome, we suggest thrombosis prophylaxis (prophylactic LMWH) for 3 months postresolution of clinical ovarian hyperstimulation syndrome rather than no prophylaxis (Grade 2C).					

6.2.1. For women undergoing cesarean section without additional thrombosis risk factors, we recommend against the use of thrombosis prophylaxis other than early mobilization (Grade 1B).					
6.2.2. For women at increased risk of VTE after cesarean section because of the presence of one major or at least two minor risk factors, we suggest pharmacologic thromboprophylaxis (prophylactic LMWH) or mechanical prophylaxis (elastic stockings or intermittent pneumatic compression) in those with contraindications to anticoagulants while in hospital following delivery rather than no prophylaxis (Grade 2B).	Grensen for profylaktisk behandling er satt ned fra en utgangsrisiko for tromboemboli på 30/1000 til 10/1000 pasienter. IPC tatt ut av anbefalingen da det sjelden brukes i Norge.	Se over.	-	-	-
6.2.3. For women undergoing cesarean section who are considered to be at very high risk for VTE and who have multiple additional risk factors for thromboembolism that persist in the puerperium, we suggest that prophylactic LMWH be combined with elastic stockings and/or intermittent pneumatic compression over LMWH alone (Grade 2C).	IPC er tatt ut av anbefalingen.	-	-	-	-
6.2.4. For selected high-risk patients in whom significant risk factors persist following delivery, we suggest extended prophylaxis (up to 6 weeks after delivery) following discharge from the hospital (Grade 2C).					
7.1.1. For pregnant women with acute VTE, we recommend therapy with adjusted-dose SC LMWH over adjusted-dose UFH (Grade 1B).					
7.1.2. For pregnant women with acute VTE, we recommend LMWH over VKA treatment antenatally (Grade 1A)					
7.1.3. For pregnant women with acute VTE, we suggest that anticoagulants should be continued for at least 6 weeks postpartum (for a minimum total duration of therapy of 3 months) in comparison with shorter durations of treatment (Grade 2C).					

7.1.4. For pregnant women receiving adjusted-dose LMWH therapy and where delivery is planned, we recommend discontinuation of LMWH at least 24 h prior to induction of labor or cesarean section (or expected time of neuraxial anesthesia) rather than continuing LMWH up until the time of delivery (Grade 1B).	Gjort presiseringer i anbefalingsteksten.	Se over.	-	-	-
8.2.1. For all pregnant women with prior VTE, we suggest postpartum prophylaxis for 6 weeks with prophylactic- or intermediate-dose LMWH or VKAs targeted at INR 2.0 to 3.0 rather than no prophylaxis (Grade 2B).					
8.2.2. For pregnant women at low risk of recurrent VTE (single episode of VTE associated with a transient risk factor not related to pregnancy or use of estrogen), we suggest clinical vigilance antepartum rather than antepartum prophylaxis (Grade 2C).					
8.2.3. For pregnant women at moderate to high risk of recurrent VTE (single unprovoked VTE, pregnancy- or estrogen-related VTE, or multiple prior unprovoked VTE not receiving long-term anticoagulation), we suggest antepartum prophylaxis with prophylactic- or intermediate- dose LMWH rather than clinical vigilance or routine care (Grade 2C).					
8.2.4. For pregnant women receiving long-term VKAs, we suggest adjusted-dose LMWH or 75% of a therapeutic dose of LMWH throughout pregnancy followed by resumption of long-term anticoagulants postpartum, rather than prophylactic-dose LMWH (Grade 2C).					
9.2.1. For pregnant women with no prior history of VTE who are known to be homozygous for factor V Leiden or the prothrombin 20210A mutation and have a positive family history for VTE, we suggest antepartum prophylaxis with prophylactic- or intermediate-dose LMWH and postpartum prophylaxis for 6 weeks with prophylactic- or intermediate-dose LMWH or VKAs targeted at INR 2.0 to 3.0 rather than no prophylaxis (Grade 2B).					

9.2.2. For pregnant women with all other thrombophilias and no prior VTE who have a positive family history for VTE, we suggest antepartum clinical vigilance and postpartum prophylaxis with prophylactic- or intermediate-dose LMWH or, in women who are not protein C or S deficient, VKAs targeted at INR 2.0 to 3.0 rather than routine care (Grade 2C).	Gravide med antitrombinmangel er tatt ut av anbefalingen og foreslås profylakse ante- og postpartum.	Se over.	-	-	-
9.2.3. For pregnant women with no prior history of VTE who are known to be homozygous for factor V Leiden or the prothrombin 20210A mutation and who do not have a positive family history for VTE, we suggest antepartum clinical vigilance and postpartum prophylaxis for 6 weeks with prophylactic- or intermediate-dose LMWH or VKAs targeted at INR 2.0 to 3.0 rather than routine care (Grade 2B).	Endret til å foreslå profylakse både ante- og postpartum.	Primær finansiell interessekonflikt, se over. Primær intellektuell interessekonflikt: Forfatter på "Risk of venous…." som ga nye data på utgangsrisiko for denne populasjonen. Se ellers aktuelle PICO-tabell.	-	-	-
9.2.4. For pregnant women with all other thrombophilias and no prior VTE who do not have a positive family history for VTE, we suggest antepartum and postpartum clinical vigilance rather than pharmacologic prophylaxis (Grade 2C).	Gravide med antitrombinmangel er tatt ut av anbefalingen og foreslås profylakse ante- og postpartum.	Se over.	-	-	-
10.2.1. For women with recurrent early pregnancy loss (three or more miscarriages before 10 weeks of gestation), we recommend screening for antiphospolipid antibodies (APLAs) (Grade 1B).					
10.2.2. For women with a history of pregnancy complications, we suggest not to screen for inherited thrombophilia (Grade 2C).					
10.2.3. For women who fulfill the laboratory criteria for APLA syndrome and meet the clinical APLA criteria based on a history of three or more pregnancy losses, we recommend antepartum administration of prophylactic- or intermediate-dose UFH or prophylactic LMWH combined with low-dose aspirin, 75 to 100 mg/d, over no treatment (Grade 1B).	UFH er tatt ut av anbefalingen da det sjeldent brukes i Norge. ASA-dosen er redusert til 75mg.	Se over.	-	-	-

10.2.4. For women with inherited thrombophilia and a history of pregnancy complications, we suggest not to use antithrombotic prophylaxis (Grade 2C).	En ny referanse er lagt til for å understøtte anbefalingen, denne er uendret.				
11.1.1. For women considered at risk for pre-eclampsia, we recommend low-dose aspirin throughout pregnancy, starting from the second trimester, over no treatment (Grade 1B).	En ny referanse er lagt til for å understøtte anbefalingen, denne er uendret.				
11.2.1. For women with two or more miscarriages but without APLA or thrombophilia, we recommend against antithrombotic prophylaxis (Grade 1B).	Tre nye referanser er lagt til for å understøtte anbefalingen, denne er uendret.				
12.1.1. For pregnant women with mechanical heart valves, we recommend one of the following anticoagulant regimens in preference to no anticoagulation (all Grade 1A): (a) Adjusted-dose bid LMWH throughout pregnancy. We suggest that doses be adjusted to achieve the manufacturer's peak anti-Xa LMWH 4 h postsubcutaneous-injection or (b) Adjusted-dose UFH throughout pregnancy administered subcutaneously every 12 h in doses adjusted to keep the mid-interval activated partial thromboplastin time at least twice control or attain an anti-Xa heparin level of 0.35 to 0.70 units/mL or (c) UFH or LMWH (as above) until the 13th week, with substitution by VKAs until close to delivery when UFH or LMWH is resumed.	UFH er tatt ut av anbefalingen.	Se over.	-	-	-
12.1.2. In women judged to be at very high risk of thromboembolism in whom concerns exist about the efficacy and safety of UFH or LMWH as dosed above (eg, older generation prosthesis in the mitral position or history of thromboembolism), we suggest VKAs throughout pregnancy with replacement by UFH or LMWH (as above) close to delivery rather than one of the regimens above (Grade 2C).	UFH er tatt ut av anbefalingen.	Se over.	-	-	-
12.1.3. For pregnant women with prosthetic valves at high risk of thromboembolism, we suggest the addition of low-dose aspirin, 75 to 100 mg/d (Grade 2C).	ASA-dosen er redusert til 75 mg.				

Informasjon

Retningslinjepanel: Anne Flem Jacobsen, seksjonsleder, overlege dr.med., fødeavd. OUS; Per Morten Sandset, spesialist i hematologi, prof., forskningsleder, Klinikk for kreft, kirurgi og transplantasjon OUS; Line Bjørge, professor i gynekologi, overlege, Kvinneklinikken Haukeland; Anette Løken Eilertsen, ph.d., konstituert overlege, hematologisk avd. OUS; Tore Henriksen, professor i obstetrikk, seksjonsleder og overlege OUS.

13.1 - Generelt om bruk av lavmolekylvekt heparin (LMVH)

Bruk av LMVH i svangerskapet

Sterk Anbefaling

For gravide anbefaler vi lavmolekylvekt heparin (LMVH) både som behandling ved og profylakse mot venøs tromboembolisme framfor ufraksjonert heparin (UH).

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

LMHV er trygt og effektivt i svangerskapet. Passerer ikke placenta. Maternell blødningsrisiko totalt (ante- og postpartum) 2 %. LMVH gir lavere risiko for osteoporose enn UH (LMVH har rapportert enkelt-kasus med osteoporose, men randomiserte studier har ikke vist økt risiko. For UH er det rapportert 2-3% vertebrale frakturer og opptil 30 % osteopeni). Pasienter med høy utgangsrisiko for osteoporose vil ha økt risiko ved LMVH i svangerskapet. Hudreaksjoner forekommer i 2-30 % (de fleste benigne). Ved kraftig reaksjon anbefales fondaparinux (Arixtra). Heparinindusert trombocytopeni (HIT) er svært sjelden ved LMVH (<0,01%).

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Moderat tiltro til effekt-estimatene pga risiko for systematiske feil i studiene. Resultatene for blødningsrisiko bygger på en systematisk oversikt, mens resultater for osteoporose er mer usikre og bygger på små randomiserte studier, kasuistikker og observasjonsstudier.

Verdier og preferanser

Ingen betydelig variasjon forventet

Så lenge behandlingen er trygg for barnet, gir redusert risiko for trombose og relativt lite bivirkninger for mor, antar vi at alle eller nær sagt alle gravide ønsker profylakse og behandling. Terskelen for en sterk anbefaling for tromboseprofylakse er satt ved en utgangsrisiko på 3 % risiko for residiv trombose. Preferanse-studier er ikke utført.

Ressursbruk og andre hensyn

Ingen vesentlige problemer med anbefalt alternativ

Prisen for profylakse i inntil 46 uker er ca 15.000 kr per 2013. Behandlingen refunderes. For oppdaterte opplysninger henvises det til www.legemiddelverket.no.

Begrunnelse

LMVH er klart bedre mht bivirkninger og bør derfor anbefales til pasienter framfor UH. Som ved alle sterke anbefalinger legger vi til grunn at alle eller nær sagt alle pasienter ville valgt å bruke LMVH om de var godt informert om fordeler og ulempene av behandlingsalternativer.

Bruk av LMVH ved fødsel

Sterk Anbefaling

For kvinner som bruker dosejustert LMVH anbefaler vi planlegging av fødsel, med seponering av LMVH 22-24 timer før planlagt sectio eller regional anestesi. Ved induksjon anbefales seponering 24 timer før forventet fødsel eller epidural, men her bør man vurdere individuelt og sannsynligvis seponere 12-24 timer før induksjon avhengig av cervix modningsgrad.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Risiko for obstetrisk blødning ved fødsel og risiko for blødning i forbindelse med regionalanestesi bør minimeres. Ved endose-behandling bør bare halv dose settes 24 timer før evt planlagt sectio. Ved induksjon må cervix modningsgrad vurderes før man avgjør tidsintervall mellom siste injeksjon og oppstart induksjon. Induksjon av fødsel er ofte hensiktsmessig for å redusere blødningsrisiko og planlegge ev. regionalanestesi. Ved svært høy risiko for residiv, eller svært kort tid siden trombose (2 uker) bør overgang til UH iv vurderes. Dette seponeres 4-6 timer før forventet forløsning. Ved sectio anbefales i dette tilfellet generell anestesi.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Moderat tiltro til effektestimatene da det ikke foreligger noen studier på denne pasientgruppen som har undersøkt blødningsrisiko ved ulikt tidspunkt for seponering. Evidensen er hentet fra observasjonsstudier.

Verdier og preferanser

Ingen betydelig variasjon forventet

Kvinner vil antakelig velge anbefalt behandling utifra et sikkerhetsperspektiv. Risiko for stor blødning ved fødsel og epiduralt hematom antas å veie tungt.

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Vena cava filter anbefales noen steder internasjonalt, men det brukes ikke eller i svært liten grad i Norge. Planlegging av fødsel er anbefalt for å redusere blødningsrisiko.

Bruk av fondaparinuks (Arixtra)

Svak Anbefaling

Vi foreslår å begrense bruken av fondaparinuks til de som har alvorlig allergisk reaksjon (inkludert heparin-indusert trombocytopeni) på lavmolekylært heparin (LMVH).

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Det er viktig å ha et alternativ til LMVH hvor det oppstår allergiske reaksjoner. Fondaparinux passerer muligens over placenta i små mengder (1/10 av mors konsentrasjon påvist i navlestreng) og vil således teoretisk kunne påvirke fosteret. Dokumentasjon som skulle tilsi økt risiko for misdannelser på foster er ikke publisert.

Kvalitet på dokumentasjonen Lav

Lav tillit til effekt-estimatene fra studier pga risiko for systematiske feil, upresise resultater (små og få publisete studier) og manglende overførbarhet (behandling er stort sett gitt i 2. og 3. trimester).

Verdier og preferanser Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Ingen preferansestudier publisert. Vi antar at ingen pasienter ønsker dette preparatet primært pga usikker effekt på fosteret. Ved alvorlig allergisk reaksjon på LMVH og akutt trombose må pasienten behandles med alternativt medikament og vi antar at de fleste gravide kvinner ville velge fondaparinuks som det beste alternativet.

Ressursbruk og andre hensyn Ingen vesentlige problemer med anbefalt alternativ

Individuell refusjon ved søknad til HELFO.no. For oppdaterte opplysninger henvises det til www.legemiddelverket.no.

Begrunnelse

Fondaparinux foreslås ved alvorlig allergisk reaksjon på LMVH da det til tross for lav kvalitet på dokumentasjonen synes å ha god effekt og liten risiko for alvorlige bivirkninger.

13.2 - Akutt DVT eller lungeemboli under graviditet

Venøs tromboemboli forut for graviditet

Sterk Anbefaling

Kvinner med akutt trombose som er under behandling når de blir gravide anbefales LMVH framfor warfarin gjennom hele svangerskapet.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

LMVH passerer ikke placenta og er således trygt for barnet. I tillegg er det effektiv behandling av mor. Warfarin vil gi økt blødningsrisiko for mor ved fødsel. Warfarin passerer placenta. I første trimester er det rapportert 3,7-6,4 % misdannelser hos foster. De vanligste defektene er midfacial hypoplasi og stiplet epifyselinje. Det er også noe økt risiko for spontanabort, og det er rapportert CNS misdannelser ved warfarineksponering i alle trimestre (dorsal midtlinje dysplasi og ventral-midtlinje dysplasi), men disse forekommer sjelden. Føtal koagulopati kan også gi økt blødningsrisiko hos fosteret spesielt i forbindelse med fødsel.

Kvalitet på dokumentasjonen Moderat

Sterk tillit til effektestimatene i første trimester (flere studier har vist misdannelser og det vil ikke være etisk forsvarlig å gjøre ytterligere studier).
Sterk tillit til effekten av å fraråde warfarin ved termin, på tross av mangel på studier i graviditet. Det finnes mye dokumentasjon på blødningsrisiko og warfarin i andre tilsvarende sammenhenger (stor primær blødningsrisiko),- dvs bruk av indirekte evidens. Moderat

tillit til effektestimatene i andre og tredje trimester vedrørende misdannelser og føtal koagulopati på bakgrunn av få og dårlige studier. Studiene som er gjort er overførbare til norske forhold.

Verdier og preferanser

Ingen betydelig variasjon forventet

Kvinner er svært lite villig til å utsette fosteret for risiko. Vi mener derfor at langt de fleste gravide med akutt trombose vil velge LMVH framfor warfarin, om de var godt informert om fordelene.

Ressursbruk og andre hensyn

Ingen vesentlige problemer med anbefalt alternativ

Prisen for LMVH er atskillig høyere enn for warfarin, men i denne sammenhengen er pris ikke avgjørende.

Begrunnelse

Warfarin har så høy risikoprofil for fosteret at vi gir en sterk anbefaling for bruk av LMVH gjennom hele svangerskapet. Bare i helt spesielle tilfeller vil man anbefale warfarin (gamle mekaniske hjerteventiler hvor risiko for ventiltrombose er spesielt stor og LMVH har feilet, bør håndteres av spesialteam).

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Langtidsbehandling av DVT og lungeemboli hos gravide
Intervensjon: LMWH
Komparator: Vitamin K antagonist

Sammendrag

Bibliografi: Kearon C, Akl EA, Comerato AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2012;141(2)(supp 1):e418S-e494S.
Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood. 2002;100:3484-3488.
Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. Am J Med. 1998;105:91-99.
Rosfors S, Noren A, Hjertberg R, Persson L, Lillthors K, To?rngren S. A 16-year haemodynamic follow-up of women with pregnancy-related medically treated iliofemoral deep venous thrombosis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2001;22(5): 448-455.

Behandling med vitamin K antagonist: Risikoen for venøs tromboemboli under behandling med en vitamin K antagonist er basert på data fra en kohortestudie av Prandoni et al., for større blødning er risikoen basert på resultater fra både Prandoni et al samt en kohortestudie av Beyth et al., mens for posttrombotisk syndrom er risikoen basert på en observasjonsstudie av Rosfors et al på gravide kvinner.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Vitamin K antagonist	 LMWH	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**

Residiv-tromboembili (under graviditet)	Relativ risiko 0.62 (CI 95% 0.46 - 0.84) Basert på data fra 2,496 pasienter i 7 studier. Oppfølgingstid 6 mnd	**30** per 1000 **19** per 1000 Forskjell: **11 færre** per 1000 (CI 95% 16 færre - 5 færre)	**Moderat** Risiko for systematiske feil	
Større blødning (under graviditet)	Relativ risiko 0.81 (CI 95% 0.55 - 1.2) Basert på data fra 2,727 pasienter i 8 studier. Oppfølgingstid 6 mnd	**20** per 1000 **16** per 1000 Forskjell: **4 færre** per 1000 (CI 95% 9 færre - 4 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Posttrombotisk syndrom-selvrapportert (under graviditet)	Relativ risiko 0.85 (CI 95% 0.77 - 0.94) Basert på data fra 100 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 3 mnd	**480** per 1000 **442** per 1000 Forskjell: **38 færre** per 1000 (CI 95% 110 færre - 29 færre)	**Lav** Risiko for systematiske feil og indirekte data	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[176] Prandoni P et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood. 2002;100:3484-3488.. Pubmed Tidsskrift

[177] Beyth RJ et al. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. Am J Med. 1998;105:91-99.. Pubmed

[178] Rosfors S et al. A 16-year haemodynamic follow-up of women with pregnancy-related medically treated iliofemoral deep venous thrombosis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2001;22(5): 448-455.. Pubmed

[322] Kearon et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. Chest 2012;141;e419S-e494S. . Pubmed Tidsskrift

Venøs tromboemboli oppstått under svangerskapet

Sterk Anbefaling

Ved nyoppstått venøs tromboembolisme (VT) i svangerskapet anbefaler vi vektjustert subkutant LMVH (lavmolekylvekt heparin) fremfor ufraksjonert heparin (UH).

Praktisk Info

Behandlingstid: anbefalt hele svangerskapet og minimum 6 uker postpartum. Minimum total behandling 3 mnd.
Dosering: Tinzaparin (Innohep) kan doseres en gang daglig. Enoxaparin (Klexane) og dalteparin (Fragmin) kan sannsynligvis også det, men her er studier stort sett basert på dosering to ganger daglig. Monitorering med Anti Xa synes ikke indisert, men kan vurderes ved svært adipøse, pasienter med nyresvikt eller ved alvorlig lungeemboli.

Fødsel: Seponer LMVH 22-24 timer før planlagt fødsel (sectio). Ved induksjon bør LMVH seponeres ca 12-24 timer før induksjon. Her må man vurdere cervix modenhetsgrad, tidspunkt for VT, blødningsrisiko og pasientens ønske om epidural.
VT siste 2 uker før fødsel, her kan man vurdere overgang til ufraksjonert heparin (UH) iv i forbindelse med fødsel. Seponere 4-6 timer før fødsel og starte igjen 4-6 timer etter, avhengig av blødning.

Epidural settes først 24 timer etter siste dose med LMVH.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

LMVH er trygg og effektiv behandling i svangerskapet. Residivfrekvens på behandling hos gravide, er ikke kjent. Ved bruk av indirekte dokumentasjon er denne beregnet til ca 20/1000 med behandling. LMVH passerer ikke placenta.
Blødningsrisiko totalt ante- og postpartum 2 %.
Osteoporose: LMVH gir liten risiko (LMVH har rapportert enkelt-kasus med osteoporose, men RCT har ikke vist økt risiko. Pasienter med høy utgangsrisiko for osteoporose vil ha økt risiko ved LMVH i svangerskapet, kan vurdere reduksjon til 75% av full-dose etter 4 uker.
Hudreaksjoner forekommer i 1,8-30%, (de fleste benigne). Heparinindusert trombocytopeni (HIT) er svært sjelden ved LMVH (<0,01%).

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Moderat tiltro til resultatene for residiv VT og blødning pga indirekte dokumentasjon. Resultater for osteoporose er usikre og bygger på små randomiserte studier, kasuistikker og observasjonsstudier.

Verdier og preferanser

Ingen betydelig variasjon forventet

Vi antar at kvinnene ønsker LMVH som primærbehandling på bakgrunn av effekt, sikkerhet og bivirkningsprofil. Det antas at de fleste vil ønske engangs dosering framfor to ganger daglig, men preferansestudier er ikke utført på denne pasientgruppen.

Ressursbruk og andre hensyn

Ingen vesentlige problemer med anbefalt alternativ

I Norge er dalteparin (Fragmin), enoxaparin (Klexane) og tinzaparin (Innohep) tilgjengelig. Prisen for behandling er ca 100 kr/ dag. Refunderes. For oppdaterte opplysninger henvises det til www.legemiddelverket.no.

Begrunnelse

LMVH er klart bedre mht bivirkninger og bør derfor foretrekkes framfor UH.

Sterk Anbefaling

Ved nyoppstått venøs tromboembolisme (VT) i svangerskapet fraråder vi bruk av warfarin.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

LMVH passerer ikke placenta og er således trygt for barnet. I tillegg er det effektiv behandling av mor. Warfarin vil gi økt blødningsrisiko for mor ved fødsel.Warfarin passerer placenta. Risiko for misdannelser er 3,7-6,4 % hos foster ved eksposisjon mellom uke 6 og 12. De vanligste defektene er midfacial hypoplasi og stiplet epifyselinje. Det er også noe økt risiko for spontanabort. Det er rapportert CNS misdannelser i alle trimestre (dorsal midtlinje dysplasi og ventral-midtlinje dysplasi), men disse forekommer sjelden. Føtal koagulopati kan også gi økt blødningsrisiko hos fosteret spesielt i forbindelse med fødsel.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Sterk tillit til effektestimatene i første trimester (flere studier har vist misdannelser og det vil ikke være etisk forsvarlig å gjøre ytterligere studier). Sterk tillit til effekten av å fraråde warfarin ved termin, på tross av mangel på studier i graviditet. Det finnes mye dokumentasjon på blødningsrisiko og warfarin i andre tilsvarende sammenhenger (stor primær blødningsrisiko),- dvs bruk av indirekte evidens. Moderat tillit til effektestimatene i andre og tredje trimester vedrørende føtal koagulopati på bakgrunn av få og dårlige studier. Studiene som er gjort er overførbare til norske forhold.

Verdier og preferanser

Ingen betydelig variasjon forventet

Kvinner er svært lite villig til å utsette fosteret for risiko. Vi mener derfor at langt de fleste gravide med akutt trombose vil velge LMVH framfor warfarin.

Ressursbruk og andre hensyn

Ingen vesentlige problemer med anbefalt alternativ

Prisen for LMVH er atskillig høyere enn for warfarin, men i denne sammenhengen er pris ikke avgjørende.

Begrunnelse

Warfarin har så høy risikoprofil for fosteret at her vil man i de aller fleste tilfeller anbefale LMVH hele svangerskapet. Bare i helt spesielle tilfeller vil man anbefale warfarin (gamle mekaniske hjerteventiler hvor risiko for ventiltrombose er spesielt stor og LMVH har feilet, bør håndteres av spesialteam).

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Langtidsbehandling av DVT og lungeemboli hos gravide
Intervensjon: LMWH
Komparator: Vitamin K antagonist

Sammendrag

Bibliografi: Kearon C, Akl EA, Comerato AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2012;141(2)(supp 1):e418S-e494S.
Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood. 2002;100:3484-3488.
Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. Am J Med. 1998;105:91-99.
Rosfors S, Noren A, Hjertberg R, Persson L, Lillthors K, To?rngren S. A 16-year haemodynamic follow-up of women with pregnancy-related medically treated iliofemoral deep venous thrombosis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2001;22(5): 448-455.

Behandling med vitamin K antagonist: Risikoen for venøs tromboemboli under behandling med en vitamin K antagonist er basert på data fra en kohortestudie av Prandoni et al., for større blødning er risikoen basert på resultater fra både Prandoni et al samt en kohortestudie av Beyth et al., mens for posttrombotisk syndrom er risikoen basert på en observasjonsstudie av Rosfors et al på gravide kvinner.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Vitamin K antagonist LMWH	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Residiv-tromboembili (under graviditet)	Relativ risiko 0.62 (CI 95% 0.46 - 0.84) Basert på data fra 2,496 pasienter i 7 studier. Oppfølgingstid 6 mnd	**30** per 1000 **19** per 1000 Forskjell: **11 færre** per 1000 (CI 95% 16 færre - 5 færre)	**Moderat** Risiko for systematiske feil	
Større blødning (under graviditet)	Relativ risiko 0.81 (CI 95% 0.55 - 1.2) Basert på data fra 2,727 pasienter i 8 studier. Oppfølgingstid 6 mnd	**20** per 1000 **16** per 1000 Forskjell: **4 færre** per 1000 (CI 95% 9 færre - 4 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Posttrombotisk syndrom-selvrapportert (under graviditet)	Relativ risiko 0.85 (CI 95% 0.77 - 0.94) Basert på data fra 100 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 3 mnd	**480** per 1000 **442** per 1000 Forskjell: **38 færre** per 1000 (CI 95% 110 færre - 29 færre)	**Lav** Risiko for systematiske feil og indirekte data	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[176] Prandoni P et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood. 2002;100:3484-3488.. Pubmed Tidsskrift

[177] Beyth RJ et al. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. Am J Med. 1998;105:91-99.. Pubmed

[178] Rosfors S et al. A 16-year haemodynamic follow-up of women with pregnancy-related medically treated iliofemoral deep venous thrombosis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2001;22(5): 448-455.. Pubmed

[322] Kearon et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. Chest 2012;141;e419S-e494S. . Pubmed Tidsskrift

Behandlingslengde

Svak Anbefaling

Vi foreslår antikoagulasjonsbehandling hele svangerskapet og minst 6 uker etter fødsel (minimum totalbehandling 3 mnd) sammenlignet med kortere behandling.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Det vil være en belastning for pasientene å stikke seg inntil to ganger daglig hele svangerskapet. Men med en 5-10 ganger øket risiko for VT i svangerskapet og fortrinnsvis proksimal DVT foreslår vi behandling hele svangerskapet og minimum 6 uker postpartum.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Lav, gitt mangel på studier som har undersøkt varighet og residivfrekvens på kort eller lang behandling, kontinuerlig høy eller redusert dose hos denne pasientgruppen.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Kvinner vil antakelig velge foreslått behandlingslengde utifra et sikkerhetsperspektiv så lenge det ikke er til skade for barnet. Preferansestudier ikke utført.

Ressursbruk og andre hensyn

Ingen vesentlige problemer med anbefalt alternativ

Prisen for LMVH er ca 100 kr/dag, refunderes. For oppdaterte opplysninger henvises det til www.legemiddelverket.no.

Begrunnelse

Vår svake anbefaling er basert på lav kvalitet på dokumentasjonen mht fordeler og ulemper og åpner for diskusjon med pasienten om ønsket behandlingslengde og spesielt dosering en eller to ganger daglig.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Langtidsbehandling av DVT og lungeemboli hos gravide

Intervensjon: LMWH
Komparator: Vitamin K antagonist

Sammendrag

Bibliografi: Kearon C, Akl EA, Comerato AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2012;141(2)(supp 1):e418S-e494S.
Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood. 2002;100:3484-3488.
Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. Am J Med. 1998;105:91-99.
Rosfors S, Noren A, Hjertberg R, Persson L, Lillthors K, To?rngren S. A 16-year haemodynamic follow-up of women with pregnancy-related medically treated iliofemoral deep venous thrombosis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2001;22(5): 448-455.

Behandling med vitamin K antagonist: Risikoen for venøs tromboemboli under behandling med en vitamin K antagonist er basert på data fra en kohortestudie av Prandoni et al., for større blødning er risikoen basert på resultater fra både Prandoni et al samt en kohortestudie av Beyth et al., mens for posttrombotisk syndrom er risikoen basert på en observasjonsstudie av Rosfors et al på gravide kvinner.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Vitamin K antagonist LMWH	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Residiv-tromboembili (under graviditet)	Relativ risiko 0.62 (CI 95% 0.46 - 0.84) Basert på data fra 2,496 pasienter i 7 studier. Oppfølgingstid 6 mnd	**30** per 1000 **19** per 1000 Forskjell: **11 færre** per 1000 (CI 95% 16 færre - 5 færre)	**Moderat** Risiko for systematiske feil	
Større blødning (under graviditet)	Relativ risiko 0.81 (CI 95% 0.55 - 1.2) Basert på data fra 2,727 pasienter i 8 studier. Oppfølgingstid 6 mnd	**20** per 1000 **16** per 1000 Forskjell: **4 færre** per 1000 (CI 95% 9 færre - 4 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Posttrombotisk syndrom-selvrapportert (under graviditet)	Relativ risiko 0.85 (CI 95% 0.77 - 0.94) Basert på data fra 100 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 3 mnd	**480** per 1000 **442** per 1000 Forskjell: **38 færre** per 1000 (CI 95% 110 færre - 29 færre)	**Lav** Risiko for systematiske feil og indirekte data	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[176] Prandoni P et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood. 2002;100:3484-3488.. Pubmed Tidsskrift

[177] Beyth RJ et al. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. Am J Med. 1998;105:91-99.. Pubmed

[178] Rosfors S et al. A 16-year haemodynamic follow-up of women with pregnancy-related medically treated iliofemoral deep venous thrombosis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2001;22(5): 448-455.. Pubmed

[322] Kearon et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. Chest 2012;141;e419S-e494S. . Pubmed Tidsskrift

13.3 - Langtidsbehandling med antikoagulasjon ved graviditet, inkludert gravide med mekanisk hjerteventil

Warfarin

Svak Anbefaling

For kvinner som bruker langtidswarfarin og planlegger svangerskap, foreslår vi å skifte til LMVH ved positiv graviditetstest framfor å gå over på LMVH i perioden man forsøker å bli gravid.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Kvinnen vil kunne bruke warfarin helt frem til graviditet er påvist. Hun vil slippe å injisere relativt høye doser LMVH (behandlingsdoser) annet enn i selve svangerskapet. Kvinner med risiko for osteoporose (kortison-behandling, svært lav BMI, storrøyker) vil øke risikoen ytterligere ved å bruke langvarig LMVH. Risiko for misdannelser ved warfarin-bruk antas å være neglisjerbar for foster inntil 6 ukers svangerskap. Det vil kunne være en liten økt risiko for spontanabort ved warfarin behandling inntil svangerskapsuke 6.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Anbefalingene bygger på små og få observasjonsstudier. Vi har derfor liten tiltro til effektestimatene. Det er imidlertid ikke forventet store nye studier på dette feltet og det er dermed lite trolig at det kommer studier som vil endre vår anbefaling med det første.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Vi antar at mange kvinner vil velge å fortsette med godt regulert warfarin behandling frem til positiv graviditetstest. Noen vil antakelig velge å gå over på LMVH før konsepsjon av frykt for spontanabort. Noen kvinner har uregelmessig menstruasjon og vil muligens velge LMVH framfor hyppig gjentatte graviditetstester. Preferansestudier er ikke publisert.

Ressursbruk og andre hensyn

Ingen vesentlige problemer med anbefalt alternativ

Warfarinbehandling er rimelig og blir i tillegg refundert. LMVH hele svangerskapet og evt 1-2 uker postpartum koster ca 12.000 og blir også refundert. Ved skifte til LMVH i perioden før konsepsjon, vil man få refusjon. For oppdaterte opplysninger henvises det til www.legemiddelverket.no.

Begrunnelse

Studiene som er gjort er overførbare til norske forhold bortsett fra kostnadsspørsmålet hvor pasienten vil få refusjon i Norge. Anbefalingen er svak og det er derfor viktig å diskutere nøye med den enkelt pasient hvilke preferanser de har og følge disse.

Svak Anbefaling

For kvinner som blir gravide og står på langtidsantikoagulasjon (warfarin eller perorale direkte trombin- eller faktor Xa-hemmere) foreslår vi terapeutisk dosejustert LMVH, alternativt 75% av terapeutisk dose LMVH gjennom hele svangerskapet.
Postpartum foreslår vi å restarte warfarin framfor å fortsette med LMVH. Nye perorale antikoagulantia bør ikke startes før amming er avsluttet.

Praktisk Info

Terapeutisk dose LMVH: s.c dalteparin 100 IE/kg x 2 eller 200 IE/kg x 1, enoxaparin 1 mg/kg x 2 eller 1.5 mg/kg x 1 eller tinzaparin 175 mg/kg x 1.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

LMVH er sikkert for mor og påvirker ikke barnet. Det er en liten økt risiko for osteoporose samt hudreaksjoner rundt injeksjonssted ved LMVH. Warfarin passerer placenta, kan medføre misdannelser på foster i første trimester, økt risiko for cerebral blødning hos fosteret og ved fødsel. Økt blødningsrisiko for mor ved fødsel.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Liten tiltro til resultatene pga manglende evidens, få og små studier.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Risiko for skade på barnet antas å være avgjørende for mors valg av antikoagulasjonsbehandling gjennom svangerskapet.

Ressursbruk og andre hensyn

Ingen vesentlige problemer med anbefalt alternativ

Pris 80-100 kr/dag, refunderes. For oppdaterte opplysninger henvises det til www.legemiddelverket.no.

Begrunnelse

Vår svake anbefaling for å endre langtids antikoagulasjon til vekt-justert lavmolekylært heparin er basert på den høye risiko for residiv trombose uten behandling og potensielt skadelige effekter for fosteret gjennom fortsatt bruk av warfarin eller nye perorale antikoagulantia gjennom svangerskapet, som ikke er tilstede ved bruk av lavmolekylært heparin.

Bruk av dabigatran, apixaban og rivaroksaban

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler alternativ antikoagulasjon framfor peroral trombinhemmer og faktor Xa-hemmer.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Studiene er ikke utført på gravide og dokumentasjon mangler.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Lav, i fravær av studier som har undersøkt potensielle fordeler og ulemper av nye perorale antikoagulantia hos gravide.

Verdier og preferanser

Ingen betydelig variasjon forventet

Preparater som ikke er testet på gravide, vil ikke anbefales og antas heller ikke ønsket av den gravide selv.

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Medikamenter, slik som nye perorale antikoagulantia, som ikke er testet på eller brukt av gravide bør unngås så lenge der finnes andre behandlingsalternativer.

Gravide med mekanisk hjerteventil

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler en av følgende regimer:

- Dosejustert lavmolekylært heparin (LMVH) x 2 daglig gjennom hele svangerskapet. Monitoreres med anti-Xa målinger 3-4 timer etter injeksjon (anti Xa referanse-område 0,5-1,2).
- Dosejustert LMVH til uke 13, deretter warfarin til 2-4 uker før termin hvor LMVH gjeninnsettes.

Merknad: Gravide med trombogene gamle ventiler med stor risiko for ventiltrombose eller hvor LMVH har feilet bør henvises regionssykehus, om mulig sentraliseres til Oslo Universitetssykehus, med spørsmål om optimal antikoagulasjonsbehandling gjennom svangerskapet.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Her mangler randomiserte studier og kunnskap bygger derfor på observasjonsstudier. Alle behandlingsalternativer har begrensninger og gir risiko for mor og/eller barn. Warfarin gir økt risiko for misdannelser hos barnet mellom uke 6-12 (3-6%), og det er en økt risiko for føtal blødning ved fødsel. Samtidig er warfarin relativt trygt for mor og ser ut til å gi mindre risiko for ventiltromboser. Riktignok med økt blødningsrisiko ved fødsel hvis ikke konvertering til LMVH eller iv UH. LMVH er trygt for barnet, men synes å gi høyere risiko for ventiltromboser hos mor.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Sterk tiltro til resultatene. Bygger på observasjonsstudier men alle studier viser samme tendens. Svært lite sannsynlig at det vil komme store randomiserte studier på dette feltet.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Her bør behandlingsalternativet avgjøres i tett dialog med hematolog, gynekolog, kardiolog og pasient: Hva har høyeste prioritet og hvordan rangerer den enkelte pasient de ulike risikofaktorene?

Ressursbruk og andre hensyn

Ingen vesentlige problemer med anbefalt alternativ

Behandling refunderes. Det bemerkes at bruk ved denne indikasjon er utenfor godkjent preparatomtale. For oppdaterte opplysninger henvises det til www.legemiddelverket.no.

Begrunnelse

Denne behandlingen er såpass omfattende og vil kunne gi alvorlige bivirkninger for mor eller barn og bør derfor individualiseres etter nøye informasjon og diskusjon med pasienten.

Høy risiko for tromboembolisme

Svak Anbefaling

Til gravide der man er bekymret for effekt og sikkerhet ved bruk av LMVH (gamle ventiler eller tidligere ventiltromboser) foreslår vi warfarin gjennom hele svangerskapet med overgang til LMVH eller UH tett opp til termin.

Merknad: Disse pasientene bør sentraliseres til obstetrisk hjerteteam.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Alle behandlingsalternativene har begrensninger og innebærer risiko for mor og/ eller foster. Warfarin gir økt risiko for misdannelser hos barnet mellom uke 6-12 (3-6%), og det er en økt risiko for føtal blødning før og under fødsel. Samtidig er warfarin relativt trygt for mor og ser ut til å gi mindre risiko for ventiltromboser, dog på bekostning av økt risiko for blødning ved fødsel. LMVH heparin er trygt for fosteret men ser ut til å gi høyere risiko for ventiltrombose hos mor.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Liten tiltro til resultatene. Bygger på små observasjonsstudier.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Her bør behandlingen avgjøres i tett dialog med pasienten: Hva har høyeste prioritet og hvordan rangerer den enkelte pasient de ulike risiko-faktorene? Erfaringen tilsier at de aller fleste kvinner setter barnets sikkerhet framfor egen helse, selv ved relativt høy egen risiko.

Ressursbruk og andre hensyn

Ingen vesentlige problemer med anbefalt alternativ

Behandling refunderes. Det bemerkes at bruk under graviditet er utenfor godkjent preparatomtale. For oppdaterte opplysninger henvises det til www.legemiddelverket.no.

Begrunnelse

Marevan behandling har sjelden vært brukt gjennom svangerskapet i Norge siste 10 år. Denne behandlingen innehar relativt alvorlig risiko for barn og moderat risiko for mor og bør derfor individualiseres etter nøye informasjon og diskusjon med pasienten.

Svak Anbefaling

For gravide kvinner med mekanisk hjerteventiler og høy risiko for ventiltrombose foreslår vi tilleggsbehandling med lav-dose ASA 75 mg/dag.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

ASA i kombinasjon med LMVH eller warfarin vil kunne redusere risiko for ventiltrombose hos høyrisikopasienter, men vil også gi større blødningsrisiko hvis ikke seponering skjer før forløsning.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Liten tiltro til resultatene. Ingen studier på gravide. Her ekstrapolerer man fra studier på ikke-gravide pasienter med mekanisk hjerteventil.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

ASA har lite eller ingen bivirkninger på barnet og vil således antakelig være akseptert av de fleste pasienter.

Ressursbruk og andre hensyn

Ingen vesentlige problemer med anbefalt alternativ

Behandling koster 1 kr/dag. Bemerkes at dette bruksområdet ikke er oppført som indikasjon i preparatomtalen. For oppdaterte opplysninger henvises det til www.legemiddelverket.no.

Begrunnelse

Vår svake anbefaling for tillegg av ASA for gravide med mekanisk hjerteventil og høy tromboserisiko er basert på en forventet redusert risiko for ventiltrombose uten negativ effekt på barnet, med lav kvalitet på dokumentasjonen.

13.4 - Tromboseprofylakse: Assistert befruktning, tidligere VT, trombofili og keisersnitt

Assistert befruktning

Sterk Anbefaling

Kvinner som gjennomgår assistert befruktning anbefales ikke rutinemessig tromboseprofylakse.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Risiko for venøs trombose ved assistert befruktning er 0,1-0,3 %. Ved bruk av LMVH vil man få 1 mindre venøs trombose pr 1000 behandlede pasienter. Ingen signifikant økt blødningsrisiko.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Moderat tiltro til resultatene, justert ned pga indirekte dokumentasjon fra meta-analyse av randomiserte studier av tromboseprofylakse ved kirurgi. Det er kun utført små observasjonsstudier blant pasienter med assistert befruktning.

Verdier og preferanser

Ingen betydelig variasjon forventet

Den absolutte reduksjon er så liten for den enkelte pasient at de færreste pasienter antas å ønske denne behandlingen som tromboseprofylakse.

Ressursbruk og andre hensyn

Ingen vesentlige problemer med anbefalt alternativ

Profylakse behandling i dette tilfelle er sannsynligvis ikke refusjonsberettiget. Pris ca kr 40/dag. For oppdaterte opplysninger henvises det til www.legemiddelverket.no.

Begrunnelse

Vår sterke anbefaling mot tromboseprofylakse ved assistert befruktning er basert på en vurdering av fordeler og ulemper: Med så liten gevinst på VT vil profylakse antar vi at det store flertall kvinner ikke ville ønsket å bruke tromboseprofylakse.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboseprofylakse ved assistert befruktning
Intervensjon: LMVH
Komparator: Ingen behandling

Sammendrag

Bibliografi: Collins et al. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. N Engl J Med. 1988;318(18):1162-1173.

Risiko for systematiske feil: Flere av de inkluderte studiene var ikke blindet og allokering av behandling var ikke tilstrekkelig beskrevet.

Bruk av indirekte data: Da det er noe begrenset med studier på gravide er det for denne anbefalingen lagt til grunn en systematisk oversikt over pasienter som gjennomgikk generell kirurgi.

Utgangsrisiko: Risikoen for blødning og residiv er basert på data fra observasjonsstudier av kvinner som gjennomførte assistert befruktning, der flere kvinner ble fulgt frem til fødsel. For en full oversikt over studiene som ligger til grunn vises det til tabell S6-8 i originalpublikasjonen.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen behandling	LMVH	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Residiv av tromboembolisme	Relativ risiko 0.44 (CI 95% 0.31 - 0.63) Basert på data fra 12.698 pasienter i 22 studier.	**2** per 1000	**1** per 1000 Forskjell: **1 færre** per 1000 (CI 95% 1 færre - 0 færre)	**Lav** Risiko for systematiske feil og bruk av indirekte data	
Større blødning (under graviditet)	Relativ risiko 1.57 (CI 95% 1.32 - 1.87) Basert på data fra 12.929 pasienter i 44 studier.	**30** per 1000	**47** per 1000 Forskjell: **17 flere** per 1000 (CI 95% 10 flere - 26 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og bruk av indirekte data	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen					

Referanser

[246] Collins et al. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. N Engl J Med. 1988;318(18):1162-1173.. Pubmed Tidsskrift

Ovarialt hyperstimuleringssyndrom (OHSS) etter assistert befruktning

Svak Anbefaling

For kvinner som utvikler ovarialt hyperstimuleringssyndrom (OHSS) foreslår vi forlenget tromboseprofylakse (LMVH) i 3 måneder etter klinisk remisjon av symptomer.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Risiko for venøs trombose ved alvorlig OHSS er 4,1%. Bruk av LMVH vil gi 26 færre venøse tromboser pr 1000 behandlede pasienter. 30 pr 1000 vil få blødning uten LMVH profylakse, med profylakse ses 17 flere blødninger per 1000 pasienter.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Moderat tiltro til resultatene, basert på indirekte dokumentasjon fra meta-analyse av randomiserte studier for tromboseprofylakse etter kirurgi og Det er ingen profylakse-studier utført på pasienter med OHSS og usikre estimater for utgangsrisiko for venøs trombose ved OHSS.

Verdier og preferanser

Ingen betydelig variasjon forventet

Den absolutte reduksjon av VT er såpass stor og uten økt blødningsrisiko antar vi at de fleste pasienter ønsker denne behandlingen.

Ressursbruk og andre hensyn

Ingen vesentlige problemer med anbefalt alternativ

Pris ca 40 kr /dag per 2013. For oppdaterte opplysninger henvises det til www.legemiddelverket.no.

Begrunnelse

Den absolutte reduksjon av VT er såpass stor og uten økt blødningsrisiko antar vi at de fleste pasienter ønsker denne behandlingen.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboseprofylakse ved OHSS
Intervensjon: LMVH
Komparator: Ingen behandling

Sammendrag

Bibliografi: Collins et al. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. N Engl J Med. 1988;318(18):1162-1173.

Risiko for systematiske feil: Flere av de inkluderte studiene var ikke blindet og allokering av behandling var ikke tilstrekkelig beskrevet.

Bruk av indirekte data: Da det er noe begrenset med studier på gravide er det for denne anbefalingen lagt til grunn en systematisk oversikt over pasienter som gjennomgikk generell kirurgi.

Utgangsrisiko: Risikoen for blødning og residiv er basert på data fra observasjonsstudier av kvinner som gjennomførte assistert befruktning, der flere kvinner ble fulgt frem til fødsel. For en full oversikt over studiene som ligger til grunn vises det til tabell S6-8 i originalpublikasjonen.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon**	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt**	**Konklusjon**

		Ingen behandling	LMVH	(kvalitet på dokumentasjonen)	
Residiv av tromboembolisme	Relativ risiko 0.44 (CI 95% 0.31 - 0.63) Basert på data fra 12.698 pasienter i 22 studier.	**40** per 1000	**14** per 1000 Forskjell: **26 færre** per 1000 (CI 95% 28 færre - 15 færre)	**Lav** Risiko for systematiske feil og bruk av indirekte data	
Større blødning (under graviditet)	Relativ risiko 1.57 (CI 95% 1.32 - 1.87) Basert på data fra 12.929 pasienter i 44 studier.	**30** per 1000	**47** per 1000 Forskjell: **17 flere** per 1000 (CI 95% 10 flere - 26 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og bruk av indirekte data	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen					

Referanser

[246] Collins et al. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. N Engl J Med. 1988;318(18):1162-1173.. Pubmed Tidsskrift

Tidligere venøs trombose (VT): Lengde på behandling

Svak Anbefaling

For alle gravide kvinner med tidligere venøs trombose foreslår vi postpartum profylakse i 6 uker med LMVH eller warfarin (INR 2,5 +/- 0,5).

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Risiko for venøs trombose postpartum hos disse kvinnene antas å være 40/1000 uten profylakse. Med profylakse vil man få 22 færre (28 til 15 færre) tromboser pr 1000 behandlede kvinner. 10/1000 kvinner vil få en alvorlig blødning uten profylakse, 6 flere blødninger ses ved bruk av profylakse postpartum.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Moderat tiltro til resultatene pga indirekte evidens. Metaanalyse av randomiserte studier på LMVH/UFH og placebo i kirurgi. Det finnes bare to svært små RCT og flere relativt små observasjonsstudier på residivrisiko hos gravide med tidligere VT.

Verdier og preferanser

Ingen betydelig variasjon forventet

Den absolutte reduksjon i trombose er så stor for den enkelte pasient at de fleste pasienter antas å ønske denne behandlingen. Dette er en behandling som er begrenset til 6 uker. Det finnes ikke preferansestudier.

Ressursbruk og andre hensyn

Ingen vesentlige problemer med anbefalt alternativ

Kostnad ca 40 kr/dag. Refusjon. For oppdaterte opplysninger henvises det til www.legemiddelverket.no.

Begrunnelse

Reduksjon i trombose er såpass stor og behandlingstiden såpass kort at vi regner med at profylakse er ønsket av de fleste.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboseprofylakse ved tidligere tromboemboli: Lav risiko
Intervensjon: LMVH
Komparator: Ingen behandling

Sammendrag

Bibliografi: Collins et al. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. N Engl J Med. 1988;318(18):1162-1173.

Risiko for systematiske feil: Flere av de inkluderte studiene var ikke blindet og allokering av behandling var ikke tilstrekkelig beskrevet.

Bruk av indirekte data: Da det er noe begrenset med studier på gravide er det for denne anbefalingen lagt til grunn en systematisk oversikt over pasienter som gjennomgikk generell kirurgi.

Utgangsrisiko for venøs tromboemboli er basert på en rekke studier, fremst retrospektive kohortestudier (se tabell S-16 i original CHEST publikasjon). Det anses at fordelingen av tromboemboliske hendelser er lik ante- og postpartum. For større blødning er det benyttet estimater for utgangsrisiko fra en sytematisk oversikt av Greer IA et al. Blood 2005

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen behandling	 LMVH	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Symptomatisk tromboembolisme	Relativ risiko 0.44 (CI 95% 0.31 - 0.63) Basert på data fra 12.698 pasienter i 22 studier.	**20** per 1000	**9** per 1000 Forskjell: **11 færre** per 1000 (CI 95% 14 færre - 7 færre)	**Lav** Risiko for systematiske feil og bruk av indirekte data	

Større blødning antepartum	Relativ risiko 1.57 (CI 95% 1.32 - 1.87) Basert på data fra 12.929 pasienter i 44 studier.	**3** per 1000 **4** per 1000 Forskjell: **1 flere** per 1000 (CI 95% 1 flere - 3 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og bruk av indirekte data	
Større blødning postpartum	Relativ risiko 1.57 (CI 95% 1.32 - 1.87) Basert på data fra 12.929 pasienter i 44 studier.	**10** per 1000 **16** per 1000 Forskjell: **6 flere** per 1000 (CI 95% 3 flere - 9 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og bruk av indirekte data	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[246] Collins et al. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. N Engl J Med. 1988;318(18):1162-1173.. Pubmed Tidsskrift

[314] Greer IA et al. Low molecular weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. Blood. 2005;106:401-407.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboseprofylakse ved tidligere tromboemboli: Moderat-høy risiko
Intervensjon: LMVH
Komparator: Ingen behandling

Sammendrag

Bibliografi: Collins et al. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. N Engl J Med. 1988;318(18):1162-1173.

Risiko for systematiske feil: Flere av de inkluderte studiene var ikke blindet og allokering av behandling var ikke tilstrekkelig beskrevet.

Bruk av indirekte data: Da det er noe begrenset med studier på gravide er det for denne anbefalingen lagt til grunn en systematisk oversikt over pasienter som gjennomgikk generell kirurgi.

Utgangsrisiko for venøs tromboemboli er basert på en rekke studier, fremst retrospektive kohortestudier (se tabell S-16 i original CHEST publikasjon). Det anses at fordelingen av tromboemboliske hendelser er lik ante- og postpartum. For større blødning er det benyttet estimater for utgangsrisiko fra en sytematisk oversikt av Greer IA et al. Blood 2005

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen behandling LMVH	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Symptomatisk tromboembolisme	Relativ risiko 0.44 (CI 95% 0.31 - 0.63) Basert på data fra 12.698 pasienter i 22 studier.	**80** per 1000 **35** per 1000 Forskjell: **45 færre** per 1000 (CI 95% 55 færre - 30 færre)	**Lav** Risiko for systematiske feil og bruk av indirekte data	
Større blødning antepartum	Relativ risiko 1.57 (CI 95% 1.32 - 1.87) Basert på data fra 12.929 pasienter i 44 studier.	**3** per 1000 **4** per 1000 Forskjell: **1 flere** per 1000 (CI 95% 1 flere - 3 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og bruk av indirekte data	
Større blødning postpartum	Relativ risiko 1.57 (CI 95% 1.32 - 1.87) Basert på data fra 12.929 pasienter i 44 studier.	**10** per 1000 **16** per 1000 Forskjell: **6 flere** per 1000 (CI 95% 3 flere - 9 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og bruk av indirekte data	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[246] Collins et al. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. N Engl J Med. 1988;318(18):1162-1173.. Pubmed Tidsskrift

[314] Greer IA et al. Low molecular weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. Blood. 2005;106:401-407.. Pubmed Tidsskrift

Lav residivrisiko for VT

Svak Anbefaling

For gravide med lav risiko for residiv (tidligere VT assosiert med forbigående risikofaktor ikke relatert til østrogenbehandling eller svangerskap) foreslår vi klinisk observasjon antepartum framfor profylaktisk antikoagulasjon.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Sannsynligheten for residiv trombose hos lavrisiko-gravide antas være 20/1000 uten profylakse. Med profylakse vil man få 11 færre (14 til 7 færre) tromboser pr 1000 behandlede kvinner. Uten profylakse er det 3 alvorlige blødninger pr 1000, med profylakse vil man få 1 mer blødning.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Liten tiltro til resultatene pga indirekte evidens. Metaanalyse av randomiserte studier på LMVH/UFH vs placebo ved kirurgi. Det finnes relativt få og små, stort sett observasjonsstudier på gravide med tidligere VT.

Verdier og preferanser

Ingen betydelig variasjon forventet

Den absolutte reduksjon i trombose er så liten for den enkelte pasient at de færreste gravide antas å ønske denne behandlingen. Det finnes ikke publiserte preferansestudier, men en studie forventes publisert i løpet av et par år.

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Reduksjon i trombose er såpass liten og behandlingstiden så lang at profylakse foreslås ikke.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboseprofylakse ved tidligere tromboemboli: Lav risiko
Intervensjon: LMVH
Komparator: Ingen behandling

Sammendrag

Bibliografi: Collins et al. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. N Engl J Med. 1988;318(18):1162-1173.

Risiko for systematiske feil: Flere av de inkluderte studiene var ikke blindet og allokering av behandling var ikke tilstrekkelig beskrevet.

Bruk av indirekte data: Da det er noe begrenset med studier på gravide er det for denne anbefalingen lagt til grunn en systematisk oversikt over pasienter som gjennomgikk generell kirurgi.

Utgangsrisiko for venøs tromboemboli er basert på en rekke studier, fremst retrospektive kohortestudier (se tabell S-16 i original CHEST publikasjon). Det anses at fordelingen av tromboemboliske hendelser er lik ante- og postpartum. For større blødning er det benyttet estimater for utgangsrisiko fra en sytematisk oversikt av Greer IA et al. Blood 2005

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen behandling LMVH	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Symptomatisk tromboembolisme	Relativ risiko 0.44 (CI 95% 0.31 - 0.63) Basert på data fra 12.698 pasienter i 22 studier.	**20** per 1000 **9** per 1000 Forskjell: **11 færre** per 1000 (CI 95% 14 færre - 7 færre)	**Lav** Risiko for systematiske feil og bruk av indirekte data	
Større blødning antepartum	Relativ risiko 1.57 (CI 95% 1.32 - 1.87) Basert på data fra 12.929 pasienter i 44 studier.	**3** per 1000 **4** per 1000 Forskjell: **1 flere** per 1000 (CI 95% 1 flere - 3 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og bruk av indirekte data	
Større blødning postpartum	Relativ risiko 1.57 (CI 95% 1.32 - 1.87) Basert på data fra 12.929 pasienter i 44 studier.	**10** per 1000 **16** per 1000 Forskjell: **6 flere** per 1000 (CI 95% 3 flere - 9 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og bruk av indirekte data	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[246] Collins et al. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. N Engl J Med. 1988;318(18):1162-1173.. Pubmed Tidsskrift

[314] Greer IA et al. Low molecular weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. Blood. 2005;106:401-407.. Pubmed Tidsskrift

Moderat til høy residivrisiko for VT

Svak Anbefaling

For gravide med moderat til høy risiko for residiv (tidligere uprovosert VT, svangerskap- eller østrogenrelatert VT, kjent trombofili eller multiple tidligere VT uten langtidsantikoagulasjon) foreslår vi antepartum profylakse med profylaktisk eller intermediær dose LMVH.

Praktisk Info

Profylaktisk LMVH: Sc Dalteparin 5000 x 1, Enoxaparin 40 x 1, Tinzaparin 4500 x 1 (ved adipositas 90-130 kg kan dosene justeres opp).

Høyprofylakse LMVH ved høy risiko (f.eks. betydelig adipositas >130 kg, eller to tidl VTE uten kontinuerlig antikoagulasjon): Sc Dalteparin 5000 x 2, Enoxaparin 40 x 2, Tinzaparin 9000 x 1.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Sannsynligheten for residiv trombose hos moderat til høyrisiko-gravide antas være 40/1000 uten profylakse. Med profylakse vil man få 22 færre (28 til15 færre) tromboser pr 1000 behandlede gravide. Det er økt blødningsrisiko ved bruk av profylakse antepartum, øker fra 3 pr 1000 gravide uten profylakse til 4 med.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Liten tiltro til resultatene pga indirekte evidens. Metaanalyse av randomiserte studier på LMVH/UFH og placebo i kirurgi. Det finnes relativt få og små, stort sett observasjonsstudier på gravide med tidligere VT.

Verdier og preferanser

Ingen betydelig variasjon forventet

Den absolutte reduksjon i trombose er såpass stor at de fleste gravide antas å ønske denne behandlingen. Det finnes ikke publiserte preferansestudier, men en studie forventes publisert i løpet av et par år.

Ressursbruk og andre hensyn

Ingen vesentlige problemer med anbefalt alternativ

Pris ca 40kr/dag, refunderes. For oppdaterte opplysninger henvises det til www.legemiddelverket.no.

Begrunnelse

Reduksjon i trombose er relativt stor og antas å oppveie ubehaget ved daglig injeksjon i 7-8 mnd.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboseprofylakse ved tidligere tromboemboli: Moderat-høy risiko
Intervensjon: LMVH
Komparator: Ingen behandling

Sammendrag

Bibliografi: Collins et al. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. N Engl J Med. 1988;318(18):1162-1173.

Risiko for systematiske feil: Flere av de inkluderte studiene var ikke blindet og allokering av behandling var ikke tilstrekkelig beskrevet.

Bruk av indirekte data: Da det er noe begrenset med studier på gravide er det for denne anbefalingen lagt til grunn en systematisk oversikt over pasienter som gjennomgikk generell kirurgi.

Utgangsrisiko for venøs tromboemboli er basert på en rekke studier, fremst retrospektive kohortestudier (se tabell S-16 i original CHEST publikasjon). Det anses at fordelingen av tromboemboliske hendelser er lik ante- og postpartum. For større blødning er det benyttet estimater for utgangsrisiko fra en sytematisk oversikt av Greer IA et al. Blood 2005

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen behandling LMVH	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Symptomatisk tromboembolisme	Relativ risiko 0.44 (CI 95% 0.31 - 0.63) Basert på data fra 12.698 pasienter i 22 studier.	**80** per 1000 **35** per 1000 Forskjell: **45 færre** per 1000 (CI 95% 55 færre - 30 færre)	**Lav** Risiko for systematiske feil og bruk av indirekte data	
Større blødning antepartum	Relativ risiko 1.57 (CI 95% 1.32 - 1.87) Basert på data fra 12.929 pasienter i 44 studier.	**3** per 1000 **4** per 1000 Forskjell: **1 flere** per 1000 (CI 95% 1 flere - 3 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og bruk av indirekte data	
Større blødning postpartum	Relativ risiko 1.57 (CI 95% 1.32 - 1.87) Basert på data fra 12.929 pasienter i 44 studier.	**10** per 1000 **16** per 1000 Forskjell: **6 flere** per 1000 (CI 95% 3 flere - 9 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og bruk av indirekte data	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[246] Collins et al. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. N Engl J Med. 1988;318(18):1162-1173.. Pubmed Tidsskrift

[314] Greer IA et al. Low molecular weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. Blood. 2005;106:401-407.. Pubmed Tidsskrift

Homozygot faktor V Leiden eller homozygot protrombin 20210A mutasjon

Svak Anbefaling

Vi foreslår profylakse hele svangerskapet og 6 uker postpartum med profylaktisk eller intermediær dose LMVH, alternativt warfarin postpartum (INR 2,5 +/-0,5).

Praktisk Info

Profylaktisk LMVH: s.c dalteparin 5000 IE x 1, enoxaparin 40mg x 1, tinzaparin 4500 IE x 1 (ved adipositas >90 kg kan dosene justeres opp: 7500, 60, 7000)

Intermediær profylakse LMVH (ved betydelig overvekt >130 kg eller svært høy risiko = flere tilleggsfaktorer): dalteparin 5000 x 2, enoxaparin 40 x 2, tinzaparin 9000 x 1

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Sannsynligheten for trombose hos gravide med homozygot Leiden antas å være 2 % uten familieanamnese og 7 % med familieanamnese. Med profylakse vil man få 11 færre pr 1000 (uten familieanamnese) og 39 færre tromboser pr 1000 (med familieanamnese). Antall blødninger antepartum øker fra 3 uten profylakse til 4 pr 1000 gravide med profylaktisk behandling, postpartum fra 10 til 16.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Lav tiltro til resultatene pga indirekte evidens. Metaanalyse av randomiserte studier på LMVH/UFH vs placebo ved kirurgi. I tillegg er utgangsrisiko for gravide med trombofili ikke godt definert. Baserer seg på små studier med vide konfidensintervaller.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Den absolutte reduksjon i trombose er såpass stor at de fleste gravide med familieanamnese antas å ønske denne behandlingen. Hos kvinner uten familieanamnese vil behandling måtte diskuteres med den enkelte pasient. Det finnes ikke publiserte preferansestudier.

Ressursbruk og andre hensyn

Ingen vesentlige problemer med anbefalt alternativ

Pris ca 40 kr/dag. For oppdaterte opplysninger henvises det til www.legemiddelverket.no.

Begrunnelse

Forekomst av Faktor V Leiden i Norge er høy (7-8%). I en nylig publisert relativt stor norsk kasus- kontroll studie fikk alle kvinner med homozygot Leiden venøs trombose (VT). Her var forekomst av VT hos kvinner med homozygot Leiden 4 %, familieanamnese var ikke oppgitt, men dette var førstegangs venøse tromboser. Reduksjon i trombose er relativt stor ved bruk av antikoagulasjon og antas å oppveie ubehaget ved daglig injeksjon i 9-10 mnd. Vi har valgt å avvike fra ACCP guidelines her da vi mener forekomst for trombose uten familieanamnese er høyere enn 2 % (nærmere 4% utifra norske data) og foreslår profylakse til alle med homozygot Leiden og homozygot Protrombin, mens ACCP foreslår ikke profylakse hos gravide uten familieanamnese eller tidligere VT.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboseprofylakse ved homozygot f. V Leiden og protrombin 20210A mutasjon
Intervensjon: LMVH
Komparator: Ingen behandling

Sammendrag

Bibliografi: Collins et al. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. N Engl J Med. 1988;318(18):1162-1173.

Risiko for systematiske feil: Flere av de inkluderte studiene var ikke blindet og allokering av behandling var ikke tilstrekkelig beskrevet.

Bruk av indirekte data: Da det er noe begrenset med studier på gravide er det for denne anbefalingen lagt til grunn en systematisk oversikt over pasienter som gjennomgikk generell kirurgi.

Risikoen for venøs tromboemboli uten profylakse er basert på flere observasjonsstudier (se tabell 7 i original CHEST-publikasjon), oppdatert med tillegg av ny norsk studie av Jacobsen et al: Risk of venous thrombosis in pregnancy among carriers of the factor V Leiden and the prothrombin gene G20210A polymorphism. J Thromb Heamost 2010;8:2443-9.

Det antas en lik fordelig av tromboemboliske hendelser ante- og postpartum, basert på data fra observasjonsstudier.

Utgangsrisiko for større blødninger antepartum er basert på en systematisk oversikt av Greer IA et al. Blood 2005.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen behandling	 LMVH	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Symptomatisk tromboembolisme (ante- og postpartum)	Relativ risiko 0.44 (CI 95% 0.31 - 0.63) Basert på data fra 12.698 pasienter i 22 studier.	**70** per 1000	**31** per 1000 Forskjell: **39 færre** per 1000 (CI 95% 48 færre - 26 færre)	**Lav** Risiko for systematiske feil og bruk av indirekte data	

Større blødning antepartum	Relativ risiko 1.57 (CI 95% 1.32 - 1.87) Basert på data fra 12.929 pasienter i 44 studier.	**3** per 1000 **4** per 1000 Forskjell: **1 flere** per 1000 (CI 95% 1 flere - 3 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og bruk av indirekte data	
Større blødning postpartum	Relativ risiko 1.57 (CI 95% 1.32 - 1.87) Basert på data fra 12.929 pasienter i 44 studier.	**10** per 1000 **16** per 1000 Forskjell: **6 flere** per 1000 (CI 95% 3 flere - 9 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og bruk av indirekte data	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[246] Collins et al. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. N Engl J Med. 1988;318(18):1162-1173.. Pubmed Tidsskrift

[248] Jacobsen et al: Risk of venous thrombosis in pregnancy among carriers of the factor V Leiden and the prothrombin gene G20210A polymorphism. J Thromb Heamost 2010;8:2443-9.. Pubmed Tidsskrift

[314] Greer IA et al. Low molecular weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. Blood. 2005;106:401-407.. Pubmed Tidsskrift

Heterozygot faktor V Leiden, heterozygot protrombin 20210A mutasjon, kombinasjon Leiden og protrombin, protein C- eller protein S-mangel

Svak Anbefaling

For gravide med familieanamnese, men uten tidligere venøs tromboemboli (VT) foreslår vi antepartum klinisk oppfølging og postpartum profylakse i 6 uker med profylaktisk eller intermediær dose LMVH, alternativt warfarin postpartum (INR 2,5 +/-0,5).

Praktisk Info

Profylaktisk LMVH: s.c dalteparin 5000 IE x 1, enoxaparin 40 mg x 1, tinzaparin 4500 IE x 1 (ved betydelig adipositas kan dosene justeres opp)
Intermediær profylakse LMVH: dalteparin 5000 x 2, enoxaparin 40 x 2, tinzaparin 9000 x 1.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Forekomsten av VT hos gravide med heterozygot Leiden eller protrombinmutasjon og familieanamnese antas å være 15/1000. Med profylakse vil man få 8 færre VT pr 1000 gravide (samlet for antepartum og postpartum perioden, antas likt fordelt). Forekomsten av VT hos gravide med Protein C eller S mangel og familieanamnese antas å være 20/1000. Med profylakse vil man få 11 færre VT pr 1000 gravide (samlet for antepartum og postpartum perioden, antas likt fordelt).
Antall blødninger antepartum øker fra 3 uten profylakse til 4 pr 1000 gravide med profylakse, postpartum fra 10 til 16.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Lav tiltro til resultatene pga indirekte dokumentasjon fra en meta-analyse av randomiserte studier på LMVH/UFH vs placebo ved kirurgi. I tillegg er utgangsrisikoen for gravide med trombofili usikre, basert på små studier med vide konfidensintervaller.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Den absolutte reduksjon i trombose er såpass liten at de fleste gravide antas å ikke ønske profylakse hele svangerskapet, bare postpartum. Det finnes ikke publiserte preferansestudier.

Ressursbruk og andre hensyn

Ingen vesentlige problemer med anbefalt alternativ

Pris ca 40 kr/dag. For oppdaterte opplysninger henvises det til www.legemiddelverket.no.

Begrunnelse

Vi har valgt utgangsrisiko for venøs trombose (VT) på 3 % som terskel for sterke anbefalinger for tromboseprofylakse i graviditet og postpartum. Vår svake anbefaling for tromboseprofylakse kun i postpartum perioden er basert på en estimert risiko for VT på 1.5-2% og relativt kortvarig behandlingsperiode 6 uker, sammenlignet med langvarig behandling gjennom graviditeten. Med lav kvalitet på dokumentasjonen og svak anbefaling vil individuell veiledning av den enkelte pasient være avgjørende for valg av profylakse.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboprofylakse ved heterozygot faktor V Leiden og protrombin 20210A mutasjon og familieanamnese, kombinasjon Leiden og protrombin

Intervensjon: LMVH

Komparator: Ingen behandling

Sammendrag

Bibliografi: Collins et al. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. N Engl J Med. 1988;318(18):1162-1173.

Risiko for systematiske feil: Flere av de inkluderte studiene var ikke blindet og allokering av behandling var ikke tilstrekkelig beskrevet.

Bruk av indirekte data: Da det er noe begrenset med studier på gravide er det for denne anbefalingen lagt til grunn en systematisk oversikt over pasienter som gjennomgikk generell kirurgi.

Risikoen for venøs tromboemboli uten profylakse er basert på flere observasjonsstudier (se tabell 7 i original CHEST-publikasjon).

Det antas en lik fordelig av tromboemboliske hendelser ante- og postpartum, basert på data fra observasjonsstudier.

Utgangsrisiko for større blødninger antepartum er basert på en systematisk oversikt av Greer IA et al. Blood 2005.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen behandling LMVH	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Symptomatisk tromboembolisme (ante- og postpartum)	Relativ risiko 0.44 (CI 95% 0.31 - 0.63) Basert på data fra 12.698 pasienter i 22 studier.	**15** per 1000 **7** per 1000 Forskjell: **8 færre** per 1000 (CI 95% 10 færre - 6 færre)	**Lav** Risiko for systematiske feil og bruk av indirekte data	
Større blødning antepartum	Relativ risiko 1.57 (CI 95% 1.32 - 1.87) Basert på data fra 12.929 pasienter i 44 studier.	**3** per 1000 **4** per 1000 Forskjell: **1 flere** per 1000 (CI 95% 1 flere - 3 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og bruk av indirekte data	
Større blødning postpartum	Relativ risiko 1.57 (CI 95% 1.32 - 1.87) Basert på data fra 12.929 pasienter i 44 studier.	**10** per 1000 **16** per 1000 Forskjell: **6 flere** per 1000 (CI 95% 3 flere - 9 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og bruk av indirekte data	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[246] Collins et al. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. N Engl J Med. 1988;318(18):1162-1173.. Pubmed Tidsskrift

[314] Greer IA et al. Low molecular weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. Blood. 2005;106:401-407.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboprofylakse ved protein C og S mangel og familieanamnese
Intervensjon: LMVH
Komparator: Ingen behandling

Sammendrag

Bibliografi: Collins et al. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. N Engl J Med. 1988;318(18):1162-1173.

Risiko for systematiske feil: Flere av de inkluderte studiene var ikke blindet og allokering av behandling var ikke tilstrekkelig beskrevet.

Bruk av indirekte data: Da det er noe begrenset med studier på gravide er det for denne anbefalingen lagt til grunn en systematisk oversikt over pasienter som gjennomgikk generell kirurgi.

Risikoen for venøs tromboemboli uten profylakse er basert på flere observasjonsstudier (se tabell 7 i original CHEST-publikasjon).

Det antas en lik fordelig av tromboemboliske hendelser ante- og postpartum, basert på data fra observasjonsstudier.

Utgangsrisiko for større blødninger antepartum er basert på en systematisk oversikt av Greer IA et al. Blood 2005.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen behandling LMVH	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Symptomatisk tromboembolisme (ante- og postpartum)	Relativ risiko 0.44 (CI 95% 0.31 - 0.63) Basert på data fra 12.698 pasienter i 22 studier.	**20** per 1000 **9** per 1000 Forskjell: **11 færre** per 1000 (CI 95% 14 færre - 7 færre)	**Lav** Risiko for systematiske feil og bruk av indirekte data	
Større blødning antepartum	Relativ risiko 1.57 (CI 95% 1.32 - 1.87) Basert på data fra 12.929 pasienter i 44 studier.	**3** per 1000 **4** per 1000 Forskjell: **1 flere** per 1000 (CI 95% 1 flere - 3 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og bruk av indirekte data	
Større blødning postpartum	Relativ risiko 1.57 (CI 95% 1.32 - 1.87) Basert på data fra 12.929 pasienter i 44 studier.	**10** per 1000 **16** per 1000 Forskjell: **6 flere** per 1000	**Lav** Risiko for systematiske feil og bruk av indirekte data	

		(CI 95% 3 flere - 9 flere)		

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[246] Collins et al. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. N Engl J Med. 1988;318(18):1162-1173.. Pubmed Tidsskrift

[247] Greer I et al. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. Blood. 2005;106(2):401-407.. Pubmed Tidsskrift

Svak Anbefaling

For gravide uten familieanamnese foreslår vi antepartum og postpartum klinisk oppfølging framfor profylakse.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Forekomsten av VT hos gravide med disse trombofiliene uten familieanamnese antas å være 0,5-1,2 %.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Lav tiltro til resultatene pga indirekte evidens. I tillegg er utgangsrisiko for gravide med trombofili usikre, bortsett fra heterozygot Leiden. Baserer seg på relativt små studier med vide konfidensintervaller.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Den absolutte reduksjon i trombose er såpass liten at den gravide antas å ikke ønske denne behandlingen. Med lavt evidensnivå og svak anbefaling vil god informasjon til pasienten bli avgjørende, og her vil nok noen pasienter velge profylakse på tross av anbefaling mot. Det finnes ikke publiserte preferansestudier.

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Høy prevalens av heterozygot faktor V Leiden i Norge, 7-8 %. NNT er 170 i flg norsk studie (Jacobsen et al JTH, 2010). Injeksjoner hele svangerskapet og 6 uker postpartum synes ikke indisert ved så lav basisrisiko. Risiko for venøs trombose > 3% er satt som grense for profylakse i ACCP.

Antitrombinmangel

Svak Anbefaling

Vi foreslår høy- eller intermediærdose profylakse med lavmolekylært heparin (LMVH) gjennom hele svangerskapet og 6 uker postpartum. For kvinner på livslang antikoagulasjon anbefales behandlingsdose LMVH.

Praktisk Info

Intermediær-dose profylakse: Dalteparin 5000 IE x 2, enoxaparin 40 mg x 2, Tinzaparin 9000 x 1.

Høy-dose profylakse: Dalteparin 7500 x 1, enoxaparin 60 x 1, tinzaparin 7000 x 1.

Behandlingsdose: Dalteparin 100 IE/kg x 2, Enoxaparin 1 mg/kg x 2, Tinzaparin 175 IE/kg x 1.

Antitrombinkonsentrat (Atenativ) vurderes gitt ved fødsel hos kvinner som er svært trombogene eller har svært lavt antitrombin-nivå.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Forekomsten av venøs trombose (VT) hos kvinner med antitrombinmangel og familieanamnese angis i internasjonal litteratur til 3%. Ved bruk av profylakse vil man få ca 17 færre tromboser pr 1000 gravide (samlet for antepartum og postpartum perioden). Antall blødninger antepartum øker fra 3 uten profylakse til 4 pr 1000 gravide med profylaktisk behandling, postpartum fra 10 til 16. Forekomsten av VT hos antitrombinmangel pasienter uten familieanamnese er uviss, men anslått til 0,7 % i ACCP sine retningslinjer. Nordiske studier av eldre dato viser betydelig høyere forekomst avVT (50 %), med reduksjon til <10% ved profylakse. Vi estimerer en utgangsrisiko på 3% også for gravide med antitrombin mangel, uten familieanamnese, med tilsvarende forventet behandlingsgevinst som de med positiv familieanamnese.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Lav tiltro til resultatene pga indirekte evidens. I tillegg er utgangsrisiko for gravide med antitrombinmangel svært usikker, basert på små studier, fortrinnsvis familiestudier, med vide konfidensintervaller. De nordiske studiene innehar en blanding av pasienter med tidligere VT og familienamnese.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Den absolutte reduksjon i trombose er stor nok til at vi antar at de fleste gravide vil ønske profylakse. Det finnes ikke publiserte preferansestudier. Vår svake anbefaling og lav kvaliteten på dokumentasjonen åpner for diskusjon med pasiente som for eksempel opplever selv-injeksjoner med LMVH som plagsomt eller som er bekymret for blødninger.

Ressursbruk og andre hensyn

Ingen vesentlige problemer med anbefalt alternativ

Profylaksen vil koste fra 40-80 kr/dag. Refunderes. For oppdaterte opplysninger henvises det til www.legemiddelverket.no.

Begrunnelse

Vår svake anbefaling for tromboseprofylakse i svangerskap og postpartum hos kvinner med antitrombin mangel, uavhengig av familieanamnese, er basert på lav kvalitet på dokumentasjonen og betydelig usikkerhet i utgangsrisiko for venøs trombose hos disse kvinnene. I Norge behandler vi alle gravide med antitrombin-mangel med profylakse. De fleste vil ha familieanamnese eller selv ha gjennomgått VT, og vi ønsker ikke å anbefale differensiert profylakse på bakgrunn av nevnte usikkerhet i dokumentasjonen og mulig betydelig risiko for VT ved antitrombin mangel.

På bakgrunn av erfaringsgrunnlaget i vår nasjonale gruppe, mange kjente trombogene familier og høy forekomst av VT hos gravide med antitrombinmangel i nordiske studier velger vi her å avvike fra ACCP guidelines og heller følge svenske og britiske retningslinjer med profylakse til alle gravide hele svangerskapet og minimum 6 uker postpartum. Hvis den gravide selv ikke ønsker profylakse i svangerskapet vil dette kunne etterkommes på bakgrunn av lav kvalitet på dokumentasjonen og svak anbefaling.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboseprofylakse ved antitrombinmagnel med eller uten familieanamnese
Intervensjon: LMVH
Komparator: Ingen behandling

Sammendrag

Bibliografi: Collins et al. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. N Engl J Med. 1988;318(18):1162-1173.

Risiko for systematiske feil: Flere av de inkluderte studiene var ikke blindet og allokering av behandling var ikke tilstrekkelig beskrevet.

Bruk av indirekte data: Da det er noe begrenset med studier på gravide er det for denne anbefalingen lagt til grunn en systematisk oversikt over pasienter som gjennomgikk generell kirurgi.

Risikoen for venøs tromboemboli uten profylakse er basert på flere observasjonsstudier (se tabell 7 i original CHEST-publikasjon).

Det antas en lik fordelig av tromboemboliske hendelser ante- og postpartum, basert pa? data fra observasjonsstudier.

Utgangsrisiko for større blødninger antepartum er basert på en systematisk oversikt av Greer IA et al. Blood 2005.

Stor usikkerhet foreligger rundt utgangsrisiko for venøs tromboemboli hos gravide med antitrombinmangel og norske data tilsier betydelig høyere utgangsrisiko, oppmot 50% i visse norske studier.

Tilleggsreferanser: Majak P, Abilgaard U, Arvelig antitrombinmangel og graviditet- hva er effektiv tromboseprofylakse? Tidsskriftet Dnlf Nr 2, 2003;123: 144-146

Bremme K et al, A?rftlig antitrombinbrist-ovanlig, men allvarlig. Svensk Lækartidning nr 34, 2011 vol 108:1564-1568

Hellgren M, Tengborn L, Abildgaard U. Pregnancy in women with Congenital AT III deficency:experience of treatment with heparin and antitrombin. Gynecol Obstet Invest. 1982;14:127-41
RCOG green guidelines 37a, Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium, 2009, Nelson-Piercy C; http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/ GTG37aReducingRiskThrombosis.pdf

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen behandling	 LMVH	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Symptomatisk tromboembolisme (ante- og postpartum)	Relativ risiko 0.44 (CI 95% 0.31 - 0.63) Basert på data fra 12.698 pasienter i 22 studier.	**30** per 1000	**13** per 1000 Forskjell: **17 færre** per 1000	**Lav** Risiko for systematiske feil og bruk av indirekte data	

		(CI 95% 21 færre - 11 færre)		
Større blødning antepartum	Relativ risiko 1.57 (CI 95% 1.32 - 1.87) Basert på data fra 12.929 pasienter i 44 studier.	**3** per 1000 **4** per 1000 Forskjell: **1 flere** per 1000 (CI 95% 1 flere - 3 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og bruk av indirekte data	
Større blødning postpartum	Relativ risiko 1.57 (CI 95% 1.32 - 1.87) Basert på data fra 12.929 pasienter i 44 studier.	**10** per 1000 **16** per 1000 Forskjell: **6 flere** per 1000 (CI 95% 3 flere - 9 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og bruk av indirekte data	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[246] Collins et al. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. N Engl J Med. 1988;318(18):1162-1173.. Pubmed Tidsskrift

[247] Greer I et al. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. Blood. 2005;106(2):401-407.. Pubmed Tidsskrift

[249] Majak P et al. Arvelig antitrombinmangel og graviditet- hva er effektiv tromboseprofylakse? Tidsskriftet Dnlf Nr 2, 2003;123: 144-146.. Pubmed

[250] Bremme K et al. Ärftlig antitrombinbrist-ovanlig, men allvarlig. Svensk Lækartidning nr 34, 2011 vol 108:1564-1568.. Pubmed

[251] Hellgren M et al. Pregnancy in women with Congenital AT III deficency:experience of treatment with heparin and antitrombin. Gynecol Obstet Invest. 1982;14:127-41.. Pubmed

[252] RCOG Green-top guidelines 37a, Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium, 2009.. Tidsskrift

Antifosfolipidsyndrom (APLA)

Sterk Anbefaling

For kvinner med gjentatte habituelle aborter (tre eller flere spontanaborter) og som fyller laboratoriekriteriene for APLA syndrom anbefaler vi profylaktisk LMVH kominert med lavdose ASA under graviditeten.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Behandling med ASA og ufraksjonert heparin (UH) har vist 283 færre aborter pr 1000 svangerskap, uten signifikante forskjeller i intrauterin veksthemming eller pre-eklampsi.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Moderat tiltro til resultatene pga risiko for systematiske feil i 3 små randomiserte studier, sammenfattet i en meta-analyse fra ACCP AT9 retningslinjen. Studiene undersøkte effektene av ufraksjonert heparin (UH), men det antas at LMVH har like god effekt som UH og mindre bivirkninger. Dette bygger på to små pilot studier som sammenligner ASA + LMVH med ASA +UH.

Verdier og preferanser

Ingen betydelig variasjon forventet

Vi antar at alle eller nær sagt alle kvinner som opplever habituell abort og påvist APLA antas å ønske profylaktisk behandling gitt gevinstene mht habituelle aborter.

Ressursbruk og andre hensyn

Ingen vesentlige problemer med anbefalt alternativ

Profylaktisk behandling koster ca 40 kr/dag. Refunderes. For oppdaterte opplysninger henvises det til www.legemiddelverket.no.

Begrunnelse

Vår sterke anbefaling for profylaktisk LMVH hos kvinner med APLA og habituelle aborter er basert på den klare gevinsten mht risiko for nye habituelle aborter.

Problemstilling/ PICO

Populasjon:	Profylakse ved antifosfolipidsyndrom og habituelle aborter
Intervensjon:	UFH + ASA
Komparator:	ASA

Sammendrag

Bibliografi: Data fra en upublisert meta-analyse basert på tre studier: Kutteh WH. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. Am J Obstet Gynecol. 1996;174:1584-1589.
Rai R, Cohen H, Dave M, et al. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). BMJ. 1997;314:253-257.

Goel N, Tuli A, Choudhry R. The role of aspirin versus aspirin and heparin in cases of recurrent abortions with raised anticardiolipin antibodies. Med Sci Monit. 2006(3):CR132-CR136.

Risiko for alle utfall med ASA: Risikoestimatet er basert på den upubliserte meta-analysen.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** ASA	 UFH + ASA	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Abort (under graviditet)	Relativ risiko 0.44 (CI 95% 0.33 - 0.66) Basert på data fra 212 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid ikke rapportert	**500** per 1000	**217** per 1000 Forskjell: **283 færre** per 1000 (CI 95% 353 færre - 172 færre)	**Moderat** Risiko for systematiske feil	
IUGR (under graviditet)	Relativ risiko 1.71 (CI 95% 0.48 - 6.17) Basert på data fra 134 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid ikke rapportert	**56** per 1000	**95** per 1000 Forskjell: **39 flere** per 1000 (CI 95% 29 færre - 287 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og upresise estimater	
Preeklampsi (under graviditet)	Relativ risiko 0.43 (CI 95% 0.09 - 2.08) Basert på data fra 134 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid ikke rapportert	**74** per 1000	**44** per 1000 Forskjell: **30 færre** per 1000 (CI 95% 67 færre - 89 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og upresise estimater	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen					

Referanser

[253] Kutteh WH. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. Am J Obstet Gynecol. 1996;174:1584-1589.. Pubmed

[254] Rai R et al. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). BMJ. 1997;314:253-257.. Pubmed Tidsskrift

[255] Goel N et al. The role of aspirin versus aspirin and heparin in cases of recurrent abortions with raised anticardiolipin antibodies. Med Sci Monit. 2006(3):CR132-CR136.. Pubmed

Keisersnitt: Lav risiko

Sterk Anbefaling

Kvinner som ikke har tilleggsrisiko for trombose frarådes tromboseprofylakse og anbefales kun tidlig mobilisering.

Praktisk Info

Risikofaktorer for venøs trombose som gir en risiko på > 3%:

Sterke risikofaktorer (OR>6): Tilstedeværelse av minst 1 faktor kvalifiserer for sterk anbefaling

- Immobilitet (strengt sengeleie >1 uke før sectio)

- Postpartum blødning >1000 ml i kombinasjon med kirurgi (reoperasjon)

- Tidligere VT

- Preeklampsi med vekstretardert barn - Trombofili

- Antitrombinmangel

- Faktor V Leiden (hetero eller homozygot)

- Protrombin genmutasjon (hetero eller homozygot)

- Medisinske tilstander: SLE, hjertesykdom, sikkelcelleanemi, blodtransfusjon, postpartum infeksjon

Svake risikofaktorer: Tilstedeværelse 1 faktor kvalifiserer for svak anbefaling, tilstedeværelse av to faktorer kvalifiserer for sterk anbefaling.

- BMI> 30kg/m2

- Tvillinger/trillinger

- Postpartum blødning >1000 ml

- Røyking >10 sig/d

- Vekstretardasjon (< 25 percentil)

- Trombofili

- Protein S mangel, Protein C mangel

- Preeklampsi

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Risiko for venøs trombose etter keisersnitt hos lavrisiko pasienter (se tabell) er estimert til 5/1000 uten profylakse. Med profylakse vil 3/1000 færre få trombose. Risiko for blødning er 2 % uten profylakse og 11/1000 flere blødninger med profylakse.

Kvalitet på dokumentasjonen Moderat

Moderat tiltro til resultatene pga indirekte dokumentasjon fra en meta-analyse av randomiserte studier på LMVH/UFH vs placebo ved kirurgi. Det finnes ikke store randomiserte studier på profylakse hos keisersnitt-pasienter.

Verdier og preferanser Ingen betydelig variasjon forventet

Den absolutte reduksjon i trombose er så liten for den enkelte pasient at de færreste pasienter antas å ønske denne behandlingen. I tillegg kommer økt blødningsrisiko ved behandling med LMVH.

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Vår sterke anbefaling mot bruk av LMVH blant kvinner som gjennomgår keisersnitt uten økt tromboserisiko er basert på vår vurdering at ulempene er betydelig større enn fordelene, gjennom økt risiko for blødninger, behov for selv-injeksjoner med LMVH og manglende klinisk viktig effekt på forebygging av tromboser. Vi tror derfor det store flertallet kvinner ikke ville valgt å bruke LMVH om de var godt informert om konsekvensene. I Norge har vi i mange år hatt retningslinjer som anbefaler profylakse til alle etter keisersnitt og denne endringen kan derfor bli noe tung å gjennomføre.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboseprofylakse ved keisersnitt hos gravide med lav risiko
Intervensjon: LMVH
Komparator: Ingen behandling

Sammendrag

Bibliografi: Collins et al. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. N Engl J Med. 1988;318(18):1162-1173.

Blondon MB, Perrier A, Nendaz M, et al. Thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin after cesarean delivery. Thromb Haemost. 2010;103(1):129-137.

Risiko for systematiske feil: Flere av de inkluderte studiene var ikke blindet og allokering av behandling var ikke tilstrekkelig beskrevet.

Bruk av indirekte data: Da det er noe begrenset med studier på gravide er det for denne anbefalingen lagt til grunn en systematisk oversikt over pasienter som gjennomgikk generell kirurgi.

Risikoen for for venøs tromboemboli uten profylakse er basert på studier som angir risikofaktorer for venøs tromboemboli etter keisersnitt (se tabell S-10 og S-11 i den originale CHEST-publikasjonen).

For større blødninger er risikoen uten profylakse basert på en analyse av Blondon et al.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen behandling	 LMVH	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt**	**Konklusjon**

			(kvalitet på dokumentasjonen)	
Symptomatisk tromboembolisme	Relativ risiko 0.44 (CI 95% 0.31 - 0.63) Basert på data fra 12.698 pasienter i 22 studier.	**5** per 1000 **2** per 1000 Forskjell: **3 færre** per 1000 (CI 95% 3 færre - 1 færre)	**Lav** Risiko for systematiske feil og bruk av indirekte data	
Større blødning postpartum	Relativ risiko 1.57 (CI 95% 1.32 - 1.87) Basert på data fra 12.929 pasienter i 44 studier.	**20** per 1000 **31** per 1000 Forskjell: **11 flere** per 1000 (CI 95% 6 flere - 17 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og bruk av indirekte data	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[246] Collins et al. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. N Engl J Med. 1988;318(18):1162-1173.. Pubmed Tidsskrift

[256] Blondon MB et al. Thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin after cesarean delivery. Thromb Haemost. 2010;103(1):129-137.. Pubmed Tidsskrift

Keisersnitt: Moderat til høy risiko

Svak Anbefaling

For kvinner som har økt risiko for venøs trombose etter keisersnitt pga minst én risikofaktor (se praktisk informasjon) foreslår vi tromboseprofylakse (LMVH) under hele sykehusoppholdet. De kvinnene som har kontraindikasjon mot LMVH foreslås kompresjonsstrømper.

Praktisk Info

Risikofaktorer for venøs trombose:

Sterke risikofaktorer (OR>6): Tilstedeværelse av minst 1 faktor tilsvarer risiko på 3%

- Immobilitet (strengt sengeleie >1 uke før sectio)

- Postpartum blødning >1000 ml i kombinasjon med kirurgi (reoperasjon)

- Tidligere VT

- Preeklampsi med vekstretardert barn - Trombofili

- Antitrombinmangel

- Faktor V Leiden (hetero eller homozygot)

- Protrombin genmutasjon (hetero eller homozygot)

- Medisinske tilstander: SLE, hjertesykdom, sikkelcelleanemi, blodtransfusjon, postpartum infeksjon

Svake risikofaktorer: Tilstedeværelse 1 faktor tilsvarer risiko på 1,5%, to faktorer tilsvarer risiko på 3%

- BMI> 30kg/m2

- Tvillinger/trillinger

- Postpartum blødning >1000 ml

- Røyking >10 sig/d

- Vekstretardasjon (< 25 percentil)

- Trombofili

- Protein S mangel, Protein C mangel

- Preeklampsi

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Risiko for venøs trombose etter keisersnitt hos pasienter med høy risiko estimeres til 30/1000 uten tromboseprofylakse. Med profylakse med lavmolekylært heparin (LMVH) vil 17 færre få trombose. Tilsvarende tall for pasienter med moderat risiko er 15/1000 uten profylakse, med 8 færre tilfeller av trombose forventet med LMVH. Risiko for blødning er 20/1000 uten profylakse og 11 flere blødninger med profylakse (LMVH). Ved bruk av kompresjonsstrømper i stedet for LMVH vil man få 24 flere tromboser pr 1000 kvinner og 7 færre blødninger pr 1000 kvinner. Kompresjons-strømper foreslås bare ved svært stor blødningsrisiko.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Lav tiltro til resultatene pga indirekte dokumentasjon og risiko for systematiske feil, basert på en meta-analyse av randomiserte studier på LMVH/UFH og placebo i kirurgi. Det finnes ikke store randomiserte studier på profylakse ved keisersnitt.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Den absolutte reduksjon i tromboserisiko er relativt stor for den enkelte pasient, veid opp mot risikoen for større blødninger. Vi antar derfor de fleste pasienter vil ønske denne behandlingen. Preferansestudier er ikke utført.

Ressursbruk og andre hensyn

Ingen vesentlige problemer med anbefalt alternativ

Sykehuset dekker kostnadene.

Begrunnelse

I Norge har vi i mange år hatt retningslinjer som anbefaler profylakse til alle etter keisersnitt og endring med differensiering i høy og lavrisiko kan derfor bli noe tung å gjennomføre. Vår svake anbefaling for tromboseprofylakse hos pasienter med økt risiko er basert på vår vurdering av at gevinsten med profylakse overstiger ulempene (risiko for blødning og behov for selv-injeksjoner), med lav kvalitet på dokumentasjonen.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboseprofylakse ved keisersnitt hos gravide med høy risiko
Intervensjon: LMVH
Komparator: Ingen behandling

Sammendrag

Bibliografi: Collins et al. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. N Engl J Med. 1988;318(18):1162-1173.

Blondon MB, Perrier A, Nendaz M, et al. Thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin after cesarean delivery. Thromb Haemost. 2010;103(1):129-137.

Risiko for systematiske feil: Flere av de inkluderte studiene var ikke blindet og allokering av behandling var ikke tilstrekkelig beskrevet.

Bruk av indirekte data: Da det er noe begrenset med studier på gravide er det for denne anbefalingen lagt til grunn en systematisk oversikt over pasienter som gjennomgikk generell kirurgi.

Risikoen for for venøs tromboemboli uten profylakse er basert på studier som angir risikofaktorer for venøs tromboemboli etter keisersnitt (se tabell S-10 og S-11 i den originale CHEST-publikasjonen).

For større blødninger er risikoen uten profylakse basert på en analyse av Blondon et al.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen behandling LMVH	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Symptomatisk tromboembolisme	Relativ risiko 0.44 (CI 95% 0.31 - 0.63) Basert på data fra 12.698 pasienter i 22 studier.	**30** per 1000 **13** per 1000 Forskjell: **17 færre** per 1000 (CI 95% 21 færre - 11 færre)	**Lav** Risiko for systematiske feil og bruk av indirekte data	
Større blødning postpartum	Relativ risiko 1.57 (CI 95% 1.32 - 1.87) Basert på data fra 12.929 pasienter i 44 studier.	**20** per 1000 **31** per 1000 Forskjell: **11 flere** per 1000 (CI 95% 6 flere - 17 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og bruk av indirekte data	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[246] Collins et al. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. N Engl J Med. 1988;318(18):1162-1173.. Pubmed Tidsskrift

[256] Blondon MB et al. Thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin after cesarean delivery. Thromb Haemost. 2010;103(1):129-137.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboseprofylakse ved keisersnitt hos gravide med moderat risiko
Intervensjon: LMVH
Komparator: Ingen behandling

Sammendrag

Bibliografi: Collins et al. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. N Engl J Med. 1988;318(18):1162-1173.

Blondon MB, Perrier A, Nendaz M, et al. Thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin after cesarean delivery. Thromb Haemost. 2010;103(1):129-137.

Risiko for systematiske feil: Flere av de inkluderte studiene var ikke blindet og allokering av behandling var ikke tilstrekkelig beskrevet.

Bruk av indirekte data: Da det er noe begrenset med studier på gravide er det for denne anbefalingen lagt til grunn en systematisk oversikt over pasienter som gjennomgikk generell kirurgi.

Risikoen for for venøs tromboemboli uten profylakse er basert på studier som angir risikofaktorer for venøs tromboemboli etter keisersnitt (se tabell S-10 og S-11 i den originale CHEST-publikasjonen).

For større blødninger er risikoen uten profylakse basert på en analyse av Blondon et al.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen behandling	 LMVH	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Symptomatisk tromboembolisme	Relativ risiko 0.44 (CI 95% 0.31 - 0.63) Basert på data fra	**15**	**7**	**Lav**	

	12.698 pasienter i 22 studier.	per 1000 per 1000 Forskjell: **8 færre** per 1000 (CI 95% 10 færre - 6 færre)	Risiko for systematiske feil og bruk av indirekte data	
Større blødning postpartum	Relativ risiko 1.57 (CI 95% 1.32 - 1.87) Basert på data fra 12.929 pasienter i 44 studier.	**20** per 1000 **31** per 1000 Forskjell: **11 flere** per 1000 (CI 95% 6 flere - 17 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og bruk av indirekte data	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[246] Collins et al. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. N Engl J Med. 1988;318(18):1162-1173.. Pubmed Tidsskrift

[256] Blondon MB et al. Thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin after cesarean delivery. Thromb Haemost. 2010;103(1):129-137.. Pubmed Tidsskrift

Keisersnitt: Svært høy risiko

Svak Anbefaling

For kvinner som har svært høy risiko for venøs trombose pga multiple, sterke risikofaktorer (se praktisk informasjon) foreslår vi tromboseprofylakse (LMVH) i kombinasjon med kompresjonsstrømper under hele sykehusoppholdet.

Praktisk Info

Risikofaktorer for venøs trombose:

Sterke risikofaktorer (OR>6): Tilstedeværelse av minst 1 faktor tilsvarer risiko på 3%, flere faktorer gir høyere risiko.

- Immobilitet (strengt sengeleie >1 uke før sectio)

- Postpartum blødning >1000 ml i kombinasjon med kirurgi (reoperasjon)

- Tidligere VT

- Preeklampsi med vekstretardert barn - Trombofili

- Antitrombinmangel

- Faktor V Leiden (hetero eller homozygot)

- Protrombin genmutasjon (hetero eller homozygot)

- Medisinske tilstander: SLE, hjertesykdom, sikkelcelleanemi, blodtransfusjon, postpartum infeksjon

Svake risikofaktorer: Tilstedeværelse 1 faktor tilsvarer risiko på 1,5%, to faktorer tilsvarer risiko på 3%

- BMI> 30kg/m2

- Tvillinger/trillinger

- Postpartum blødning >1000 ml

- Røyking >10 sig/d

- Vekstretardasjon (< 25 percentil)

- Trombofili

- Protein S mangel, Protein C mangel

- Preeklampsi

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Risiko for venøs trombose etter keisersnitt hos pasienter med multiple sterke risikofaktorer er estimert til 40/1000 uten profylakse. Med LMVH vil 22 færre få trombose. Risiko for blødning er 20/1000 uten profylakse og 11 flere blødninger med profylakse.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Lav tiltro til resultatene pga indirekte dokumentasjon og risiko for systematiske feil, basert på en meta-analyse av randomiserte studier på LMVH/UFH og placebo i kirurgi, og manglende dokumentasjon for kombinasjonen LMVH og kompresjonsstrømper etter keisersnitt. Det finnes ikke store randomiserte studier på keisersnittpasienter.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Den absolutte reduksjon i trombose er relativt stor for den enkelte pasient og de fleste pasienter antas å ønske både LMVH og komperesjonsstrømper. Preferansestudier er ikke utført.

Ressursbruk og andre hensyn

Ingen vesentlige problemer med anbefalt alternativ

Sykehuset dekker kostnadene.

Begrunnelse

I Norge har vi i mange år hatt retningslinjer som anbefaler profylakse til alle etter keisersnitt og endring med differensiering i høy og lavrisiko kan derfor bli noe utfordrende å gjennomføre. Gevinsten med profylakse overstiger risiko for blødning. Tilleggseffekten av kompresjonsstrømper antas å være god.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Tromboseprofylakse ved keisersnitt hos gravide med svært høy risiko
Intervensjon: LMVH
Komparator: Ingen behandling

Sammendrag

Bibliografi: Collins et al. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. N Engl J Med. 1988;318(18):1162-1173.

Blondon MB, Perrier A, Nendaz M, et al. Thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin after cesarean delivery. Thromb Haemost. 2010;103(1):129-137.

Risiko for systematiske feil: Flere av de inkluderte studiene var ikke blindet og allokering av behandling var ikke tilstrekkelig beskrevet.

Bruk av indirekte data: Da det er noe begrenset med studier på gravide er det for denne anbefalingen lagt til grunn en systematisk oversikt over pasienter som gjennomgikk generell kirurgi.

Risikoen for for venøs tromboemboli uten profylakse er basert på studier som angir risikofaktorer for venøs tromboemboli etter keisersnitt (se tabell S-10 og S-11 i den originale CHEST-publikasjonen).

For større blødninger er risikoen uten profylakse basert på en analyse av Blondon et al.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen behandling	LMVH	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Symptomatisk tromboembolisme	Relativ risiko 0.44 (CI 95% 0.31 - 0.63) Basert på data fra 12.698 pasienter i 22 studier.	**40** per 1000	**18** per 1000 Forskjell: **22 færre** per 1000 (CI 95% 28 færre - 15 færre)	**Lav** Risiko for systematiske feil og bruk av indirekte data	
Større blødning postpartum	Relativ risiko 1.57 (CI 95% 1.32 - 1.87) Basert på data fra 12.929 pasienter i 44 studier.	**20** per 1000	**31** per 1000 Forskjell: **11 flere** per 1000 (CI 95% 6 flere - 17 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og bruk av indirekte data	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen					

Referanser

[246] Collins et al. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. N Engl J Med. 1988;318(18):1162-1173.. Pubmed Tidsskrift

[256] Blondon MB et al. Thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin after cesarean delivery. Thromb Haemost. 2010;103(1):129-137.. Pubmed Tidsskrift

Keisersnitt: Vedvarende svært høy risiko

Svak Anbefaling

For kvinner som har svært høy risiko for venøs trombose og hvor risikoen vedvarer foreslår vi forlenget tromboseprofylakse med LMVH inntil 6 uker postpartum.

Praktisk Info

Risikofaktorer for venøs trombose ved keisersnitt:

Sterke risikofaktorer (OR>6): Tilstedeværelse av minst 1 faktor tilsvarer risiko på 3%, flere faktorer gir høyere risiko.

- Immobilitet (strengt sengeleie >1 uke før sectio)

- Postpartum blødning >1000 ml i kombinasjon med kirurgi (reoperasjon)

- Tidligere VT

- Preeklampsi med vekstretardert barn - Trombofili

- Antitrombinmangel

- Faktor V Leiden (hetero eller homozygot)

- Protrombin genmutasjon (hetero eller homozygot)

- Medisinske tilstander: SLE, hjertesykdom, sikkelcelleanemi, blodtransfusjon, postpartum infeksjon

Svake risikofaktorer: Tilstedeværelse 1 faktor tilsvarer risiko på 1,5%, to faktorer tilsvarer risiko på 3%

- BMI> 30kg/m2

- Tvillinger/trillinger

- Postpartum blødning >1000 ml

- Røyking >10 sig/d

- Vekstretardasjon (< 25 percentil)

- Trombofili

- Protein S mangel, Protein C mangel

- Preeklampsi

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Risiko for venøs trombose etter keisersnitt hos pasienter med minst to sterke risikofaktorer er estimert til minst 40/1000 uten profylakse. Med utgangsrisiko på 40/1000 uten profylakse vil 22 færre få trombose med profylakse. Risiko for blødning er 20/1000 uten profylakse og 11 flere blødninger med profylakse. Studier på forlenget profylakse etter keisersnitt mangler, men ved å bruke studier fra generell kirurgi antas forlenget profylakse å være hensiktsmessig for denne pasientgruppen.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Lav tiltro til resultatene pga indirekte dokumentasjon og risiko for systematiske feil, basert på en meta-analyse av randomiserte studier på LMVH/UFH og placebo i kirurgi, og manglende dokumentasjon for effekten av forlenget profylakse med LMVH i hele postpartum perioden. Det finnes ikke store randomiserte studier på keisersnittpasienter.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Den absolutte reduksjon i trombose er relativt stor for den enkelte pasient og de fleste pasienter antas å ønske forlenget behandling. Preferansestudier er ikke utført.

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Vår svake anbefaling for forlenget bruk av LMVH i hele postpartum perioden for kvinner med vedvarende høy risiko for venøs trombose etter keisersnitt er basert på den antatte gevinsten av tromboseprofylakse veid opp mot ulempene (blødningsrisiko, selv-injeksjoner), med lav kvalitet på dokumentasjonen.

Problemstilling/ PICO

Populasjon:	Tromboseprofylakse ved keisersnitt hos gravide med svært høy risiko
Intervensjon:	LMVH
Komparator:	Ingen behandling

Sammendrag

Bibliografi: Collins et al. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. N Engl J Med. 1988;318(18):1162-1173.

Blondon MB, Perrier A, Nendaz M, et al. Thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin after cesarean delivery. Thromb Haemost. 2010;103(1):129-137.

Risiko for systematiske feil: Flere av de inkluderte studiene var ikke blindet og allokering av behandling var ikke tilstrekkelig beskrevet.

Bruk av indirekte data: Da det er noe begrenset med studier på gravide er det for denne anbefalingen lagt til grunn en systematisk oversikt over pasienter som gjennomgikk generell kirurgi.

Risikoen for for venøs tromboemboli uten profylakse er basert på studier som angir risikofaktorer for venøs tromboemboli etter keisersnitt (se tabell S-10 og S-11 i den originale CHEST-publikasjonen).

For større blødninger er risikoen uten profylakse basert på en analyse av Blondon et al.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen behandling — LMVH	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Symptomatisk tromboembolisme	Relativ risiko 0.44 (CI 95% 0.31 - 0.63) Basert på data fra 12.698 pasienter i 22 studier.	**40** per 1000 — **18** per 1000 Forskjell: **22 færre** per 1000 (CI 95% 28 færre - 15 færre)	**Lav** Risiko for systematiske feil og bruk av indirekte data	
Større blødning postpartum	Relativ risiko 1.57 (CI 95% 1.32 - 1.87) Basert på data fra 12.929 pasienter i 44 studier.	**20** per 1000 — **31** per 1000 Forskjell: **11 flere** per 1000 (CI 95% 6 flere - 17 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og bruk av indirekte data	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[246] Collins et al. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. N Engl J Med. 1988;318(18):1162-1173.. Pubmed Tidsskrift

[256] Blondon MB et al. Thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin after cesarean delivery. Thromb Haemost. 2010;103(1):129-137.. Pubmed Tidsskrift

13.5 - Medikamentbruk under amming

Warfarin

Sterk Anbefaling

Kvinner som bruker warfarin anbefales å fortsette med warfarin i amme-perioden

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Mor får god antikoagulasjon og warfarin er ikke detektert i brystmelk. Det er heller ikke publisert blødninger hos barn som ammes av mødre på warfarin. Warafarin er polart, ikke lipofilt og har sterk proteinbinding og det er således lite sannsynlig at det utskilles i brystmelk.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

På tross av få og små publiserte studier viser ingen av studiene overgang av warfarin i brystmelk, ei heller blødning hos barnet. Studiene er gamle (1977 og 83), men det har ikke vært publisert alvorlige bivirkninger ved amming og warfarin siden. Vi har derfor høy tillit til effektestimatene.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Så lenge behandlingen er trygg for barnet og gir redusert risiko for trombose hos mor, regner vi med at pasientene ønsker å amme på warfarin-behandling. Dette gjelder spesielt kvinner som står på langtids-behandling. De kvinner som trenger kortere behandling (6-12 uker postpartum) antas å ønske å LMVH i stedet da de allerede har lært seg injeksjonsteknikk og vil slippe monitorering ved warfarin. Preferansestudier ikke publisert.

Ressursbruk og andre hensyn

Ingen vesentlige problemer med anbefalt alternativ

Warfarin er rimelig og refunderes.

Begrunnelse

Norske kvinner er blant de som ammer mest. Det er viktig at kvinner som bruker antikoagulasjon får god informasjon slik at de opprettholder ammingen. Kvinner som bruker warfarin har relativt høy risiko for residiv av venøs trombose og det er viktig at de kontinuerer antikoagulasjon.

Lavmolekylvekt heparin (LMVH)

Sterk Anbefaling

Kvinner som bruker lavmolekylvekt heparin (LMVH) anbefales å fortsette med LMVH i amme-perioden.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Mor får god antikoagulasjon. En studie har funnet små mengder LMVH i brystmelk hos 11 av 15 kvinner. Den perorale biotilgjengeligheten av LMVH er svært lav og man forventer ingen klinisk effekt av LMVH hos det ammede barnet. Det er ikke publisert skader eller blødninger hos barn av ammende mødre på LMVH.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Pga få og små studier, samt påvist Anti Xa-aktivitet i melken har vi moderat tiltro til effektestimatene.

Verdier og preferanser

Ingen betydelig variasjon forventet

Så lenge behandlingen synes trygg for barnet og gir redusert risiko for trombose hos mor, regner vi med at pasientene ønsker å amme på LMVH. Preferansestudier er ikke publisert, men en internasjonal studie forventes publisert innen 2 år.

Ressursbruk og andre hensyn

Ingen vesentlige problemer med anbefalt alternativ

LMVH er relativt kostbart (behandling ca kr 90/dag, profylakse ca 40 kr/dag), men refunderes. For oppdaterte opplysninger henvises det til www.legemiddelverket.no.

Begrunnelse

Norske kvinner er blant de som ammer mest. Det er viktig at kvinner som bruker antikoagulasjon får god informasjon slik at de opprettholder ammingen. Kvinner som bruker lavmolekylvekt heparin har relativt høy risiko for residiv og det er viktig at de kontinuerer antikoagulasjon.

Fondaparinuks

Svak Anbefaling

Vi foreslår alternativ antikoagulasjon framfor fondaparinuks (Arixtra) i amme-perioden.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Det er publisert overgang av fondaparinuks i melk hos ammende rotter. Det er ingen studier publisert på amming hos mennesker og effekten på det ammende barnet er derfor ukjent. Preparatet, som er et negativt ladet oligosakkarid forventes å passere den intestinale barrieren i svært små mengder. Produsenten anbefaler imidlertid forsiktighet ved bruk til ammende kvinner.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Lav tillit til effektestimatene, i mangel av studier hos ammende kvinner og eksisterende dokumentasjon basert på dyreforsøk.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Ammende kvinner er svært opptatt av sikkerheten til sine barn og vil således antakelig følge anbefalingen. Fondaparinuks brukes bare ved allergiske reaksjoner på LMVH og alternativet vil da være warfarin. Noen kvinner vil muligens likevel velge fondaparinuks da de ikke ønsker den ekstra belastningen med monitorering ved warfarin.

Ressursbruk og andre hensyn

Ingen vesentlige problemer med anbefalt alternativ

Individuell refusjon ved søknad til HELFO.no.

Begrunnelse

Amming er sterkt anbefalt av myndighetene og det er derfor viktig at disse kvinnene får god informasjon om behandlingsalternativer dersom de ikke kan bruke lavmolekylvekt heparin. Alternativene vil da være warfarin med mulighet for fondaparinux hvis det er uttalt ønske om det.

Dabigatran, apixaban, rivaroksaban

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler alternativ antikoagulasjon framfor peroral trombinhemmer og faktor Xa hemmer i amme-perioden.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Det finnes ingen publiserte data. Ammende kvinner er ekskludert fra de studier som er publisert. Produktbeskrivelse for rivaroksaban angir overgang av medikamentet til morsmelk. Produsenten av rivaroksaban og dabigatran fraråder bruk ved amming.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Liten tillit til effektestimatet pga fravær av studier hos ammende kvinner.

Verdier og preferanser

Ingen betydelig variasjon forventet

Ammende kvinner er svært opptatt av sikkerheten til sine barn og vil således antakelig følge anbefalingen.

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Amming er sterkt anbefalt og det er derfor viktig at disse kvinnene får god informasjon og klare anbefalinger som i dette tilfellet vil være warfarin eller LMVH så lenge de ammer. Det vil sannsynligvis studier på amming etterhvert, men inntil man får mer dokumentasjon frarådes kombinasjon amming og orale trombin eller faktor Xa hemmere.

ASA

Svak Anbefaling

For kvinner som bruker lavdose acetylsalisylsyre (ASA) på vaskulær indikasjon foreslår vi å kontinuere ASA i amme-perioden.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

ASA i lav dose (< 100 mg/d) synes ikke å ha negativ effekt på barnet på tross av at små mengder salisylsyre kan detekteres i brystmelk. Studier med lavdose ASA i slutten av svangerskapet har ikke vist redusert effekt av barnets blodplater og det er således svært liten sannsynlighet for at dette skal kunne oppstå ved amming.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Liten tillit til effektestimatet pga få og små studier.

Verdier og preferanser

Ingen betydelig variasjon forventet

Ammende kvinner er svært opptatt av sikkerheten til sine barn og vil antakelig følge anbefalingen om de blir godt informert om at ASA er trygt å bruke i amme-perioden.

Ressursbruk og andre hensyn

Ingen vesentlige problemer med anbefalt alternativ

Billig.

Begrunnelse

Vår svake anbefaling for at ammende kvinner som bruker ASA (med god indikasjon) bør fortsette med ASA i ammeperioden er basert på den forventede effekten for mor mht vaskulær sykdom og fravær av påvisbare bivirkninger for barnet, med lav kvalitet på dokumentasjonen.

13.6 - Habituell abort og svangerskapskomplikasjoner

Habituell abort og screening

Sterk Anbefaling

Kvinner med gjentatte habituelle aborter (tre eller flere påfølgende aborter første trimester) anbefales screening kun for antifosfolipidantistoff (APLA).

Praktisk Info

Det er økt risiko for habituell abort og senabort ved APLA-syndrom. Assosiasjonen er sterkest ved positiv lupus antikoagulant, men sees også ved moderat til høye titer for IgG og IgM antikardiolipin antistoff . Assosiasjonen er noe mer uklar for anti-b2 –glykoprotein I antistoff. Pasienten skal teste positiv ved minst to prøver med minimum 12 ukers mellomrom.

APLA syndrom synes å gi en x 5 økt risiko for habituell abort.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Det er økt risiko for habituell abort og senabort ved APLA-syndrom. Assosiasjonen er sterkest ved positiv lupus antikoagulant, men sees også ved moderat til høye titer for IgG og IgM antikardiolipin antistoff. Assosiasjonen er noe mer uklar for anti-beta2–glykoprotein I antistoff. Pasienten skal teste positiv ved minst to prøver med minimum 12 ukers mellomrom. APLA syndrom synes å gi en x 5 økt risiko for habituell abort.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Moderat tiltro til resultatene pga relativt få og små studier. Studiene er imidlertid konsistente.

Verdier og preferanser

Ingen betydelig variasjon forventet

Kvinner som opplever habituelle aborter har efaringsmessig et sterkt behov for å finne årsaker til abortene, og påvisning av APLA åpner for effektiv behandling.

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Vår sterke anbefaling for å screene kvinner med gjentatte habituelle aborter for APLA er basert på pga mulighet for effektiv behandling (se egen anbefaling under).

Svangerskapskomplikasjoner og screening

Svak Anbefaling

For kvinner med svangerskapskomplikasjoner (habituell abort, IUFD, vekstretardasjon, preeklampsi eller placentaløsning) foreslår vi å ikke screene for arvelig trombofili (protein S- og C-mangel, heterozygot faktor V Leiden eller heterozygot protrombinmutasjon).

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

IUFD og preeklampsi synes å være assosiert med arvelig trombofili, mens assosiasjon er mer usikker for vekstretardasjon og placentaløsning. Assosiasjonene er svake og behandling har usikker effekt og det er derfor usikkert hvorvidt screening for arvelige trombofilier er i kvinnens interesse.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Svak tiltro til resultatene pga få og små studier og stort sett kasus-kontroll.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Kvinner som opplever alvorlige komplikasjoner i svangerskapet ønsker å finne årsak til hendelsen og helst få behandling hvis mulig. I disse tilfellene vil trombofili kanskje være en medvirkende årsak, men behandling med profylakse har ikke vist sikker effekt. Med bakgrunn i svak anbefaling bør man diskutere med den enkelte pasient hva de ønsker, da kunnskapsgrunnlaget er svakt.

Ressursbruk og andre hensyn

Vesentlige problemer, eller potensielle problemer, men ikke undersøkt

Trombofiliscreening er relativt kostbart, men dekkes av det offentlige.

Begrunnelse

Høy prevalens av faktor V Leiden i Norge vil gi mange positive svar og mye diskusjon og usikkerhet rundt spørsmål om profylaktisk behandling. Profylakse har ikke vist positiv effekt hos kvinner med svangerskapskomplikasjoner og trombofili og vi fraråder derfor screening.

Gjentatte spontanaborter hos kvinner uten trombofili eller APLA

Sterk Anbefaling

For kvinner med to eller flere spontanaborter som ikke har trombofili eller APLA fraråder vi bruk av tromboseprofylakse.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Forekomst av spontanaborter i denne gruppen antas å være 300 /1000 svangerskap. Studier har ikke vist reduksjon i antall spontanaborter ved bruk av ASA og/eller LMVH

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Moderat tiltro til resultatene. 2 randomiserte studier med usikre estimater pga vide konfidensintervaller (små studier).

Verdier og preferanser

Ingen betydelig variasjon forventet

Kvinnene antas å ikke ønske profylakse hvis den ikke har effekt. Spesielt ikke hvis dette innebærer daglige injeksjoner i 6-7 måneder.

Ressursbruk og andre hensyn

-

Begrunnelse

Vår sterke anbefaling mot bruk av tromboseprofylakse hos kvinner med gjentatte spontanaborter uten påvist trombofili er basert på manglende dokumentert behandlingsgevinst samt ulemper ved behandling (blødningsrisiko og langvarig selv-injeksjoner med lavmolekylvekt heparin).

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Profylakse ved habituell abort uten kjent trombofili
Intervensjon: LMWH + ASA
Komparator: Ingen behandling

Sammendrag

Bibliografi: Greer IA, Nelson-Piercy C. Low molecular weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. Blood. 2005;106:401-407.
Data fra en upublisert meta-analyse av to randomiserte studier av Kaandorp SP, Goddijn M, van der Post JAM, et al. Aspirin combined with low-molecular-weight heparin and aspirin alone in women with recurrent miscarriage. A randomized placebo-controlled trial: the ALIFE study. N Engl J Med. 2010;29:1586-1596 og Clark P, Walker ID, Langhorne P, et al. SPIN (Scottish Pregnancy Intervention) study: a multicenter, randomized controlled trial of low-molecular-weight heparin and low-dose aspirin in women with recurrent miscarriage. Blood. 2010;115:4162-4167.

Utgangsrisiko: Risikoen for abort uten profylakse er basert på data fra to randomiserte studier av Kaandorp et al.
Risikoen for blødning uten profylakser i antepartumperioden er basert på data fra Greer et al. Den relative effekten av LMWH + ASA på antall blødninger er basert på data fra Clark et al.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen behandling — LMWH + ASA	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Abort (under graviditet)	Relativ risiko 1.01 (CI 95% 0.84 - 1.38) Basert på data fra 496 pasienter i 2 studier. Oppfølgingstid 9 mnd	**300** per 1000 — **303** per 1000 Forskjell: **3 flere** per 1000 (CI 95% 48 færre - 114 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning (under graviditet)	Relativ risiko 1 (CI 95% 0.42 - 2.33) Basert på data fra 294 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 9 mnd	**15** per 1000 — **15** per 1000 Forskjell: **0 flere** per 1000 (CI 95% 9 færre - 20 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[314] Greer IA et al. Low molecular weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. Blood. 2005;106:401-407.. Pubmed Tidsskrift

[315] Kaandorp SP et al. Aspirin combined with low-molecular-weight heparin and aspirin alone in women with recurrent miscarriage. A randomized placebo-controlled trial: the ALIFE study. N Engl J Med. 2010;29:1586-1596 . Pubmed Tidsskrift

[316] Clark P et al. SPIN (Scottish Pregnancy Intervention) study: a multicenter, randomized controlled trial of low-molecular-weight heparin and low-dose aspirin in women with recurrent miscarriage. Blood. 2010;115:4162-4167. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Profylakse ved habituell abort uten kjent trombofili
Intervensjon: ASA
Komparator: Ingen behandling

Sammendrag

Bibliografi: Kaandorp SP, Marie?tte Goddijn M, van der Post JAM et al. Aspirin combined with low-molecular-weight heparin and aspirin alone in women with recurrent miscarriage. A randomized placebo-controlled trial: the ALIFE study. New Engl J Med. 2010;29;362:1586-1596.
Clark P, Walker ID, Langhorne P, et al. SPIN (Scottish Pregnancy Intervention) study: a multicenter, randomized controlled trial of low-molecular-weight heparin and low-dose aspirin in women with recurrent miscarriage. Blood. 2010;115:4162-4167.
Greer IA, Nelson-Piercy C. Low molecular weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. Blood. 2005;106:401-407.

Utgangsrisiko: Risikoen for abort uten behandling er basert på studiedata i randomiserte studier av Kaandorp og Clark. Risikoen for blødning antepartum er basert på data fra en systematisk oversikt av Greer et al.
Bruk av indirekte data: Risikoestimater for blødning er basert på studier på primær prevensjon av kardiovaskulær sykdom.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen behandling	 ASA	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Abort	Relativ risiko 1.16 (CI 95% 0.8 - 1.69) Basert på data fra 202 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 9 mnd	**300** per 1000	**348** per 1000 Forskjell: **48 flere** per 1000 (CI 95% 60 færre - 207 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Større blødning (under graviditet)	Relativ risiko 1.54 (CI 95% 1.3 - 1.82) Basert på data fra 95 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 3.8-10 år	**15** per 1000 **23** per 1000 Forskjell: **8 flere** per 1000 (CI 95% 5 flere - 12 flere)	**Moderat** Indirekte data	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[314] Greer IA et al. Low molecular weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. Blood. 2005;106:401-407.. Pubmed Tidsskrift

[315] Kaandorp SP et al. Aspirin combined with low-molecular-weight heparin and aspirin alone in women with recurrent miscarriage. A randomized placebo-controlled trial: the ALIFE study. N Engl J Med. 2010;29:1586-1596 . Pubmed Tidsskrift

[316] Clark P et al. SPIN (Scottish Pregnancy Intervention) study: a multicenter, randomized controlled trial of low-molecular-weight heparin and low-dose aspirin in women with recurrent miscarriage. Blood. 2010;115:4162-4167. Pubmed Tidsskrift

Antifosfolipidsyndrom

Sterk Anbefaling

For kvinner med gjentatte habituelle aborter (tre eller flere spontanaborter) og som fyller laboratoriekriteriene for APLA-syndrom anbefaler vi profylaktisk lavmolekylvekt heparin (LMVH) kombinert med lavdose ASA (se avsnitt 14.9 om trombofili).

Praktisk Info

Det er økt risiko for habituell abort og senabort ved APLA-syndrom. Assosiasjonen er sterkest ved positiv lupus antikoagulant, men sees også ved moderat til høye titer for IgG og IgM antikardiolipin antistoff . Assosiasjonen er noe mer uklar for anti-b2 –glykoprotein I antistoff. Pasienten skal teste positiv ved minst to prøver med minimum 12 ukers mellomrom.

APLA syndrom synes å gi en x 5 økt risiko for habituell abort.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Behandling med ASA og ufraksjonert heparin (UH) har vist 283 færre aborter pr 1000 svangerskap, uten signifikante forskjeller i intrauterin veksthemming eller pre-eklampsi.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Moderat tiltro til resultatene pga risiko for systematiske feil i 3 små randomiserte studier, sammenfattet i en meta-analyse fra ACCP AT9 retningslinjen. Studiene undersøkte effektene av ufraksjonert heparin (UH), men det antas at LMVH har like god effekt som UH og mindre bivirkninger. Dette bygger på to små pilot studier som sammenligner ASA + LMVH med ASA +UH.

Verdier og preferanser

Ingen betydelig variasjon forventet

Vi antar at alle eller nær sagt alle kvinner som opplever habituell abort og påvist APLA antas å ønske profylaktisk behandling gitt gevinstene mht habituelle aborter.

Ressursbruk og andre hensyn

Ingen vesentlige problemer med anbefalt alternativ

Profylaktisk behandling koster ca 40 kr/dag. Refunderes. For oppdaterte opplysninger henvises det til www.legemiddelverket.no.

Begrunnelse

Vår sterke anbefaling for profylaktisk LMVH hos kvinner med APLA og habituelle aborter er basert på den klare gevinsten mht risiko for nye habituelle aborter.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Profylakse ved antifosfolipidsyndrom og habituelle aborter
Intervensjon: UFH + ASA
Komparator: ASA

Sammendrag

Bibliografi: Data fra en upublisert meta-analyse basert på tre studier: Kutteh WH. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. Am J Obstet Gynecol. 1996;174:1584-1589.
Rai R, Cohen H, Dave M, et al. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). BMJ. 1997;314:253-257.
Goel N, Tuli A, Choudhry R. The role of aspirin versus aspirin and heparin in cases of recurrent abortions with raised anticardiolipin antibodies. Med Sci Monit. 2006(3):CR132-CR136.

Risiko for alle utfall med ASA: Risikoestimatet er basert på den upubliserte meta-analysen.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** ASA	UFH + ASA	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Abort (under graviditet)	Relativ risiko 0.44 (CI 95% 0.33 - 0.66) Basert på data fra 212 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid ikke rapportert	**500** per 1000	**217** per 1000 Forskjell: **283 færre** per 1000 (CI 95% 353 færre - 172 færre)	**Moderat** Risiko for systematiske feil	

IUGR (under graviditet)	Relativ risiko 1.71 (CI 95% 0.48 - 6.17) Basert på data fra 134 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid ikke rapportert	**56** per 1000 **95** per 1000 Forskjell: **39 flere** per 1000 (CI 95% 29 færre - 287 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og upresise estimater	
Preeklampsi (under graviditet)	Relativ risiko 0.43 (CI 95% 0.09 - 2.08) Basert på data fra 134 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid ikke rapportert	**74** per 1000 **44** per 1000 Forskjell: **30 færre** per 1000 (CI 95% 67 færre - 89 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[253] Kutteh WH. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. Am J Obstet Gynecol. 1996;174:1584-1589.. Pubmed

[254] Rai R et al. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). BMJ. 1997;314:253-257.. Pubmed Tidsskrift

[255] Goel N et al. The role of aspirin versus aspirin and heparin in cases of recurrent abortions with raised anticardiolipin antibodies. Med Sci Monit. 2006(3):CR132-CR136.. Pubmed

Svangerskapskomplikasjoner og arvelig trombofili

Svak Anbefaling

For kvinner med svangerskapskomplikasjoner (IUFD, vekstretardasjon, preeklampsi, placentaløsning) og arvelig trombofili (protein S- og C-mangel, heterozygot Leiden og heterozygot protrombin genmutasjon) foreslår vi ikke tromboseprofylakse.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Assosiasjonen mellom svangerskapskomplikasjoner og trombofili er svake og profylakse med LMVH har ikke vist effekt. Vi velger derfor å fraråde profylakse.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Svak tiltro til resultatene pga små RCT studier og hovedsakelig observasjonsstudier.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Kvinnene bør informeres om manglende effekt i studier, svakt kunnskapsgrunnlag og mulighet for bivirkninger ved profylakse (blødning og osteoporose). De vil da i samråd med lege kunne være med å avgjøre ev. profylakse.

Ressursbruk og andre hensyn

Ingen vesentlige problemer med anbefalt alternativ

Profylakse koster ca 40 kr/dag. Usikker refusjon. For oppdaterte opplysninger henvises det til www.legemiddelverket.no.

Begrunnelse

Profylakse har ikke vist å gi sikker effekt hos kvinner med svangerskapskomplikasjoner og trombofili og vi foreslår derfor å ikke bruke tromboseprofylakse.

Preeklampsi

Sterk Anbefaling

For kvinner med risiko for preeklampsi anbefaler vi lavdose ASA 75 mg x 1 med start i uke 13 og deretter hele svangerskapet.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

ASA reduserer risiko for preeklampsi, med ulik absolutt effekt avhengig av utgangsrisiko.
Lav risiko for preeklampsi: 60/1000 gravide. Ved bruk av ASA vil 10 færre få preeklampsi pr 1000 behandlede.
Høy risiko for preeklampsi: 210/1000. Ved bruk av ASA vil 36 færre få preeklampsi pr 1000 behandlede.
Blødningsrisiko uten behandling er 15/1000. Ved ASA vil 8 flere pr 1000 få alvorlig blødning.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Dokumentasjon bygger på 43 RCT (behandlingseffekt). Moderat tiltro til resultatene pga inkonsistens i studiene. Dette skyldes først og fremst ulik dose i de ulike studier, noen mangler placebo kontroll og studiene inneholder ulike populasjoner av gravide mht risiko for preeklampsi og behandlingseffekt. Blødningsrisiko er ikke dokumentert i preeklampsi-studiene og bygger på indirekte evidens fra studier på kardiovaskulære sykdom.

Verdier og preferanser

Ingen betydelig variasjon forventet

Effekten av ASA er såpass stor og bivirkningsprofil så lav at gravide med risiko for preeklampsi antas å ønske behandling.

Ressursbruk og andre hensyn

Ingen vesentlige problemer med anbefalt alternativ

Kostnad ca 1 kr/dag. For oppdaterte opplysninger henvises det til www.legemiddelverket.no.

Begrunnelse

Effekten av ASA er såpass stor og bivirkningsprofil så lav at gravide med risiko for preeklampsi antas å ønske behandling.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Profylakse mot preeklampsi hos gravide uten kjent trombofili
Intervensjon: ASA
Komparator: Ingen behandling

Sammendrag

Bibliografi: Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. Cochrane Database Syst Rev. 2007;(2):CD004659.
Greer IA, Nelson-Piercy C. Low molecular weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. Blood. 2005;106:401-407.

Heterogene estimater: Det er vist noe variasjon i resultatene på tvers av studiene. Dette kan være grunnet bruk av ulike typer og doser av platehemmer samt variasjon i pasientpopulasjon vedrørende risikofaktorer for preeklampsi.
Bruk av indirekte data: Det er inkludert studier på primær prevensjon av kardiovaskulær sykdom.
Utgangsrisiko: Risikoen for preeklampsi uten behandling er basert på data for kontrollgruppene i den inluderte meta-analysen. Høy risiko er i den systematiske oversikten definert som kvinner som enten var normotensive eller hadde kronisk hypertensjon uten preeklampsi ved studiestart og hadde en eller flere av følgende: Tidligere alvorlig preeklampsi, diabetes, kronisk hypertensjon, nyresykdom eller autoimmun sykdom.
Risikoen for større blødning uten behandling er basert på data fra Greer et al.
Større blødning er definert som større antenatal maternell blødning.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen behandling ASA	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Lav risiko for preeklamspi (under graviditet)	Relativ risiko 0.83 (CI 95% 0.77 - 0.89) Basert på data fra 32.59 pasienter i 43 studier. Oppfølgingstid . Ikke rapportert	**60** per 1000 **50** per 1000 Forskjell: **10 færre** per 1000 (CI 95% 14 færre - 7 færre)	**Moderat** Heterogene estimater	
Høy risiko for preeklamspi (under graviditet)	Relativ risiko 0.83 (CI 95% 0.77 - 0.89) Basert på data fra 32.59 pasienter i 43 studier. Oppfølgingstid . Ikke rapportert	**210** per 1000 **174** per 1000 Forskjell: **36 færre** per 1000 (CI 95% 46 flere - 23 færre)	**Moderat** Heterogene estimater	

Større blødning (under graviditet)	Relativ risiko 1.54 (CI 95% 1.3 - 1.82) Basert på data fra 95 pasienter i 6 studier. Oppfølgingstid 3.8-10 år	**15** per 1000 **23** per 1000 Forskjell: **8 flere** per 1000 (CI 95% 5 flere - 12 flere)	**Moderat** Indirekte data	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[314] Greer IA et al. Low molecular weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. Blood. 2005;106:401-407.. Pubmed Tidsskrift

[317] Duley L et al. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. Cochrane Database Syst Rev. 2007;(2):CD004659.. Pubmed Tidsskrift

14 - Malign sykdom: Profylakse og behandling av venøs tromboembolisk sykdom

Kapittelredaktør: Trond Vartdal, konstituert overlege, dr. med, hjertemedisinsk avd. OUS.
Redaktør Kirurgi og forebygging av venøs tromboemboli: Johan Bondi, overlege, dr.med., gastrokirurgisk avd. Vestre Viken HF.
Redaktør Venøs tromboemboli: Eva-Marie Jacobsen, overlege, dr.med., avd. for blodsykdommer, OUS.
Metodeansvarlige: Per Olav Vandvik, konstiutert overlege, dr.med., medisinsk avd. SIHF, divisjon Gjøvik. Forsker, Nasjonalt Kunnskapssenter for helsetjenesten. Førsteamanuensis, Institutt for helse og samfunn, DMF-UiO. Annette Kristiansen, lege i spesialisering, ph.d-stipendiat, medisinsk avd. SIHF, divisjon Gjøvik og Institutt for helse og samfunn, DMF-UiO.

Informasjon

Retningslinjepanel: Trond Vartdal, lege, dr. med, kardiologisk avd., OUS; Johan Bondi, overlege, dr.med., gastrokirurgisk avd. Vestre Viken HF; Eva-Marie Jacobsen, overlege, dr.med., avd. for blodsykdommer, OUS.

Informasjon

Vi har valgt å samle alle anbefalinger som gjelder pasienter med malign sykdom i dette kapittelet. De fleste av anbefalingene som er gjengitt under finnes i tillegg i sine respektive "moderkapitler": Kirurgi og forebygging av venøs tromboemboli, Indremedisin og forebygging av venøs tromboemboli og Venøs tromboemboli. De praktiske rådene er fra retningslinjer fra International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) fra 2012 (1-2).

Risikoen for de ulike pasientgruppene er basert på studier på aktuelle pasientgrupper. Men for to av anbefalingene (vedrørende bruk av trombolyse og vena cava filter ved venøs tromboembolisk sykdom) har det ikke vært mulig å finne optimale studier på aktuelle populasjoner. Anbefalingene er derfor basert på en normalbefolkning. Dette vil fremgå av bakgrunnsmaterialet i disse anbefalingene.

1. Farge, D et al; J Thromb Haemost 2013; 11: 56–70

2. Debourdeau, P et al: J Thromb Haemost 2013; 11: 71–80

14.1 - Behandling av DVT/lungeemboli ved samtidig malign sykdom

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler behandling på ubestemt tid framfor 3 måneders behandling.

Merknad: Anbefalingen gjelder ved aktiv kreftsykdom. Hvis det ikke lenger er holdepunkter for malign sykdom kan man behandle som for sammenlignbare pasienter uten kreft. Vi tilrår jevnlig revurdering av fordeler og ulemper ved fortsatt behandling, med vekt på pasientens kliniske status inkludert livskvalitet og forventet levetid.

Praktisk Info

Faktorer forbundet med lavere residivrisiko og som muligens kan tilsi kortere behandlingslengde: VT i forbindelse med en reversibel, utløsende faktor som eks. operasjon eller kjemoterapi, behandlingsrespons med regress av tumor, ikke-metastasert malignitet, isolert distal DVT.

Faktorer forbundet med **økt blødningsrisiko** (generelt sett anses en faktor gi moderat risiko, to faktorer eller mer høy risiko):

- Alder > 65
- Tidligere blødning
- Kreft med eller uten metastasering
- Lever- eller nyresvikt
- Trombocytopeni, anemi
- Tidligere slag
- Diabetes
- Behandling med platehemmer eller dårlig regulert INR
- Komorbiditet eller redusert funksjonskapasitet
- Nylig kirurgi
- Hyppige fall
- Alkoholmisbruk

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper — Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Det finnes sparsomt med dokumentasjon på risiko for residivtrombose hos pasienter med en samtidig malign sykdom, da behandling sjelden avbrytes hos denne pasientgruppen. Årlig risiko for residivtrombose anslås til rundt 15%, men dette anslaget antas variere en del mellom ulike maligne tilstander. Høy mortalitet, oppimot 40% etter 6 mnd i én studie, gjør det desto mer utfordrende å finne langtidsdata. Forutsatt en årlig residivrisiko på 150/1000 pasienter, reduseres dette til 11 med fortsatt behandling. Antall blødninger øker fra 5 til 10/1000/år.

Kvalitet på dokumentasjonen — Moderat

Moderat. Anbefalingen baseres på indirekte data der den relative effekten av behandling delvis er fra studier på pasienter uten malign sykdom. Det er dessuten upresise estimater (vide konfidensintervall) for større blødninger.

Verdier og preferanser — Ingen betydelig variasjon forventet

Nesten alle pasienter antas akseptere anbefalt behandling gitt klare fordeler og relativt sett få komplikasjoner.

Begrunnelse

På tross av noe usikkerhet vedrørende faktisk risiko for residivtrombose hos pasienter med aktiv malign sykdom antas den være såpass høy at langtidsbehandling er anbefalt. Jevnlig revurdering tilrås.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Langtidsbehandling hos pasienter uten kreft
Intervensjon: LMWH
Komparator: Warfarin

Sammendrag

Bibliografi: Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al; Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with

cancer. N Engl J Med. 2003;349(2):146-153.
Hull RD, Pineo GF, Brant RF, et al; LITE Trial Investigators. Self-managed long-term low-molecular-weight heparin therapy: the balance of benefits and harms. Am J Med. 2007;120(1):72-82.
Hull RD, Pineo GF, Brant R, et al. Home therapy of venous thrombosis with long-term LMWH versus usual care: patient satisfaction and post-thrombotic syndrome. Am J Med. 2009;122(8):762-769.
Lopaciuk S, Bielska-Falda H, Noszczyk W, et al. Low molecular weight heparin versus acenocoumarol in the secondary prophylaxis of deep vein thrombosis. Thromb Haemost. 1999;81(1):26-31.
López-Beret P, Orgaz A, Fontcuberta J, et al. Low molecular weight heparin versus oral anticoagulants in the long-term treatment of deep venous thrombosis. J Vasc Surg. 2001;33(1):77-90.
Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, Rigas JR, Lyons RM, Fareed J; ONCENOX Investigators. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. Clin Appl Thromb Hemost. 2006;12(4):389-396.
Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. Arch Intern Med. 2002;162(15):1729-1735.
Romera A, Cairols MA, Vila-Coll R, et al. A randomised open-label trial comparing long-term sub-cutaneous low-molecular-weight heparin compared with oral-anticoagulant therapy in the treatment of deep venous thrombosis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009;37(3):349-356.

Oppsummering av studiene: To av studiene inkluderte kun pasienter uten kreft, tre inkluderte kun pasienter med kreft og tre inkluderte begge deler. Det var separat rapportering for pasienter med og uten kreft i én av studiene.
Effektresultater angitt i evidensprofilen er begrenset til data basert på behandlingsregimer som brukte >50% av full behandlingsdose av LMWH.

Mortalitet: Én studie rapporterte ikke død.

Residivtrombose: Ingen av studiene var blindet. Risikoen for residivtrombose med peroral antikoagulasjon er for pasienter uten kreft basert på relativt nye, store RCTer på akuttbehandling av DVT. For pasienter med ikke-metastasert kreft er risikoestimatet basert på gjennomsnittlig antall hendelser i meta-analysen av de referanseførte studiene, mens for pasienter med disseminert kreft er risikoestimatet basert på data fra Prandoni et al (Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood. 2002;100(10):3484-3488).

Blødning: Studiene er ikke blindet. Risiko for blødning med peroral antikoagulasjon er basert på data fra Prandoni et al og Beyth et al (Long-term outcomes of deep-vein thrombosis. Arch Intern Med. 1995;155(10): 1031-1037) og justert for 6 mnd.

Livskvalitet: Hull et al rapporterte ingen signifikant forskjell i livskvalitet, men indikerte en mulig økt tilfredsstillelse med LMWH fremfor peroral antikoagulasjon. Spørreskjemaet som ble brukt etterspurte ikke direkte om en ev. belasting med daglige injeksjoner.

Posttrombotisk syndrom (PTS): De inkluderte studiene er ikke blindet og pasientene rapporterte selv symptomer etter kun 3 mnd. med behandling. Sammenhengen mellom plager ved 3 mnd og utvikling av PTS på lang sikt er usikker. Risiko med peroral antikoagulasjon forutsetter at alle pasienter bruker kompresjonsstrømper og er basert på data fra observasjonsstudier i en oversikt av Kahn et al (Relationship between deep venous thrombosis and the postthrombotic syndrome. Arch Intern Med. 2004;164(1):17-26.), justert for 2 år.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Warfarin	 LMWH	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**

Mortalitet	Relativ risiko 0.96 (CI 95% 0.81 - 1.13) Basert på data fra 2,496 pasienter i 7 studier. Oppfølgingstid 6 mnd	**164** per 1000 **157** per 1000 Forskjell: **7 færre** per 1000 (CI 95% 31 færre - 21 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Residiv av DVT, lungeemboli	Relativ risiko 0.62 (CI 95% 0.46 - 0.84) Basert på data fra 2,727 pasienter i 8 studier. Oppfølgingstid 6 mnd	**30** per 1000 **9** per 1000 Forskjell: **11 færre** per 1000 (CI 95% 16 færre - 5 færre)	**Moderat** Risiko for systematiske feil	
Større blødning	Relativ risiko 0.81 (CI 95% 0.55 - 1.2) Basert på data fra 2,737 pasienter i 8 studier. Oppfølgingstid 6 mnd	**20** per 1000 **16** per 1000 Forskjell: **4 færre** per 1000 (CI 95% 9 færre - 4 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Posttrombotisk syndrom	Relativ risiko 0.85 (CI 95% 0.77 - 0.94) Basert på data fra 100 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2 år	**200** per 1000 **170** per 1000 Forskjell: **30 færre** per 1000 (CI 95% 46 færre - 12 færre)	**Lav** Risiko for systematiske feil og bruk av indirekte data	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[106] Lee AY et al; Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med. 2003;349(2):146-153.. Pubmed Tidsskrift

[107] Hull RD et al; LITE Trial Investigators. Self-managed long-term low-molecular- weight heparin therapy: the balance of benefits and harms. Am J Med. 2007;120(1):72-82.. Pubmed Tidsskrift

[108] Hull RD et al. Home therapy of venous thrombosis with long-term LMWH versus usual care: patient satisfaction and post-thrombotic syndrome. Am J Med. 2009;122(8):762-769. . Pubmed Tidsskrift

[109] Lopaciuk S et al. Low molecular weight heparin versus acenocoumarol in the secondary prophylaxis of deep vein thrombosis. Thromb Haemost. 1999;81(1):26-31. Pubmed

[110] López-Beret P et al. Low molecular weight heparin versus oral anticoagulants in the long-term treatment of deep venous thrombosis. J Vasc Surg. 2001;33(1):77-90.. Pubmed Tidsskrift

[111] Deitcher SR et al; ONCENOX Investigators. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. Clin Appl Thromb Hemost. 2006;12(4):389-396.. Pubmed Tidsskrift

[112] Meyer G et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. Arch Intern Med. 2002;162(15):1729-1735.. Pubmed Tidsskrift

[113] Romera A et al. A randomised open-label trial comparing long-term sub- cutaneous low-molecular-weight heparin compared with oral-anticoagulant therapy in the treatment of deep venous thrombosis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009;37(3):349-356.. Pubmed Tidsskrift

[114] Prandoni et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood. 2002;100(10):3484-3488.. Pubmed Tidsskrift

[115] Beyth et al. Long-term outcomes of deep-vein thrombosis. Arch Intern Med. 1995;155(10): 1031-1037. Pubmed Tidsskrift

[116] Kahn et al. Relationship between deep venous thrombosis and the postthrombotic syndrome. Arch Intern Med. 2004;164(1):17-26.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon:	Langtidsbehandling hos pasienter med ikke-metastasert kreft
Intervensjon:	LMWH
Komparator:	Warfarin

Sammendrag

Bibliografi: Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al; Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med. 2003;349(2):146-153.
Hull RD, Pineo GF, Brant RF, et al; LITE Trial Investigators. Self-managed long-term low-molecular-weight heparin therapy: the balance of benefits and harms. Am J Med. 2007;120(1):72-82.
Hull RD, Pineo GF, Brant R, et al. Home therapy of venous thrombosis with long-term LMWH versus usual care: patient satisfaction and post-thrombotic syndrome. Am J Med. 2009;122(8):762-769.
Lopaciuk S, Bielska-Falda H, Noszczyk W, et al. Low molecular weight heparin versus acenocoumarol in the secondary prophylaxis of deep vein thrombosis. Thromb Haemost. 1999;81(1):26-31.
López-Beret P, Orgaz A, Fontcuberta J, et al. Low molecular weight heparin versus oral anticoagulants in the long-term treatment of deep venous thrombosis. J Vasc Surg. 2001;33(1):77-90.
Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, Rigas JR, Lyons RM, Fareed J; ONCENOX Investigators. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. Clin Appl Thromb Hemost. 2006;12(4):389-396.
Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. Arch Intern Med. 2002;162(15):1729-1735.
Romera A, Cairols MA, Vila-Coll R, et al. A randomised open-label trial comparing long-term sub-cutaneous low-molecular-weight heparin compared with oral-anticoagulant therapy in the treatment of deep venous thrombosis. Eur J Vasc Endovasc Surg.

2009;37(3):349-356.

Oppsummering av studiene: To av studiene inkluderte kun pasienter uten kreft, tre inkluderte kun pasienter med kreft og tre inkluderte begge deler. Det var separat rapportering for pasienter med og uten kreft i én av studiene. Effektresultater angitt i evidensprofilen er begrenset til data basert på behandlingsregimer som brukte >50% av full behandlingsdose av LMWH.

Mortalitet: Én studie rapporterte ikke død.

Residivtrombose: Ingen av studiene var blindet. Risikoen for residivtrombose med peroral antikoagulasjon er for pasienter uten kreft basert på relativt nye, store RCTer på akuttbehandling av DVT. For pasienter med ikke-metastasert kreft er risikoestimatet basert på gjennomsnittlig antall hendelser i meta-analysen av de referanseførte studiene, mens for pasienter med disseminert kreft er risikoestimatet basert på data fra Prandoni et al (Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood. 2002;100(10):3484-3488).

Blødning: Studiene er ikke blindet. Risiko for blødning med peroral antikoagulasjon er basert på data fra Prandoni et al og Beyth et al (Long-term outcomes of deep-vein thrombosis. Arch Intern Med. 1995;155(10): 1031-1037) og justert for 6 mnd.

Livskvalitet: Hull et al rapporterte ingen signifikant forskjell i livskvalitet, men indikerte en mulig økt tilfredsstillelse med LMWH fremfor peroral antikoagulasjon. Spørreskjemaet som ble brukt etterspurte ikke direkte om en ev. belasting med daglige injeksjoner.

Posttrombotisk syndrom (PTS): De inkluderte studiene er ikke blindet og pasientene rapporterte selv symptomer etter kun 3 mnd. med behandling. Sammenhengen mellom plager ved 3 mnd og utvikling av PTS på lang sikt er usikker. Risiko med peroral antikoagulasjon forutsetter at alle pasienter bruker kompresjonsstrømper og er basert på data fra observasjonsstudier i en oversikt av Kahn et al (Relationship between deep venous thrombosis and the postthrombotic syndrome. Arch Intern Med. 2004;164(1):17-26.), justert for 2 år.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Warfarin	 LMWH	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet	Relativ risiko 0.96 (CI 95% 0.81 - 1.13) Basert på data fra 2,496 pasienter i 7 studier. Oppfølgingstid 6 mnd	**164** per 1000	**157** per 1000 Forskjell: **7 færre** per 1000 (CI 95% 31 færre - 21 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Residiv av DVT, lungeemboli	Relativ risiko 0.62 (CI 95% 0.46 - 0.84) Basert på data fra 2,727 pasienter i 8 studier. Oppfølgingstid 6 mnd	**80** per 1000	**50** per 1000 Forskjell: **30 færre** per 1000 (CI 95% 43 færre - 13 færre)	**Moderat** Risiko for systematiske feil	
Større blødning	Relativ risiko 0.81 (CI 95% 0.55 - 1.2) Basert på data fra 2,737	**20**	**16**	**Moderat** Upresise estimater	

	pasienter i 8 studier. Oppfølgingstid 6 mnd	per 1000 per 1000 Forskjell: **4 færre** per 1000 (CI 95% 9 færre - 4 flere)		
Posttrombotisk syndrom	Relativ risiko 0.85 (CI 95% 0.77 - 0.94) Basert på data fra 100 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2 år	**200** per 1000 **170** per 1000 Forskjell: **30 færre** per 1000 (CI 95% 46 færre - 12 færre)	**Lav** Risiko for systematiske feil og indirekte data	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[106] Lee AY et al; Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med. 2003;349(2):146-153.. Pubmed Tidsskrift

[107] Hull RD et al; LITE Trial Investigators. Self-managed long-term low-molecular- weight heparin therapy: the balance of benefits and harms. Am J Med. 2007;120(1):72-82.. Pubmed Tidsskrift

[108] Hull RD et al. Home therapy of venous thrombosis with long-term LMWH versus usual care: patient satisfaction and post-thrombotic syndrome. Am J Med. 2009;122(8):762-769. . Pubmed Tidsskrift

[109] Lopaciuk S et al. Low molecular weight heparin versus acenocoumarol in the secondary prophylaxis of deep vein thrombosis. Thromb Haemost. 1999;81(1):26-31. Pubmed

[110] López-Beret P et al. Low molecular weight heparin versus oral anticoagulants in the long-term treatment of deep venous thrombosis. J Vasc Surg. 2001;33(1):77-90.. Pubmed Tidsskrift

[111] Deitcher SR et al; ONCENOX Investigators. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. Clin Appl Thromb Hemost. 2006;12(4):389-396.. Pubmed Tidsskrift

[112] Meyer G et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. Arch Intern Med. 2002;162(15):1729-1735.. Pubmed Tidsskrift

[113] Romera A et al. A randomised open-label trial comparing long-term sub- cutaneous low-molecular-weight heparin compared with oral-anticoagulant therapy in the treatment of deep venous thrombosis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009;37(3):349-356.. Pubmed Tidsskrift

[114] Prandoni et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood. 2002;100(10):3484-3488.. Pubmed Tidsskrift

[115] Beyth et al. Long-term outcomes of deep-vein thrombosis. Arch Intern Med. 1995;155(10): 1031-1037. Pubmed Tidsskrift

[116] Kahn et al. Relationship between deep venous thrombosis and the postthrombotic syndrome. Arch Intern Med. 2004;164(1):17-26.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Annengangs spontan trombose med lav blødningsrisiko
Intervensjon: Forlenget antikoagulasjon
Komparator: Kortvarig antikoagulasjon

Sammendrag

Bibliografi: Palareti G, Cosmi B, Legnani C, et al; PROLONG Investigators. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. N Engl J Med. 2006;355(17): 1780-1789.
Schulman S, Granqvist S, Holmstrom M, et al; The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. N Engl J Med. 1997;336(6):393-398.
Kearon C, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. N Engl J Med. 1999;340(12):901-907.
Farraj RS. Anticoagulation period in idiopathic venous thromboembolism. How long is enough? Saudi Med J. 2004;25(7):848-851.

Studiene hadde ulik oppfølgingstid (10 mnd til 3 år) og lengde på kortvarig behandling med vitamin K antagonist (3-6 mnd).

Mortalitet: Det var få antall hendelser. To studier ble stoppet tidlig pga observert positiv effekt i intervensjongruppen.

Residivtrombose: Det antas at residivrisikoen etter det første året er ca halvparten av risikoen i løpet av det første året. Mortalitetsrisiko ved residivtrombose etter avsluttet behandling er anslått til 3.6% av Carrier et al.

Blødning: Årlig risiko for blødning er basert på data fra kontrollgruppene i de inkluderte studiene. Mortalitetsrisiko ved blødning under pågående initial antikoagulasjonsbehandling er anslått til 11.3% av Carrier et al.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Kortvarig antikoagulasjon	Forlenget antikoagulasjon	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Residiv-trombose (1 år)	Relativ risiko 0.12 (CI 95% 0.09 - 0.38) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**150** per 1000	**18** per 1000 Forskjell: **132 færre** per 1000 (CI 95% 137 færre - 93 færre)	**Høy**	
Mortalitet	Relativ risiko 0.57 (CI 95% 0.31 - 1.03) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**63** per 1000	**36** per 1000 Forskjell: **27 færre** per 1000 (CI 95% 44 færre - 2 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Residiv-trombose (5 år)	Relativ risiko 0.12 (CI 95% 0.09 - 0.38) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier.	**450** per 1000	**54** per 1000	**Høy**	

	Oppfølgingstid 10-36 mnd	Forskjell: **396 færre** per 1000 (CI 95% 409 færre - 279 færre)		
Større blødning ved lav risiko (1 år)	Relativ risiko 2.63 (CI 95% 1.02 - 6.76) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**3** per 1000 **8** per 1000 Forskjell: **5 flere** per 1000 (CI 95% 0 flere - 15 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning ved lav risiko (5 år)	Relativ risiko 2.63 (CI 95% 1.02 - 6.76) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**15** per 1000 **39** per 1000 Forskjell: **24 flere** per 1000 (CI 95% 2 flere - 73 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[290] Palareti G et al; PROLONG Investigators. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. N Engl J Med. 2006;355(17): 1780-1789.. Pubmed Tidsskrift

[291] Schulman S et al; The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. N Engl J Med. 1997;336(6):393-398.. Pubmed Tidsskrift

[292] Kearon C et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. N Engl J Med. 1999;340(12):901-907.. Pubmed Tidsskrift

[293] Farraj RS. Anticoagulation period in idiopathic venous thromboembolism. How long is enough? Saudi Med J. 2004;25(7):848-851.. Pubmed

Svak Anbefaling

Vi foreslår langtidsbehandling med LMWH framfor warfarin. Hvis man ikke kan eller ønsker bruke LMWH foreslår vi warfarin framfor dabigatran/rivaroksaban/apixaban.

Praktisk Info

Foreslått dosering: sc. enoxaparin 1,5mg/kg x 1, dalteparin 200 IE/kg x 1, tinzaparin 175 IE/kg x 1. Dosereduksjon ved nyresvikt (GFR < 30ml/min).

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

LMWH vs warfarin ved metastasert kreft: Antall venøse tromboembolier (VT) redusert fra 200 til 124 per 1000 pasienter på 6 mnd. Ingen forskjell i død eller antall blødninger.
Rivaroksaban eller dabigatran vs warfarin: ingen sikker forskjell for noen utfall.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Moderat for LMWH vs warfarin. Manglende blinding i noen av de inkluderte studiene samt upresise estimater for blødninger (vide konfidensintervall). Moderat for rivaroksaban eller dabigatran vs wafarin grunnet upresise estimater (vide konfidensintervall) for alle utfall.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

For pasienter uten malign sykdom er det antatt at de fleste pasienter vil foretrekke warfarin fremfor daglige injeksjoner med LMWH. Derimot vil det av en rekke årsaker (se rasjonale) være tilrådelig at pasienter med malign sykdom bruker LMWH.

Ressursbruk og andre hensyn

Ingen vesentlige problemer med anbefalt alternativ

LMWH refunderes.

Begrunnelse

Det foreligger viktige forskjeller mellom pasienter med og uten malign sykdom som påvirker valg av behandling. De har både høyere mortalitet, risiko for residivtrombose og blødningsrisiko. I tillegg kan kjemoterapi være forbundet med anorexi, kvalme og oppkast som kan vanskeliggjøre bruk av, og interagere med, warfarin. Hyppig behov for invasive prosedyrer som krever rask reversering av blodfortynning gjør LMWH til et mer pragmatisk valg. I studiene på rivaroksaban og dabigatran vs warfarin er det ikke inkludert tilstrekkelig med pasienter med malign sykdom til at man kan konkludere om effekten. Manglende langtidsdata bidrar til at vi foreløpig gir en svak anbefaling mot bruk av nye perorale antikoagulantia.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Langtidsbehandling hos pasienter med ikke-metastasert kreft
Intervensjon: LMWH
Komparator: Warfarin

Sammendrag

Bibliografi: Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al; Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med. 2003;349(2):146-153.
Hull RD, Pineo GF, Brant RF, et al; LITE Trial Investigators. Self-managed long-term low-molecular-weight heparin therapy: the balance of benefits and harms. Am J Med. 2007;120(1):72-82.
Hull RD, Pineo GF, Brant R, et al. Home therapy of venous thrombosis with long-term LMWH versus usual care: patient satisfaction and post-thrombotic syndrome. Am J Med. 2009;122(8):762-769.
Lopaciuk S, Bielska-Falda H, Noszczyk W, et al. Low molecular weight heparin versus acenocoumarol in the secondary prophylaxis of deep vein thrombosis. Thromb Haemost. 1999;81(1):26-31.
López-Beret P, Orgaz A, Fontcuberta J, et al. Low molecular weight heparin versus oral anticoagulants in the long-term treatment

of deep venous thrombosis. J Vasc Surg. 2001;33(1):77-90.
Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, Rigas JR, Lyons RM, Fareed J; ONCENOX Investigators. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. Clin Appl Thromb Hemost. 2006;12(4):389-396.
Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. Arch Intern Med. 2002;162(15):1729-1735.
Romera A, Cairols MA, Vila-Coll R, et al. A randomised open-label trial comparing long-term sub-cutaneous low-molecular-weight heparin compared with oral-anticoagulant therapy in the treatment of deep venous thrombosis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009;37(3):349-356.

Oppsummering av studiene: To av studiene inkluderte kun pasienter uten kreft, tre inkluderte kun pasienter med kreft og tre inkluderte begge deler. Det var separat rapportering for pasienter med og uten kreft i én av studiene.
Effektresultater angitt i evidensprofilen er begrenset til data basert på behandlingsregimer som brukte >50% av full behandlingsdose av LMWH.

Mortalitet: Én studie rapporterte ikke død.

Residivtrombose: Ingen av studiene var blindet. Risikoen for residivtrombose med peroral antikoagulasjon er for pasienter uten kreft basert på relativt nye, store RCTer på akuttbehandling av DVT. For pasienter med ikke-metastasert kreft er risikoestimatet basert på gjennomsnittlig antall hendelser i meta-analysen av de referanseførte studiene, mens for pasienter med disseminert kreft er risikoestimatet basert på data fra Prandoni et al (Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood. 2002;100(10):3484-3488).

Blødning: Studiene er ikke blindet. Risiko for blødning med peroral antikoagulasjon er basert på data fra Prandoni et al og Beyth et al (Long-term outcomes of deep-vein thrombosis. Arch Intern Med. 1995;155(10): 1031-1037) og justert for 6 mnd.

Livskvalitet: Hull et al rapporterte ingen signifikant forskjell i livskvalitet, men indikerte en mulig økt tilfredsstillelse med LMWH fremfor peroral antikoagulasjon. Spørreskjemaet som ble brukt etterspurte ikke direkte om en ev. belasting med daglige injeksjoner.

Posttrombotisk syndrom (PTS): De inkluderte studiene er ikke blindet og pasientene rapporterte selv symptomer etter kun 3 mnd. med behandling. Sammenhengen mellom plager ved 3 mnd og utvikling av PTS på lang sikt er usikker. Risiko med peroral antikoagulasjon forutsetter at alle pasienter bruker kompresjonsstrømper og er basert på data fra observasjonsstudier i en oversikt av Kahn et al (Relationship between deep venous thrombosis and the postthrombotic syndrome. Arch Intern Med. 2004;164(1):17-26.), justert for 2 år.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Warfarin	 LMWH	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet	Relativ risiko 0.96 (CI 95% 0.81 - 1.13) Basert på data fra 2,496 pasienter i 7 studier. Oppfølgingstid 6 mnd	**164** per 1000	**157** per 1000 Forskjell: **7 færre** per 1000 (CI 95% 31 færre - 21 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Residiv av DVT, lungeemboli	Relativ risiko 0.62 (CI 95% 0.46 - 0.84)	**80**	**50**	**Moderat**	

	Basert på data fra 2,727 pasienter i 8 studier. Oppfølgingstid 6 mnd	per 1000 per 1000 Forskjell: **30 færre** per 1000 (CI 95% 43 færre - 13 færre)	Risiko for systematiske feil	
Større blødning	Relativ risiko 0.81 (CI 95% 0.55 - 1.2) Basert på data fra 2,737 pasienter i 8 studier. Oppfølgingstid 6 mnd	**20** per 1000 **16** per 1000 Forskjell: **4 færre** per 1000 (CI 95% 9 færre - 4 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Posttrombotisk syndrom	Relativ risiko 0.85 (CI 95% 0.77 - 0.94) Basert på data fra 100 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2 år	**200** per 1000 **170** per 1000 Forskjell: **30 færre** per 1000 (CI 95% 46 færre - 12 færre)	**Lav** Risiko for systematiske feil og indirekte data	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[106] Lee AY et al; Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med. 2003;349(2):146-153.. Pubmed Tidsskrift

[107] Hull RD et al; LITE Trial Investigators. Self-managed long-term low-molecular- weight heparin therapy: the balance of benefits and harms. Am J Med. 2007;120(1):72-82.. Pubmed Tidsskrift

[108] Hull RD et al. Home therapy of venous thrombosis with long-term LMWH versus usual care: patient satisfaction and post-thrombotic syndrome. Am J Med. 2009;122(8):762-769. . Pubmed Tidsskrift

[109] Lopaciuk S et al. Low molecular weight heparin versus acenocoumarol in the secondary prophylaxis of deep vein thrombosis. Thromb Haemost. 1999;81(1):26-31. Pubmed

[110] López-Beret P et al. Low molecular weight heparin versus oral anticoagulants in the long-term treatment of deep venous thrombosis. J Vasc Surg. 2001;33(1):77-90.. Pubmed Tidsskrift

[111] Deitcher SR et al; ONCENOX Investigators. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. Clin Appl Thromb Hemost. 2006;12(4):389-396.. Pubmed Tidsskrift

[112] Meyer G et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. Arch Intern Med. 2002;162(15):1729-1735.. Pubmed Tidsskrift

[113] Romera A et al. A randomised open-label trial comparing long-term sub- cutaneous low-molecular-weight heparin compared with oral-anticoagulant therapy in the treatment of deep venous thrombosis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009;37(3):349-356.. Pubmed Tidsskrift

[114] Prandoni et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood. 2002;100(10):3484-3488.. Pubmed Tidsskrift

[115] Beyth et al. Long-term outcomes of deep-vein thrombosis. Arch Intern Med. 1995;155(10): 1031-1037. Pubmed Tidsskrift

[116] Kahn et al. Relationship between deep venous thrombosis and the postthrombotic syndrome. Arch Intern Med. 2004;164(1):17-26.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Langtidsbehandling hos pasienter med metastasert kreft
Intervensjon: LMWH
Komparator: Warfarin

Sammendrag

Bibliografi: Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al; Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med. 2003;349(2):146-153.
Hull RD, Pineo GF, Brant RF, et al; LITE Trial Investigators. Self-managed long-term low-molecular-weight heparin therapy: the balance of benefits and harms. Am J Med. 2007;120(1):72-82.
Hull RD, Pineo GF, Brant R, et al. Home therapy of venous thrombosis with long-term LMWH versus usual care: patient satisfaction and post-thrombotic syndrome. Am J Med. 2009;122(8):762-769.
Lopaciuk S, Bielska-Falda H, Noszczyk W, et al. Low molecular weight heparin versus acenocoumarol in the secondary prophylaxis of deep vein thrombosis. Thromb Haemost. 1999;81(1):26-31.
López-Beret P, Orgaz A, Fontcuberta J, et al. Low molecular weight heparin versus oral anticoagulants in the long-term treatment of deep venous thrombosis. J Vasc Surg. 2001;33(1):77-90.
Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, Rigas JR, Lyons RM, Fareed J; ONCENOX Investigators. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. Clin Appl Thromb Hemost. 2006;12(4):389-396.
Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. Arch Intern Med. 2002;162(15):1729-1735.
Romera A, Cairols MA, Vila-Coll R, et al. A randomised open-label trial comparing long-term sub-cutaneous low-molecular-weight heparin compared with oral-anticoagulant therapy in the treatment of deep venous thrombosis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009;37(3):349-356.

Oppsummering av studiene: To av studiene inkluderte kun pasienter uten kreft, tre inkluderte kun pasienter med kreft og tre inkluderte begge deler. Det var separat rapportering for pasienter med og uten kreft i én av studiene.
Effektresultater angitt i evidensprofilen er begrenset til data basert på behandlingsregimer som brukte >50% av full behandlingsdose av LMWH.

Mortalitet: Én studie rapporterte ikke død.

Residivtrombose: Ingen av studiene var blindet. Risikoen for residivtrombose med peroral antikoagulasjon er for pasienter uten kreft basert på relativt nye, store RCTer på akuttbehandling av DVT. For pasienter med ikke-metastasert kreft er risikoestimatet basert på gjennomsnittlig antall hendelser i meta-analysen av de referanseførte studiene, mens for pasienter med

disseminert kreft er risikoestimatet basert på data fra Prandoni et al (Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood. 2002;100(10):3484-3488).

Blødning: Studiene er ikke blindet. Risiko for blødning med peroral antikoagulasjon er basert på data fra Prandoni et al og Beyth et al (Long-term outcomes of deep-vein thrombosis. Arch Intern Med. 1995;155(10): 1031-1037) og justert for 6 mnd.

Livskvalitet: Hull et al rapporterte ingen signifikant forskjell i livskvalitet, men indikerte en mulig økt tilfredsstillelse med LMWH fremfor peroral antikoagulasjon. Spørreskjemaet som ble brukt etterspurte ikke direkte om en ev. belasting med daglige injeksjoner.

Posttrombotisk syndrom (PTS): De inkluderte studiene er ikke blindet og pasientene rapporterte selv symptomer etter kun 3 mnd. med behandling. Sammenhengen mellom plager ved 3 mnd og utvikling av PTS på lang sikt er usikker. Risiko med peroral antikoagulasjon forutsetter at alle pasienter bruker kompresjonsstrømper og er basert på data fra observasjonsstudier i en oversikt av Kahn et al (Relationship between deep venous thrombosis and the postthrombotic syndrome. Arch Intern Med. 2004;164(1):17-26.), justert for 2 år.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Warfarin LMWH	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet	Relativ risiko 0.96 (CI 95% 0.81 - 1.13) Basert på data fra 2,496 pasienter i 7 studier. Oppfølgingstid 6 mnd	**164** per 1000 **157** per 1000 Forskjell: **7 færre** per 1000 (CI 95% 31 færre - 21 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Residiv av DVT, lungeemboli	Relativ risiko 0.62 (CI 95% 0.46 - 0.84) Basert på data fra 2,727 pasienter i 8 studier. Oppfølgingstid 6 mnd	**200** per 1000 **124** per 1000 Forskjell: **76 færre** per 1000 (CI 95% 108 færre - 32 færre)	**Moderat** Risiko for systematiske feil	
Større blødning	Relativ risiko 0.81 (CI 95% 0.55 - 1.2) Basert på data fra 2,737 pasienter i 8 studier. Oppfølgingstid 6 mnd	**80** per 1000 **65** per 1000 Forskjell: **15 færre** per 1000 (CI 95% 36 færre - 15 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Posttrombotisk syndrom	Relativ risiko 0.85 (CI 95% 0.77 - 0.94) Basert på data fra 100 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2 år	**200** per 1000 **170** per 1000 Forskjell: **30 færre** per 1000 (CI 95% 46 færre - 12 færre)	**Lav** Risiko for systematiske feil og bruk av indirekte data	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[106] Lee AY et al; Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med. 2003;349(2):146-153.. Pubmed Tidsskrift

[107] Hull RD et al; LITE Trial Investigators. Self-managed long-term low-molecular- weight heparin therapy: the balance of benefits and harms. Am J Med. 2007;120(1):72-82.. Pubmed Tidsskrift

[108] Hull RD et al. Home therapy of venous thrombosis with long-term LMWH versus usual care: patient satisfaction and post-thrombotic syndrome. Am J Med. 2009;122(8):762-769. . Pubmed Tidsskrift

[109] Lopaciuk S et al. Low molecular weight heparin versus acenocoumarol in the secondary prophylaxis of deep vein thrombosis. Thromb Haemost. 1999;81(1):26-31. Pubmed

[110] López-Beret P et al. Low molecular weight heparin versus oral anticoagulants in the long-term treatment of deep venous thrombosis. J Vasc Surg. 2001;33(1):77-90.. Pubmed Tidsskrift

[111] Deitcher SR et al; ONCENOX Investigators. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. Clin Appl Thromb Hemost. 2006;12(4):389-396.. Pubmed Tidsskrift

[112] Meyer G et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. Arch Intern Med. 2002;162(15):1729-1735.. Pubmed Tidsskrift

[113] Romera A et al. A randomised open-label trial comparing long-term sub- cutaneous low-molecular-weight heparin compared with oral-anticoagulant therapy in the treatment of deep venous thrombosis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009;37(3):349-356.. Pubmed Tidsskrift

[114] Prandoni et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood. 2002;100(10):3484-3488.. Pubmed Tidsskrift

[115] Beyth et al. Long-term outcomes of deep-vein thrombosis. Arch Intern Med. 1995;155(10): 1031-1037. Pubmed Tidsskrift

[116] Kahn et al. Relationship between deep venous thrombosis and the postthrombotic syndrome. Arch Intern Med. 2004;164(1):17-26.. Pubmed Tidsskrift

Ved sentralvenøst kateter (CVK) og DVT eller lungeemboli

Svak Anbefaling

Vi foreslår at sentralvenekateteret ikke fjernes så lenge kateteret fungerer tilfredsstillende og det er god indikasjon for venekateterbehandling.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

I fravær av randomiserte studier er det ikke mulig å gi effektestimater med og uten sentralt venekateter. Per 1000 pasienter behandlet med antikoagulasjon vil opptil 60 kunne utvikle residivtrombose og opptil 40 større blødninger kunne opptre.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Lav, basert på 5 observasjonsstudier (4 kohorte, 1 case-control) med tilsammen 301 pasienter, hvorav 93 hadde sentralt venekateter, under langtidsbehandling (primært LMWH etterfulgt av warfarin) av ulik varighet (3 mnd-5 år). Studiene rapporterer utfall mangelfullt. Det er ikke funnet studier som har undersøkt effekter av behandling med og uten fjerning av sentralt venekateter.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Vi tror de fleste pasienter vil ønske å fortsette med sentralt venekateter dersom det er god indikasjon for det, gitt forventet lav forekomst av residivtromboser og større blødninger.

Behandlingslengde ved fjerning av CVK

Svak Anbefaling

Vi foreslår 3 måneder med antikoagulasjon fremfor lengre behandling.

Praktisk Info

Ved aktiv kreftsykdom bør det gis LMWH hele behandlingsforløpet. Kan gis enoxaparin 1,5 mg/kg x1, dalteparin 200 IE/kg x 1 eller tinzaparin 175 IE/kg x 1. Se ellers kapittel om Praktisk gjennomføring av antikoagulasjonsbehandling.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Følgende estimater er basert på effekt-studier (med warfarin) av førstegangs proksimal DVT i *underekstremitet*, utløst av risikofaktor. Risiko for residivtrombose ved DVT i overekstremitet er sannsynligvis lavere (observert 8% etter 5 år). Uten behandling er det rapportert at 5% utvikler lungeemboli og 20% posttrombotisk syndrom.

<u>3 vs 6-12 måneder, per 1000 pasienter fulgt i 1-3 år:</u>
9 større blødninger med 3 måneders vs 22 med 6-12 måneders behandling, ingen signifikant forskjell i residivtromboser eller mortalitet.

<u>3-6 måneder vs behandling på ubestemt tid, per 1000 pasienter fulgt i 5 år:</u>
56 residivtromboser (hvorav 1 fatal) ved kortere behandlingslengde sammenlignet med 30 ved behandling på ubestemt tid.

<u>Store blødninger per 1000 (1 år) ved:</u>
Liten blødningsrisiko øker fra 3 til 8.
Moderat blødningsrisiko øker fra 6 til 16.
Høy blødningsrisiko øker fra 24 til 63.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Moderat, basert på indirekte, men appliserbar dokumentasjon fra meta-analyser av randomiserte studier på pasienter med DVT i underekstremiteter.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Vi tror alle eller nær sagt alle pasienter vil foretrekke 3 måneder behandling framfor lengre behandlingstid grunnet relativt liten ekstra gevinst og høyere forekomst av fatale blødninger.

Begrunnelse

Det er gjort lite forskning på naturalforløpet av tromber i overekstremitene og enda mindre på effekten av ulike behandlingsmodaliteter. 75% av DVT'er er sekundært til en utløsende faktor, som oftest CVK, malignitet eller pacemaker. Observasjonsstudier og indirekte data fra randomiserte studier på DVT i underekstremitetene har dog vist nytten av behandling da det reduserer risiko for lungeemboli og residivtrombose, muligens reduserer risiko for utvikling av PTS og behandling er forbundet med beskjedent økt blødningsrisiko.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Langtidsbehandling hos pasienter med ikke-metastasert kreft
Intervensjon: LMWH
Komparator: Warfarin

Sammendrag

Bibliografi: Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al; Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med. 2003;349(2):146-153.
Hull RD, Pineo GF, Brant RF, et al; LITE Trial Investigators. Self-managed long-term low-molecular-weight heparin therapy: the balance of benefits and harms. Am J Med. 2007;120(1):72-82.
Hull RD, Pineo GF, Brant R, et al. Home therapy of venous thrombosis with long-term LMWH versus usual care: patient satisfaction and post-thrombotic syndrome. Am J Med. 2009;122(8):762-769.
Lopaciuk S, Bielska-Falda H, Noszczyk W, et al. Low molecular weight heparin versus acenocoumarol in the secondary prophylaxis of deep vein thrombosis. Thromb Haemost. 1999;81(1):26-31.
López-Beret P, Orgaz A, Fontcuberta J, et al. Low molecular weight heparin versus oral anticoagulants in the long-term treatment of deep venous thrombosis. J Vasc Surg. 2001;33(1):77-90.
Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, Rigas JR, Lyons RM, Fareed J; ONCENOX Investigators. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. Clin Appl Thromb Hemost. 2006;12(4):389-396.
Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. Arch Intern Med. 2002;162(15):1729-1735.
Romera A, Cairols MA, Vila-Coll R, et al. A randomised open-label trial comparing long-term sub-cutaneous low-molecular-weight heparin compared with oral-anticoagulant therapy in the treatment of deep venous thrombosis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009;37(3):349-356.

Oppsummering av studiene: To av studiene inkluderte kun pasienter uten kreft, tre inkluderte kun pasienter med kreft og tre inkluderte begge deler. Det var separat rapportering for pasienter med og uten kreft i én av studiene.
Effektresultater angitt i evidensprofilen er begrenset til data basert på behandlingsregimer som brukte >50% av full behandlingsdose av LMWH.

Mortalitet: Én studie rapporterte ikke død.

Residivtrombose: Ingen av studiene var blindet. Risikoen for residivtrombose med peroral antikoagulasjon er for pasienter uten kreft basert på relativt nye, store RCTer på akuttbehandling av DVT. For pasienter med ikke-metastasert kreft er risikoestimatet basert på gjennomsnittlig antall hendelser i meta-analysen av de referanseførte studiene, mens for pasienter med disseminert kreft er risikoestimatet basert på data fra Prandoni et al (Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood. 2002;100(10):3484-3488).

Blødning: Studiene er ikke blindet. Risiko for blødning med peroral antikoagulasjon er basert på data fra Prandoni et al og Beyth et al (Long-term outcomes of deep-vein thrombosis. Arch Intern Med. 1995;155(10): 1031-1037) og justert for 6 mnd.

Livskvalitet: Hull et al rapporterte ingen signifikant forskjell i livskvalitet, men indikerte en mulig økt tilfredsstillelse med LMWH fremfor peroral antikoagulasjon. Spørreskjemaet som ble brukt etterspurte ikke direkte om en ev. belasting med daglige injeksjoner.

Posttrombotisk syndrom (PTS): De inkluderte studiene er ikke blindet og pasientene rapporterte selv symptomer etter kun 3 mnd. med behandling. Sammenhengen mellom plager ved 3 mnd og utvikling av PTS på lang sikt er usikker. Risiko med peroral antikoagulasjon forutsetter at alle pasienter bruker kompresjonsstrømper og er basert på data fra observasjonsstudier i en oversikt av Kahn et al (Relationship between deep venous thrombosis and the postthrombotic syndrome. Arch Intern Med. 2004;164(1):17-26.), justert for 2 år.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Warfarin	 LMWH	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet	Relativ risiko 0.96 (CI 95% 0.81 - 1.13) Basert på data fra 2,496 pasienter i 7 studier. Oppfølgingstid 6 mnd	**164** per 1000	**157** per 1000 Forskjell: **7 færre** per 1000 (CI 95% 31 færre - 21 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Residiv av DVT, lungeemboli	Relativ risiko 0.62 (CI 95% 0.46 - 0.84) Basert på data fra 2,727 pasienter i 8 studier. Oppfølgingstid 6 mnd	**80** per 1000	**50** per 1000 Forskjell: **30 færre** per 1000 (CI 95% 43 færre - 13 færre)	**Moderat** Risiko for systematiske feil	
Større blødning	Relativ risiko 0.81 (CI 95% 0.55 - 1.2) Basert på data fra 2,737 pasienter i 8 studier. Oppfølgingstid 6 mnd	**20** per 1000	**16** per 1000 Forskjell: **4 færre** per 1000 (CI 95% 9 færre - 4 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Posttrombotisk syndrom	Relativ risiko 0.85 (CI 95% 0.77 - 0.94) Basert på data fra 100	**200** per 1000	**170** per 1000	**Lav** Risiko for systematiske feil og indirekte data	

	pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2 år	Forskjell: **30 færre** per 1000 (CI 95% 46 færre - 12 færre)		

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[106] Lee AY et al; Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med. 2003;349(2):146-153.. Pubmed Tidsskrift

[107] Hull RD et al; LITE Trial Investigators. Self-managed long-term low-molecular- weight heparin therapy: the balance of benefits and harms. Am J Med. 2007;120(1):72-82.. Pubmed Tidsskrift

[108] Hull RD et al. Home therapy of venous thrombosis with long-term LMWH versus usual care: patient satisfaction and post-thrombotic syndrome. Am J Med. 2009;122(8):762-769. . Pubmed Tidsskrift

[109] Lopaciuk S et al. Low molecular weight heparin versus acenocoumarol in the secondary prophylaxis of deep vein thrombosis. Thromb Haemost. 1999;81(1):26-31. Pubmed

[110] López-Beret P et al. Low molecular weight heparin versus oral anticoagulants in the long-term treatment of deep venous thrombosis. J Vasc Surg. 2001;33(1):77-90.. Pubmed Tidsskrift

[111] Deitcher SR et al; ONCENOX Investigators. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. Clin Appl Thromb Hemost. 2006;12(4):389-396.. Pubmed Tidsskrift

[112] Meyer G et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. Arch Intern Med. 2002;162(15):1729-1735.. Pubmed Tidsskrift

[113] Romera A et al. A randomised open-label trial comparing long-term sub- cutaneous low-molecular-weight heparin compared with oral-anticoagulant therapy in the treatment of deep venous thrombosis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009;37(3):349-356.. Pubmed Tidsskrift

[114] Prandoni et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood. 2002;100(10):3484-3488.. Pubmed Tidsskrift

[115] Beyth et al. Long-term outcomes of deep-vein thrombosis. Arch Intern Med. 1995;155(10): 1031-1037. Pubmed Tidsskrift

[116] Kahn et al. Relationship between deep venous thrombosis and the postthrombotic syndrome. Arch Intern Med. 2004;164(1):17-26.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Langtidsbehandling hos pasienter med metastasert kreft

Intervensjon: LMWH

Komparator: Warfarin

Sammendrag

Bibliografi: Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al; Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med. 2003;349(2):146-153.
Hull RD, Pineo GF, Brant RF, et al; LITE Trial Investigators. Self-managed long-term low-molecular-weight heparin therapy: the balance of benefits and harms. Am J Med. 2007;120(1):72-82.
Hull RD, Pineo GF, Brant R, et al. Home therapy of venous thrombosis with long-term LMWH versus usual care: patient satisfaction and post-thrombotic syndrome. Am J Med. 2009;122(8):762-769.
Lopaciuk S, Bielska-Falda H, Noszczyk W, et al. Low molecular weight heparin versus acenocoumarol in the secondary prophylaxis of deep vein thrombosis. Thromb Haemost. 1999;81(1):26-31.
López-Beret P, Orgaz A, Fontcuberta J, et al. Low molecular weight heparin versus oral anticoagulants in the long-term treatment of deep venous thrombosis. J Vasc Surg. 2001;33(1):77-90.
Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, Rigas JR, Lyons RM, Fareed J; ONCENOX Investigators. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. Clin Appl Thromb Hemost. 2006;12(4):389-396.
Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. Arch Intern Med. 2002;162(15):1729-1735.
Romera A, Cairols MA, Vila-Coll R, et al. A randomised open-label trial comparing long-term sub-cutaneous low-molecular-weight heparin compared with oral-anticoagulant therapy in the treatment of deep venous thrombosis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009;37(3):349-356.

Oppsummering av studiene: To av studiene inkluderte kun pasienter uten kreft, tre inkluderte kun pasienter med kreft og tre inkluderte begge deler. Det var separat rapportering for pasienter med og uten kreft i én av studiene.
Effektresultater angitt i evidensprofilen er begrenset til data basert på behandlingsregimer som brukte >50% av full behandlingsdose av LMWH.

Mortalitet: Én studie rapporterte ikke død.

Residivtrombose: Ingen av studiene var blindet. Risikoen for residivtrombose med peroral antikoagulasjon er for pasienter uten kreft basert på relativt nye, store RCTer på akuttbehandling av DVT. For pasienter med ikke-metastasert kreft er risikoestimatet basert på gjennomsnittlig antall hendelser i meta-analysen av de referanseførte studiene, mens for pasienter med disseminert kreft er risikoestimatet basert på data fra Prandoni et al (Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood. 2002;100(10):3484-3488).

Blødning: Studiene er ikke blindet. Risiko for blødning med peroral antikoagulasjon er basert på data fra Prandoni et al og Beyth et al (Long-term outcomes of deep-vein thrombosis. Arch Intern Med. 1995;155(10): 1031-1037) og justert for 6 mnd.

Livskvalitet: Hull et al rapporterte ingen signifikant forskjell i livskvalitet, men indikerte en mulig økt tilfredsstillelse med LMWH fremfor peroral antikoagulasjon. Spørreskjemaet som ble brukt etterspurte ikke direkte om en ev. belasting med daglige injeksjoner.

Posttrombotisk syndrom (PTS): De inkluderte studiene er ikke blindet og pasientene rapporterte selv symptomer etter kun 3 mnd. med behandling. Sammenhengen mellom plager ved 3 mnd og utvikling av PTS på lang sikt er usikker. Risiko med peroral antikoagulasjon forutsetter at alle pasienter bruker kompresjonsstrømper og er basert på data fra observasjonsstudier i en oversikt av Kahn et al (Relationship between deep venous thrombosis and the postthrombotic syndrome. Arch Intern Med. 2004;164(1):17-26.), justert for 2 år.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Warfarin	LMWH	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet	Relativ risiko 0.96 (CI 95% 0.81 - 1.13) Basert på data fra 2,496 pasienter i 7 studier. Oppfølgingstid 6 mnd	**164** per 1000	**157** per 1000 Forskjell: **7 færre** per 1000 (CI 95% 31 færre - 21 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Residiv av DVT, lungeemboli	Relativ risiko 0.62 (CI 95% 0.46 - 0.84) Basert på data fra 2,727 pasienter i 8 studier. Oppfølgingstid 6 mnd	**200** per 1000	**124** per 1000 Forskjell: **76 færre** per 1000 (CI 95% 108 færre - 32 færre)	**Moderat** Risiko for systematiske feil	
Større blødning	Relativ risiko 0.81 (CI 95% 0.55 - 1.2) Basert på data fra 2,737 pasienter i 8 studier. Oppfølgingstid 6 mnd	**80** per 1000	**65** per 1000 Forskjell: **15 færre** per 1000 (CI 95% 36 færre - 15 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Posttrombotisk syndrom	Relativ risiko 0.85 (CI 95% 0.77 - 0.94) Basert på data fra 100 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2 år	**200** per 1000	**170** per 1000 Forskjell: **30 færre** per 1000 (CI 95% 46 færre - 12 færre)	**Lav** Risiko for systematiske feil og bruk av indirekte data	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen					

Referanser

[106] Lee AY et al; Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med. 2003;349(2):146-153.. Pubmed Tidsskrift

[107] Hull RD et al; LITE Trial Investigators. Self-managed long-term low-molecular- weight heparin therapy: the balance of benefits and harms. Am J Med. 2007;120(1):72-82.. Pubmed Tidsskrift

[108] Hull RD et al. Home therapy of venous thrombosis with long-term LMWH versus usual care: patient satisfaction and post-thrombotic syndrome. Am J Med. 2009;122(8):762-769. . Pubmed Tidsskrift

[109] Lopaciuk S et al. Low molecular weight heparin versus acenocoumarol in the secondary prophylaxis of deep vein thrombosis. Thromb Haemost. 1999;81(1):26-31. Pubmed

[110] López-Beret P et al. Low molecular weight heparin versus oral anticoagulants in the long-term treatment of deep venous thrombosis. J Vasc Surg. 2001;33(1):77-90.. Pubmed Tidsskrift

[111] Deitcher SR et al; ONCENOX Investigators. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. Clin Appl Thromb Hemost. 2006;12(4):389-396.. Pubmed Tidsskrift

[112] Meyer G et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. Arch Intern Med. 2002;162(15):1729-1735.. Pubmed Tidsskrift

[113] Romera A et al. A randomised open-label trial comparing long-term sub- cutaneous low-molecular-weight heparin compared with oral-anticoagulant therapy in the treatment of deep venous thrombosis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009;37(3):349-356.. Pubmed Tidsskrift

[114] Prandoni et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood. 2002;100(10):3484-3488.. Pubmed Tidsskrift

[115] Beyth et al. Long-term outcomes of deep-vein thrombosis. Arch Intern Med. 1995;155(10): 1031-1037. Pubmed Tidsskrift

[116] Kahn et al. Relationship between deep venous thrombosis and the postthrombotic syndrome. Arch Intern Med. 2004;164(1):17-26.. Pubmed Tidsskrift

Behandlingslengde ved vedvarende inneliggende CVK

Sterk Anbefaling

Vi anbefaler bruk av antikoagulasjon inntil kateteret kan fjernes fremfor å avbryte behandlingen etter 3 måneder.

Praktisk Info

Ved aktiv kreftsykdom bør det gis LMWH hele behandlingsforløpet. Kan gis enoxaparin 1,5 mg/kg x1, dalteparin 200 IE/kg x 1 eller tinzaparin 175 IE/kg x 1. Se ellers kapittel om Praktisk gjennomføring av antikoagulasjonsbehandling.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Følgende estimater er basert på effekt-studier (med warfarin) av førstegangs proksimal DVT i *underekstremitet*, utløst av risikofaktor. Risiko for residivtrombose ved DVT i overekstremitet er sannsynligvis lavere (observert 8% etter 5 år). Uten behandling er det rapportert at 5% utvikler lungeemboli og 20% posttrombotisk syndrom.

<u>3 vs 6-12 måneder, per 1000 pasienter fulgt i 1-3 år:</u>
9 større blødninger med 3 måneders vs 22 med 6-12 måneders behandling, ingen signifikant forskjell i residivtromboser eller mortalitet.

<u>3-6 måneder vs behandling på ubestemt tid, per 1000 pasienter fulgt i 5 år:</u>
56 residivtromboser (hvorav 1 fatal) ved kortere behandlingslengde sammenlignet med 30 ved behandling på ubestemt tid.

Store blødninger per 1000 (1 år) ved:
Liten blødningsrisiko øker fra 3 til 8.
Moderat blødningsrisiko øker fra 6 til 16.
Høy blødningsrisiko øker fra 24 til 63.

Kvalitet på dokumentasjonen Lav

Lav. Anbefalingen baseres på indirekte data der den relative effekten av behandling er basert på studier på pasienter uten malign sykdom og DVT i underekstremitet. Det er dessuten upresise estimater (vide konfidensintervall) for større blødninger.

Begrunnelse

Det er gjort lite forskning på naturalforløpet av tromber i overekstremitene og enda mindre på effekten av ulike behandlingsmodaliteter. 75% av DVT'er er sekundært til en utløsende faktor, som oftest CVK, malignitet eller pacemaker. Observasjonsstudier og indirekte data fra randomiserte studier på DVT i underekstremitetene har dog vist nytten av behandling da det reduserer risiko for lungeemboli og residivtrombose, muligens reduserer risiko for utvikling av PTS og behandling er forbundet med beskjedent økt blødningsrisiko.

Problemstilling/ PICO

Populasjon:	Langtidsbehandling hos pasienter med ikke-metastasert kreft
Intervensjon:	LMWH
Komparator:	Warfarin

Sammendrag

Bibliografi: Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al; Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med. 2003;349(2):146-153.
Hull RD, Pineo GF, Brant RF, et al; LITE Trial Investigators. Self-managed long-term low-molecular-weight heparin therapy: the balance of benefits and harms. Am J Med. 2007;120(1):72-82.
Hull RD, Pineo GF, Brant R, et al. Home therapy of venous thrombosis with long-term LMWH versus usual care: patient satisfaction and post-thrombotic syndrome. Am J Med. 2009;122(8):762-769.
Lopaciuk S, Bielska-Falda H, Noszczyk W, et al. Low molecular weight heparin versus acenocoumarol in the secondary prophylaxis of deep vein thrombosis. Thromb Haemost. 1999;81(1):26-31.
López-Beret P, Orgaz A, Fontcuberta J, et al. Low molecular weight heparin versus oral anticoagulants in the long-term treatment of deep venous thrombosis. J Vasc Surg. 2001;33(1):77-90.
Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, Rigas JR, Lyons RM, Fareed J; ONCENOX Investigators. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. Clin Appl Thromb Hemost. 2006;12(4):389-396.
Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. Arch Intern Med. 2002;162(15):1729-1735.
Romera A, Cairols MA, Vila-Coll R, et al. A randomised open-label trial comparing long-term sub-cutaneous low-molecular-weight heparin compared with oral-anticoagulant therapy in the treatment of deep venous thrombosis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009;37(3):349-356.

Oppsummering av studiene: To av studiene inkluderte kun pasienter uten kreft, tre inkluderte kun pasienter med kreft og tre inkluderte begge deler. Det var separat rapportering for pasienter med og uten kreft i én av studiene.
Effektresultater angitt i evidensprofilen er begrenset til data basert på behandlingsregimer som brukte >50% av full behandlingsdose av LMWH.

Mortalitet: Én studie rapporterte ikke død.

Residivtrombose: Ingen av studiene var blindet. Risikoen for residivtrombose med peroral antikoagulasjon er for pasienter uten kreft basert på relativt nye, store RCTer på akuttbehandling av DVT. For pasienter med ikke-metastasert kreft er risikoestimatet basert på gjennomsnittlig antall hendelser i meta-analysen av de referanseførte studiene, mens for pasienter med disseminert kreft er risikoestimatet basert på data fra Prandoni et al (Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood. 2002;100(10):3484-3488).

Blødning: Studiene er ikke blindet. Risiko for blødning med peroral antikoagulasjon er basert på data fra Prandoni et al og Beyth et al (Long-term outcomes of deep-vein thrombosis. Arch Intern Med. 1995;155(10): 1031-1037) og justert for 6 mnd.

Livskvalitet: Hull et al rapporterte ingen signifikant forskjell i livskvalitet, men indikerte en mulig økt tilfredsstillelse med LMWH fremfor peroral antikoagulasjon. Spørreskjemaet som ble brukt etterspurte ikke direkte om en ev. belasting med daglige injeksjoner.

Posttrombotisk syndrom (PTS): De inkluderte studiene er ikke blindet og pasientene rapporterte selv symptomer etter kun 3 mnd. med behandling. Sammenhengen mellom plager ved 3 mnd og utvikling av PTS på lang sikt er usikker. Risiko med peroral antikoagulasjon forutsetter at alle pasienter bruker kompresjonsstrømper og er basert på data fra observasjonsstudier i en oversikt av Kahn et al (Relationship between deep venous thrombosis and the postthrombotic syndrome. Arch Intern Med. 2004;164(1):17-26.), justert for 2 år.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Warfarin	 LMWH	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet	Relativ risiko 0.96 (CI 95% 0.81 - 1.13) Basert på data fra 2,496 pasienter i 7 studier. Oppfølgingstid 6 mnd	**164** per 1000	**157** per 1000 Forskjell: **7 færre** per 1000 (CI 95% 31 færre - 21 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Residiv av DVT, lungeemboli	Relativ risiko 0.62 (CI 95% 0.46 - 0.84) Basert på data fra 2,727 pasienter i 8 studier. Oppfølgingstid 6 mnd	**80** per 1000	**50** per 1000 Forskjell: **30 færre** per 1000 (CI 95% 43 færre - 13 færre)	**Moderat** Risiko for systematiske feil	
Større blødning	Relativ risiko 0.81 (CI 95% 0.55 - 1.2) Basert på data fra 2,737 pasienter i 8 studier. Oppfølgingstid 6 mnd	**20** per 1000	**16** per 1000 Forskjell: **4 færre** per 1000 (CI 95% 9 færre - 4 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Posttrombotisk syndrom	Relativ risiko 0.85 (CI 95% 0.77 - 0.94) Basert på data fra 100 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2 år	**200** per 1000 **170** per 1000 Forskjell: **30 færre** per 1000 (CI 95% 46 færre - 12 færre)	**Lav** Risiko for systematiske feil og indirekte data	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[106] Lee AY et al; Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med. 2003;349(2):146-153.. Pubmed Tidsskrift

[107] Hull RD et al; LITE Trial Investigators. Self-managed long-term low-molecular- weight heparin therapy: the balance of benefits and harms. Am J Med. 2007;120(1):72-82.. Pubmed Tidsskrift

[108] Hull RD et al. Home therapy of venous thrombosis with long-term LMWH versus usual care: patient satisfaction and post-thrombotic syndrome. Am J Med. 2009;122(8):762-769. . Pubmed Tidsskrift

[109] Lopaciuk S et al. Low molecular weight heparin versus acenocoumarol in the secondary prophylaxis of deep vein thrombosis. Thromb Haemost. 1999;81(1):26-31. Pubmed

[110] López-Beret P et al. Low molecular weight heparin versus oral anticoagulants in the long-term treatment of deep venous thrombosis. J Vasc Surg. 2001;33(1):77-90.. Pubmed Tidsskrift

[111] Deitcher SR et al; ONCENOX Investigators. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. Clin Appl Thromb Hemost. 2006;12(4):389-396.. Pubmed Tidsskrift

[112] Meyer G et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. Arch Intern Med. 2002;162(15):1729-1735.. Pubmed Tidsskrift

[113] Romera A et al. A randomised open-label trial comparing long-term sub- cutaneous low-molecular-weight heparin compared with oral-anticoagulant therapy in the treatment of deep venous thrombosis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009;37(3):349-356.. Pubmed Tidsskrift

[114] Prandoni et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood. 2002;100(10):3484-3488.. Pubmed Tidsskrift

[115] Beyth et al. Long-term outcomes of deep-vein thrombosis. Arch Intern Med. 1995;155(10): 1031-1037. Pubmed Tidsskrift

[116] Kahn et al. Relationship between deep venous thrombosis and the postthrombotic syndrome. Arch Intern Med. 2004;164(1):17-26.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Langtidsbehandling hos pasienter med metastasert kreft
Intervensjon: LMWH
Komparator: Warfarin

Sammendrag

Bibliografi: Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al; Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med. 2003;349(2):146-153.
Hull RD, Pineo GF, Brant RF, et al; LITE Trial Investigators. Self-managed long-term low-molecular-weight heparin therapy: the balance of benefits and harms. Am J Med. 2007;120(1):72-82.
Hull RD, Pineo GF, Brant R, et al. Home therapy of venous thrombosis with long-term LMWH versus usual care: patient satisfaction and post-thrombotic syndrome. Am J Med. 2009;122(8):762-769.
Lopaciuk S, Bielska-Falda H, Noszczyk W, et al. Low molecular weight heparin versus acenocoumarol in the secondary prophylaxis of deep vein thrombosis. Thromb Haemost. 1999;81(1):26-31.
López-Beret P, Orgaz A, Fontcuberta J, et al. Low molecular weight heparin versus oral anticoagulants in the long-term treatment of deep venous thrombosis. J Vasc Surg. 2001;33(1):77-90.
Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, Rigas JR, Lyons RM, Fareed J; ONCENOX Investigators. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. Clin Appl Thromb Hemost. 2006;12(4):389-396.
Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. Arch Intern Med. 2002;162(15):1729-1735.
Romera A, Cairols MA, Vila-Coll R, et al. A randomised open-label trial comparing long-term sub-cutaneous low-molecular-weight heparin compared with oral-anticoagulant therapy in the treatment of deep venous thrombosis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009;37(3):349-356.

Oppsummering av studiene: To av studiene inkluderte kun pasienter uten kreft, tre inkluderte kun pasienter med kreft og tre inkluderte begge deler. Det var separat rapportering for pasienter med og uten kreft i én av studiene.
Effektresultater angitt i evidensprofilen er begrenset til data basert på behandlingsregimer som brukte >50% av full behandlingsdose av LMWH.

Mortalitet: Én studie rapporterte ikke død.

Residivtrombose: Ingen av studiene var blindet. Risikoen for residivtrombose med peroral antikoagulasjon er for pasienter uten kreft basert på relativt nye, store RCTer på akuttbehandling av DVT. For pasienter med ikke-metastasert kreft er risikoestimatet basert på gjennomsnittlig antall hendelser i meta-analysen av de referanseførte studiene, mens for pasienter med disseminert kreft er risikoestimatet basert på data fra Prandoni et al (Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood. 2002;100(10):3484-3488).

Blødning: Studiene er ikke blindet. Risiko for blødning med peroral antikoagulasjon er basert på data fra Prandoni et al og Beyth et al (Long-term outcomes of deep-vein thrombosis. Arch Intern Med. 1995;155(10): 1031-1037) og justert for 6 mnd.

Livskvalitet: Hull et al rapporterte ingen signifikant forskjell i livskvalitet, men indikerte en mulig økt tilfredsstillelse med LMWH fremfor peroral antikoagulasjon. Spørreskjemaet som ble brukt etterspurte ikke direkte om en ev. belasting med daglige injeksjoner.

Posttrombotisk syndrom (PTS): De inkluderte studiene er ikke blindet og pasientene rapporterte selv symptomer etter kun 3 mnd. med behandling. Sammenhengen mellom plager ved 3 mnd og utvikling av PTS på lang sikt er usikker. Risiko med peroral antikoagulasjon forutsetter at alle pasienter bruker kompresjonsstrømper og er basert på data fra observasjonsstudier i en

oversikt av Kahn et al (Relationship between deep venous thrombosis and the postthrombotic syndrome. Arch Intern Med. 2004;164(1):17-26.), justert for 2 år.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Warfarin	 LMWH	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet	Relativ risiko 0.96 (CI 95% 0.81 - 1.13) Basert på data fra 2,496 pasienter i 7 studier. Oppfølgingstid 6 mnd	**164** per 1000	**157** per 1000 Forskjell: **7 færre** per 1000 (CI 95% 31 færre - 21 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Residiv av DVT, lungeemboli	Relativ risiko 0.62 (CI 95% 0.46 - 0.84) Basert på data fra 2,727 pasienter i 8 studier. Oppfølgingstid 6 mnd	**200** per 1000	**124** per 1000 Forskjell: **76 færre** per 1000 (CI 95% 108 færre - 32 færre)	**Moderat** Risiko for systematiske feil	
Større blødning	Relativ risiko 0.81 (CI 95% 0.55 - 1.2) Basert på data fra 2,737 pasienter i 8 studier. Oppfølgingstid 6 mnd	**80** per 1000	**65** per 1000 Forskjell: **15 færre** per 1000 (CI 95% 36 færre - 15 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Posttrombotisk syndrom	Relativ risiko 0.85 (CI 95% 0.77 - 0.94) Basert på data fra 100 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2 år	**200** per 1000	**170** per 1000 Forskjell: **30 færre** per 1000 (CI 95% 46 færre - 12 færre)	**Lav** Risiko for systematiske feil og bruk av indirekte data	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen					

Referanser

[106] Lee AY et al; Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med. 2003;349(2):146-153.. Pubmed Tidsskrift

[107] Hull RD et al; LITE Trial Investigators. Self-managed long-term low-molecular- weight heparin therapy: the balance of benefits and harms. Am J Med. 2007;120(1):72-82.. Pubmed Tidsskrift

[108] Hull RD et al. Home therapy of venous thrombosis with long-term LMWH versus usual care: patient satisfaction and post-thrombotic syndrome. Am J Med. 2009;122(8):762-769. . Pubmed Tidsskrift

[109] Lopaciuk S et al. Low molecular weight heparin versus acenocoumarol in the secondary prophylaxis of deep vein thrombosis. Thromb Haemost. 1999;81(1):26-31. Pubmed

[110] López-Beret P et al. Low molecular weight heparin versus oral anticoagulants in the long-term treatment of deep venous thrombosis. J Vasc Surg. 2001;33(1):77-90.. Pubmed Tidsskrift

[111] Deitcher SR et al; ONCENOX Investigators. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. Clin Appl Thromb Hemost. 2006;12(4):389-396.. Pubmed Tidsskrift

[112] Meyer G et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. Arch Intern Med. 2002;162(15):1729-1735.. Pubmed Tidsskrift

[113] Romera A et al. A randomised open-label trial comparing long-term sub- cutaneous low-molecular-weight heparin compared with oral-anticoagulant therapy in the treatment of deep venous thrombosis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009;37(3):349-356.. Pubmed Tidsskrift

[114] Prandoni et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood. 2002;100(10):3484-3488.. Pubmed Tidsskrift

[115] Beyth et al. Long-term outcomes of deep-vein thrombosis. Arch Intern Med. 1995;155(10): 1031-1037. Pubmed Tidsskrift

[116] Kahn et al. Relationship between deep venous thrombosis and the postthrombotic syndrome. Arch Intern Med. 2004;164(1):17-26.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon:	Førstegangs-VT utløst av forbigående, ikke-kirurgisk risikofaktor med høy blødningsrisiko
Intervensjon:	Forlenget antikoagulasjon
Komparator:	Kortvarig antikoagulasjon

Sammendrag

Bibliografi: Palareti G, Cosmi B, Legnani C, et al; PROLONG Investigators. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. N Engl J Med. 2006;355(17): 1780-1789.
Schulman S, Granqvist S, Holmstrom M, et al; The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. N Engl J Med. 1997;336(6):393-398.
Kearon C, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. N Engl J Med. 1999;340(12):901-907.
Farraj RS. Anticoagulation period in idiopathic venous thromboembolism. How long is enough? Saudi Med J. 2004;25(7):848-851.

Studiene hadde ulik oppfølgingstid (10 mnd til 3 år) og lengde på kortvarig behandling med vitamin K antagonist (3-6 mnd).

Mortalitet: Det var få antall hendelser. To studier ble stoppet tidlig pga observert positiv effekt i intervensjongruppen.

Residivtrombose: Det antas at residivrisikoen etter det første året er ca halvparten av risikoen i løpet av det første året. Mortalitetsrisiko ved residivtrombose etter avsluttet behandling er anslått til 3.6% av Carrier et al.

Blødning: Årlig risiko for blødning er basert på data fra kontrollgruppene i de inkluderte studiene. Mortalitetsrisiko ved blødning under pågående initial antikoagulasjonsbehandling er anslått til 11.3% av Carrier et al.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Kortvarig antikoagulasjon	 Forlenget antikoagulasjon	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet	Relativ risiko 0.57 (CI 95% 0.31 - 1.03) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**63** per 1000	**36** per 1000	**Moderat** Upresise estimater	
		Forskjell: **27 færre** per 1000 (CI 95% 44 færre - 2 flere)			
Residiv-trombose (1 år)	Relativ risiko 0.12 (CI 95% 0.09 - 0.38) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**50** per 1000	**6** per 1000	**Høy**	
		Forskjell: **44 færre** per 1000 (CI 95% 45 færre - 31 færre)			
Residiv-trombose (5 år)	Relativ risiko 0.12 (CI 95% 0.09 - 0.38) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**150** per 1000	**18** per 1000	**Høy**	
		Forskjell: **132 færre** per 1000 (CI 95% 137 færre - 93 færre)			
Større blødning ved høy risiko (1 år)	Relativ risiko 2.63 (CI 95% 1.02 - 6.76) Basert på data fra 1,184 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 10-36 mnd	**24** per 1000	**63** per 1000	**Moderat** Upresise estimater	
		Forskjell: **39 flere** per 1000 (CI 95% 0 flere - 122 flere)			
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen					

Referanser

[290] Palareti G et al; PROLONG Investigators. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. N Engl J Med. 2006;355(17): 1780-1789.. Pubmed Tidsskrift

[291] Schulman S et al; The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. N Engl J Med. 1997;336(6):393-398.. Pubmed Tidsskrift

[292] Kearon C et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. N Engl J Med. 1999;340(12):901-907.. Pubmed Tidsskrift

[293] Farraj RS. Anticoagulation period in idiopathic venous thromboembolism. How long is enough? Saudi Med J. 2004;25(7):848-851.. Pubmed

Trombolyse ved lungeemboli og samtidig kreftsykdom

Svak Anbefaling

Ved akutt lungeemboli med hypotensjon (BT <90 mm Hg) foreslår vi systemisk trombolyse til pasienter uten høy blødningsrisiko.
Til selekterte pasienter uten hypotensjon, men med sentrale lungeembolier, lav blødningsrisiko og med tegn til klinisk forverring, foreslår vi at det vurderes systemisk trombolyse.

Praktisk Info

Kliniske tegn på ustabil pasient der trombolyse bør vurderes: Fall i systolisk blodtrykk (men vedvarende >90mmHg), takykardi, halsvenestuvning, hypoxi, tegn til redusert vevsperfusjon, manglende bedring på konservativ behandling.
Iv UFH i fulldose bør gis før trombolyse. Det er ikke utført noen direkte sammenligning mellom å pause eller kontinuere UFH under trombolytisk behandling, og begge alternativer kan således vurderes.

Risikofaktorer for blødning og kontraindikasjoner for trombolyse:
Absolutte kontraindikasjoner:

- Strukturell intrakraniell sykdom
- Tidligere intracerebral blødning
- Iskemisk slag de siste 3 mnd
- Pågående blødning
- Nylig hjerne- eller spinalkirurgi
- Nylig hodetraume med fraktur eller hjerneskade
- Blødningsdiatese

Relative kontraindikasjoner:

- Systolisk BT > 180 mm Hg eller diastolisk BT > 110 mm Hg
- Nylig ekstrakraniell blødning
- Nylig kirurgi eller annen invasiv prosedyre
- Iskemisk slag de siste 3 mnd
- Antikoagulasjon (eks. warfarin)
- Hjertekompresjoner

- Perikarditt eller perikardvæske
- Diabetes retinopati
- Graviditet
- Alder > 75 år
- Lav kroppsvekt (eks < 60 kg)
- Kvinne
- Afrikansk opprinnelse

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper — Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Trombolyse vs antikoagulantia per 1000 pasienter (oppfølging 10-30 dager): Ingen sikker effekt på mortalitet eller residiverende lungeemboli. Økt antall større blødninger; i beste fall fra 1 til 2/1000, i verste fall fra 62 til 101/1000.

Kvalitet på dokumentasjonen — Lav

Lav. Basert på en metaanalyse der det var både upresise estimater (vide konfidensintervall) for alle utfall, risiko for systematiske feil i enkelte av de inkluderte studiene og tegn til publiseringsskjevhet.

Verdier og preferanser — Ingen betydelig variasjon forventet

Hos de aller dårligste pasientene, med høyest mortalitet, anses selv en beskjeden reduksjon i død oppveie for økt blødningstendens og tatt i betraktning denne gevinsten antas flertallet pasienter ønske behandling.

Begrunnelse

Det er enn så lenge uavklart om raskere tilbakegang av lungeemboli med trombolyse veier opp for et økt antall større blødninger. Det er dessuten stor variasjon i pasientgruppen hva gjelder prognose og mortalitet, og det foreligger ingen validert risikoskår for å skille mellom disse. Det finnes derimot dokumentasjon av lav kvalitet som tyder på at trombolyse reduserer død og residiverende lungeemboli hos de dårligste pasientene. Det anbefales i lys av dette at ustabile pasienter gis trombolytisk behandling på vital indikasjon.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Akutt lungeemboli, høy risiko
Intervensjon: Systemisk trombolyse
Komparator: Standard antikoagulasjon

Sammendrag

Bibliografi: Dong B, Jirong Y, Wang Q, Wu T. Thrombolytic treatment for pulmonary embolism. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(2);CD004437
Becattini C, Agnelli G, Salvi A, et al; TIPES Study Group. Bolus tenecteplase for right ventricle dysfunction in hemodynamically stable patients with pulmonary embolism. Thromb Res. 2010;125(3):e82-e86.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Standard antikoagulasjon	Systemisk trombolyse	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**

Større blødning ved lav risiko	Relativ risiko 1.63 (CI 95% 1 - 2.68) Basert på data fra 847 pasienter i 12 studier. Oppfølgingstid 10 dager	**1** per 1000 **2** per 1000 Forskjell: **1 flere** per 1000 (CI 95% 0 færre - 2 flere)	**Moderat** Risiko for systematiske feil og upresise estimater	
Større blødning ved høy risiko	Relativ risiko 1.63 (CI 95% 1 - 2.68) Basert på data fra 847 pasienter i 12 studier. Oppfølgingstid 10 dager	**62** per 1000 **101** per 1000 Forskjell: **39 flere** per 1000 (CI 95% 0 færre - 104 flere)	**Moderat** Risiko for systematiske feil og upresise estimater	
Mortalitet	Relativ risiko 0.7 (CI 95% 0.37 - 1.31) Basert på data fra 847 pasienter i 12 studier. Oppfølgingstid 30 dager	**89** per 1000 **62** per 1000 Forskjell: **27 færre** per 1000 (CI 95% 56 færre - 28 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og upresise estimater	
Residiv	Relativ risiko 0.7 (CI 95% 0.4 - 1.21) Basert på data fra 801 pasienter i 9 studier. Oppfølgingstid 30 dager	**57** per 1000 **40** per 1000 Forskjell: **17 færre** per 1000 (CI 95% 34 færre - 12 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og upresise estimater	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[307] Dong B et al. Thrombolytic treatment for pulmonary embolism. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(2);CD004437. Pubmed Tidsskrift

[308] Becattini C et al; TIPES Study Group. Bolus tenecteplase for right ventricle dysfunction in hemodynamically stable patients with pulmonary embolism. Thromb Res. 2010;125(3):e82-e86.. Pubmed Tidsskrift

Dosering ved nyresvikt

Svak Anbefaling

For pasienter som får terapeutiske doser med LMWH som også har alvorlig nyresvikt (estimert GFR < 30 mL/min), foreslår vi redusert dose basert på anti-faktor Xa måling.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Standard dose LMWH hos pasienter med alvorlig nyresvikt kan gi overdosering og dermed blødningskomplikasjoner.

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Kvaliteten på dokumentasjonen er lav pga manglende studier på denne problemstillingen, dataene baserer seg på sammenlikninger av observasjonsstudier med og uten nyresviktpasienter.

Begrunnelse

Det er ingen direkte studier av dette spørsmålet. Det foreligger ingen data som tilsier hvor stor nyresvikt som skal til for dosejustering, eller hvor mye dosen skal justeres. Dette blir altså en skjønnsmessig avgjørelse. Like fullt tror vi at nyresvikt øker blødningsfaren hos pasienter som bruker LMWH. I studiene vi referer til har de enten halvert dosen hos nyresviktpasienter eller redusert etter en skjønnsmessig vurdering. Verken Felleskatalogen eller Legemiddelhåndboken gir reelle doseforslag. Nyresvikt i studiene har vært definert som GFR < 30 ml/min. Vi foreslår at man ved GFR < 30 ml/min måler anti-faktor Xa. Terapeutisk nivå av anti-faktor Xa ved LMWH dosert to ganger om dagen er fra 0.5-1.0 IU/mL og ved LMWH dosert en gang om dagen fra 1.0-2.0 IU/mL.

Dosering ved trombocytopeni

Informasjon/Råd

Hos pasienter med malign sykdom og trombocytopeni kan man bruke fulldose antikoagulasjon ved behandling av venøs tromboembolisme så lenge platetallet er over 50 x 109/l og det ikke er tegn til blødning; for pasienter med platetall under 50 x 109/l må vurderingen om behandling og dosering gjøres individuelt, og med ytterste forsiktighet.

Bruk av vena cava filter

Sterk Anbefaling

Hos pasienter med akutt tromboembolisme (DVT eller lungeemboli (LE)) hvor det er kontraindisert med antikoagulasjon, anbefaler vi innsetting av vena cava filter.

Praktisk Info

Bruk av IVC filter vurderes hos pasienter som av ulike grunner ikke kan bruke antikoagulasjon. Pasienten bør følges jevnlig for revurdering av mulighet for å starte antikoagulasjon, med ev. etterfølgende fjerning av filter ved endt behandling. For pasienter med primært presenterende lungeemboli, kortvarig kontraindikasjon for antikoagulasjon og ingen påvist proksimal DVT på UL, kan det vurderes å avvente innsetting av IVC filter.

Ved forventet midlertidig kontraindikasjon til antikoagulasjon er et alternativ å sette inn et temporært filter og fjerne dette når standard antikoagulasjonsbehandling kan gjenopptas. Det må dog has i mente at ikke-permanente filtre som ikke fjernes kan ha høyere komplikasjonsrate på sikt enn permanente filtre. Ved evt senere oppstart av antikoagulasjon foreslås det at pasienten behandles på sedvanlig vis, dvs med samme medikasjon og tidslengde som pasienter uten filter. IVC filter anses ikke i seg selv være indikasjon for forlenget medikamentell behandling.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Den relative effekten av filterbehandling antas være lik for pasienter med og uten antikoagulasjon. Dog vil utgangsrisikoen for venøs tromboemboli hos ikke-antikoagulerte pasienter være høyere, slik at filterbehandling vil redusere et høyere absolutt antall residivtromboser.
Ulempe: En systematisk oversikt over 89 retrospektive "case series" indikerte at opptil 10% av pasientene utviklet tromber i tilknytning til filteret.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Moderat. Basert på indirekte data (randomisert studie på pasienter behandlet med antikoagulasjon) med upresise estimater for alle utfall. I tillegg er det lagt til grunn en rekke mindre observasjonsstudier.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Ved kontraindikasjon til standard antikoagulasjonsbehandling antas nesten alle pasienter akseptere innsetting av filter da dette vil redusere antall tilfeller av lungeemboli.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Proksimal DVT i underekstremitet på antikoagulasjonsbehandling
Intervensjon: Vena cava filter
Komparator: Ingen filter

Sammendrag

Bibliografi: Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. N Engl J Med. 1998;338(7):409-415.
PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. Circulation. 2005;112(3):416-422.

Pasientene fikk initialbehandling med LMWH eller UFH etterfulgt av peroral antikoagulasjon i minst 3 mnd.
Fire ulike filtre ble brukt: Vena Tech LGM (B. Braun Melsugen AG), titanium Greenfield (Boston Scientific Corporation), Cardial (C.R. Bard, Inc) og Bird's Nest (Cook Group Incorporated).

Posttrombotisk syndrom: Det ble ikke brukt et standardisert verktøy for å måle PTS.

Komplikasjoner: I PREPIC-studien ble det ikke rapportert noen komplikasjoner direkte relatert til filteret. Mismetti et al (prospektiv studie) rapporterte en komplikasjonsinsidens på 3.2% (ekskludert sårhematom og "filter tilting") blant 220 pasienter som fikk et ikke-permanent filter. Athanasoulis et al (retrospektiv studie) rapporterte en insidens på 0.3% for større komplikasjoner blant 1731 pasienter.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen filter	 Vena cava filter	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**

Mortalitet	Relativ risiko 0.95 (CI 95% 0.78 - 1.16) Basert på data fra 400 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 8 år	**515** per 1000 **89** per 1000 Forskjell: **26 færre** per 1000 (CI 95% 113 færre - 82 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Lungeemboli	Relativ risiko 0.41 (CI 95% 0.2 - 0.86) Basert på data fra 304 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 8 år	**151** per 1000 **62** per 1000 Forskjell: **89 færre** per 1000 (CI 95% 121 færre - 21 færre)	**Moderat** Upresise estimater	
Residiv DVT	Relativ risiko 1.3 (CI 95% 0.93 - 1.82) Basert på data fra 310 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 8 år	**273** per 1000 **355** per 1000 Forskjell: **82 flere** per 1000 (CI 95% 19 færre - 224 færre)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning	Relativ risiko 0.83 (CI 95% 0.52 - 1.34) Basert på data fra 337 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 8 år	**185** per 1000 **154** per 1000 Forskjell: **31 færre** per 1000 (CI 95% 89 færre - 63 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
PTS	Relativ risiko 0.87 (CI 95% 0.66 - 1.13) Basert på data fra 379 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2 år	**699** per 1000 **608** per 1000 Forskjell: **91 færre** per 1000 (CI 95% 238 færre - 91 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[3] Decousus H et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Pre?vention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. N Engl J Med. 1998;338(7):409-415.. Pubmed Tidsskrift

[4] PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. Circulation. 2005;112(3):416-422.. Pubmed Tidsskrift

Svak Anbefaling

Til pasienter med akutt tromboembolisme (DVT eller LE) som har fått vena cava filter fordi de ikke kunne antikoaguleres, foreslår vi at man starter opp antikoagulasjon hvis blødningsrisikoen avtar.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Per 1000 pasienter fulgt i 8 år: Vena cava filter vs ingen filter hos pasienter som har fått minst 3 måneders behandling med antikoagulantia: lungeemboli (LE) reduseres fra 151 til 62. Ingen sikker effekt er sett på mortalitet, posttrombotisk syndrom (PTS) eller blødninger. Det er vist en tendens til økt antall residiverende DVT og således ses det ingen effekt på det sammensatte utfallet residiverende tromboembolisme (DVT + LE).

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Moderat. Basert på en randomisert studie med upresise estimater for alle utfall.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Da filter kun reduserer antall tilfeller av LE, men samtidig sannsynligvis gir flere residiv-DVT'er, antar man at flertallet av pasienter ville ønske å starte antikoagulasjonsbehandling når blødningsrisikoen er akseptabel.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Proksimal DVT i underekstremitet på antikoagulasjonsbehandling
Intervensjon: Vena cava filter
Komparator: Ingen filter

Sammendrag

Bibliografi: Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. N Engl J Med. 1998;338(7):409-415.
PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. Circulation. 2005;112(3):416-422.

Pasientene fikk initialbehandling med LMWH eller UFH etterfulgt av peroral antikoagulasjon i minst 3 mnd.
Fire ulike filtre ble brukt: Vena Tech LGM (B. Braun Melsugen AG), titanium Greenfield (Boston Scientific Corporation), Cardial (C.R. Bard, Inc) og Bird's Nest (Cook Group Incorporated).

Posttrombotisk syndrom: Det ble ikke brukt et standardisert verktøy for å måle PTS.

Komplikasjoner: I PREPIC-studien ble det ikke rapportert noen komplikasjoner direkte relatert til filteret. Mismetti et al (prospektiv studie) rapporterte en komplikasjonsinsidens på 3.2% (ekskludert sårhematom og "filter tilting") blant 220 pasienter som fikk et ikke-permanent filter. Athanasoulis et al (retrospektiv studie) rapporterte en insidens på 0.3% for større komplikasjoner blant 1731 pasienter.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen filter — Vena cava filter	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet	Relativ risiko 0.95 (CI 95% 0.78 - 1.16) Basert på data fra 400 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 8 år	**515** per 1000 — **89** per 1000 Forskjell: **26 færre** per 1000 (CI 95% 113 færre - 82 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Lungeemboli	Relativ risiko 0.41 (CI 95% 0.2 - 0.86) Basert på data fra 304 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 8 år	**151** per 1000 — **62** per 1000 Forskjell: **89 færre** per 1000 (CI 95% 121 færre - 21 færre)	**Moderat** Upresise estimater	
Residiv DVT	Relativ risiko 1.3 (CI 95% 0.93 - 1.82) Basert på data fra 310 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 8 år	**273** per 1000 — **355** per 1000 Forskjell: **82 flere** per 1000 (CI 95% 19 færre - 224 færre)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning	Relativ risiko 0.83 (CI 95% 0.52 - 1.34) Basert på data fra 337 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 8 år	**185** per 1000 — **154** per 1000 Forskjell: **31 færre** per 1000 (CI 95% 89 færre - 63 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
PTS	Relativ risiko 0.87 (CI 95% 0.66 - 1.13) Basert på data fra 379 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 2 år	**699** per 1000 — **608** per 1000 Forskjell: **91 færre** per 1000 (CI 95% 238 færre - 91 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[3] Decousus H et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Pre?vention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. N Engl J Med. 1998;338(7):409-415.. Pubmed Tidsskrift

[4] PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. Circulation. 2005;112(3):416-422.. Pubmed Tidsskrift

Profylakse ved cancerkirurgi: Generell, gastro-, kolorektal, bariatrisk, urologisk, gynekologisk og karkirurgi

Sterk Anbefaling

For pasienter som opereres for cancer og uten økt risiko for større blødningskomplikasjoner, anbefales forlenget profylakse i 4 uker med lavmolekylært heparin (LMWH) fremfor kortvarig profylakse frem til utskrivelse.

For anbefalinger vedrørende innlagte pasienter med kreftsykdom, men som ikke gjennomgår cancerkirurgi henvises det til kapittelet "Kirurgi og forebygging av venøs tromboemboli". Pasienter med kreftsykdom vil oftest ha en moderat til høy risiko for tromboembolisme.

Praktisk Info

Følgende dosering foreslås: Sc dalteparin 5000 IE x 1. Sc enoxaparin 40 mg x 1. Sc tinzaparin 4500 IE x 1. Dosejusteres ved nyresvikt (GFR < 30). Ved ev. behov for adjuvant kjemoterapi eller annen tilleggsbehandling hos cancerpasientene, bør man kunne vurdere i hvert enkelt tilfelle om forlenget profylakse vil forstyrre eller utsette denne tilleggsbehandling.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

13 færre ikke-fatale VT pr 1000 opererte, og uten økning i blødningskomplikasjoner, når profylakse gis i 4 uker sammenlignet med 1 uke.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Moderat. Inkomplett blinding i studiene gir mulig systematiske feil i resultatene og redusert tiltro til effektestimatene.

Verdier og preferanser

Ingen betydelig variasjon forventet

Vi mener alle eller nær sagt alle pasienter trolig vil ønske å bruke LMWH i 4 uker gitt den betydelige reduksjon i tromboemboliske hendelser, selvom selv-injeksjoner kan være beheftet med ubehag og lokale reaksjoner.

Ressursbruk og andre hensyn

Ingen vesentlige problemer med anbefalt alternativ

Noe dyrere å bruke forlenget profylakse (ca 350 NOK/uke/pasient)

Begrunnelse

Den sterke anbefalingen for forlenget bruk av tromboseprofylakse vektlegger en betydelig gevinst i tromboemboliske hendelser, inkludert fatale LE, uten økning i blødninger.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Utvidet profylakse hos høyrisikopasienter, eks. med aktiv malign sykdom
Intervensjon: Utvidet medikamentell profylakse
Komparator: Kortvarig medikamentell profylakse

Sammendrag

Lav kvalitet på dokumentasjonen: De inkluderte studiene hadde ufullstendig blinding og oppga ufullstendige data på allokeringsprosedyre. Det er dessuten målt et surrogat endemål i form av asymptomatisk DVT screenet ved venografi i stedet for det pasientviktige utfallet symptomatisk DVT.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Kortvarig medikamentell profylakse	 Utvidet medikamentell profylakse	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet	Odds ratio 1.12 (CI 95% 0.65 - 1.93) Basert på data fra 1,021 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 3 mnd	**54** per 1000	**60** per 1000 Forskjell: **16 flere** per 1000 (CI 95% 18 færre - 45 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
DVT + lungeemboli	Odds ratio 0.22 (CI 95% 0.06 - 0.8) Basert på data fra 901 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 3 mnd	**17** per 1000	**4** per 1000 Forskjell: **13 færre** per 1000 (CI 95% 16 færre - 3 færre)	**Lav** Risiko for systematiske feil og indirekte data	
Større blødning	Odds ratio 1.11 (CI 95% 0.62 - 1.97) Basert på data fra 1,242 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 3 mnd	**12** per 1000	**13** per 1000 Forskjell: **1 flere** per 1000 (CI 95% 5 færre - 11 færre)	**Lav** Risiko for systematiske feil og upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Profylakse ved nevrokirurgi

Svak Anbefaling

Ved nevrokirurgi foreslår vi bruk av kompresjonsstrømper med tillegg av lavmolekylært heparin (LMWH) frem til utskrivelse eller mobilisering, når adekvat hemostase er etablert og blødningsrisiko har avtatt.

Praktisk Info

Spinalkirurgi: Økt risiko for DVT og lungeemboli inkluderer kombinert bakre og fremre tilgang, multiple operative nivåer, pasientspesifikke faktorer som høy alder, tidligere DVT eller lungeemboli og malignitet.

Større blødning er definert som blødning som gir masseeffekt på postoperativ MR og forverret nevrologisk status eller et stor sårhematom som gir store smerter.

Kranitomi: Risiko for både DVT, lungeemboli og blødning varierer sannsynligvis mellom ulike pasientpopulasjoner og prosedyrer. I fravær av en validert risikoskår og basert på tilgjengelige observasjonsstudier gir følgende faktorer høy risiko:

- Høy alder
- Malignitet
- Langvarig kirurgi
- Parese

Ytterligere faktorer som kan gi økt blødningsrisiko er listet i tabellen under.

Foreslått dosering: sc dalteparin 5000 IE x 1, enoxaparin 40 mg x 1, tinzaparin 4500 IE x 1. Dosereduksjon ved alvorlig nyresvikt (GFR < 30). Profylakse gis under sykehusoppholdet. Kompresjonsstrømper anbefales til låret.

Risikofaktorer for større blødning: Dette er ikke et skåringsverktøy. Gjennomsnittlig risiko tilsvarer ca 1%, høy risiko 2%

Generelle faktorer	Aktiv blødning, tidligere større blødning, kjent ubehandlet blødningsforstyrrelse Alvorlig nyre- eller leversvikt Trombocytopeni Akutt slag. Ukontrollert hypertensjon Spinalpunksjon, epidural- eller spinalanestesi innen siste 4 t eller neste 12 t Bruk av blodfortynnende
Prosedyrespesifikke faktorer	**Bukkirurgi**: Mann, preoperativ Hb < 13g/dl, malignitet, omfattende kirurgi (2 eller flere prosedyrer, vanskelig disseksjon, > 1 anastomose)
	Pankreatikoduodenenktomi: Sepsis, pankreaslekkasje, "sentinel-blødning"
	Leverreseksjon: Antall segment, samtidig ekstrahepatisk organreseksjon, levermalignitet, preoperativ anemi eller trombocytopeni
	Hjertekirurgi: ASA-bruk, klopidogrel < 3 d preoperativ, BMI > 25, akutt kirurgi, mer enn 5 graft, høy alder, nyresvikt, lang operasjonstid
	Torakskirurgi: Pneumonektomi eller utvidet reseksjon

	Prosedyrer med potensielt alvorlige konsekvenser av blødning: Kraniotomi, spinalkirurgi eller - traume, rekonstruktiv kirurgi med "free flap"

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Risiko for DVT og LE ved ***kraniotomi*** er estimert til > 100/1000, mens intrakraniell blødningsrisiko er estimert til 11/1000. Bruk av kompresjonsstrømper halverer antall tromboemboliske hendelser til 51/1000. Dette på bekostning av økt antall hudkomplikasjoner. Tillegg av LMWH forventes å redusere antall tromboemboliske hendelser til 18/1000, men øker potensielt antall intrakranielle blødninger til 22/1000 . Det er en tendens til økt dødelighet blant pasienter som får LMWH.

Risiko for tromboembolisme ved ***spinalkirurgi*** anses være rundt 49/1000. Dette reduseres til 18/1000 og 16/1000 med henholdsvis kompresjonsstrømper og LMWH. Blødninger øker fra 5/1000 til 10/1000 med LMWH, mens strømper gir opptil 4-doblet risiko for hudkomplikasjoner (fra 13 til 54/1000).

Kvalitet på dokumentasjonen

Lav

Lav for kraniotomi. Effektestimatene er hentet fra en metaanalyse som inkluderte bruk av "intermittent compression device" (IPCD), ulike medikamentelle regimer som fondaparinuks og warfarin og dessuten andre populasjoner som generell kirurgi.

Lav også for spinalkirurgi. Dokumentasjonen er basert på studier på en blandet kirurgisk populasjon grunnet få studier på spinalkirurgi med lav metodologisk kvalitet. Studier på strømper er stort sett små og av variabel metodologisk kvalitet.

Begrunnelse

Vår svake anbefaling for utsatt oppstart av LMWH er basert på den høye risikoen for større blødninger generelt og intrakranielle blødninger spesielt og beskyttelsen som kompresjonsstrømper vil gi mot tromboemboliske hendelser. Gitt tilleggseffekten av LMWH mht ytterligere reduksjon i tromboemboliske hendelser bør LMWH innsettes straks blødningsrisikoen er vurdert som lav, etter det første døgnet. Denne vurderingen bør utføres av kirurgen/operatøren.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Mekanisk profylakse (IPCD) hos kraniotomerte
Intervensjon: Intermittent Compression Device
Komparator: Ingen profylakse

Sammendrag

Bibliografi: Collen JF, Jackson JL, Shorr AF, Moores LK. Prevention of venous thromboembolism in neurosurgery: a metaanalysis. Chest. 2008;134(2):237-249.
Danish SF, Burnett MG, Ong JG, Sonnad SS, Maloney-Wilensky E, Stein SC. Prophylaxis for deep venous thrombosis in craniotomy patients: a decision analysis. Neurosurgery. 2005;56(6):1286-1292, discussion 1292-1294.
Chan AT, Atiemo A, Diran LK, et al. Venous thromboembolism occurs frequently in patients undergoing brain tumor surgery despite prophylaxis. J Thromb Thrombolysis. 1999;8(2):139-142.

Lav kvalitet på dokumentasjonen: Kvaliteten er nedgradert grunnet manglende blinding og at inklusjons- og eksklusjonskriterier ikke er beskrevet. Den endelige analysen inkluderte studier som brukte surrogate endepunkter i form av asymptomatisk distal DVT.
Utgangsrisiko: For pasienter med moderat risiko er den antatte risikoen uten profylakse basert på pasienter med symptomatisk venøs tromboemboli i en oversikt over 2949 pasienter (13 studier) av Danish et al, justert for mottatt profylakse.

For pasienter med høy risiko er den antatte risikoen uten profylakse basert på en observasjonsstudie på 2366 nevrokirurgiske pasienter av Chan et al, hvorav 84% ble operert og 67% hadde kreft. Risikoestimatet er jusert for mottatt profylakse, inkludert pasienter med kun medikamentell (15%), kun mekanisk (4%), eller dobbel profylakse (53%).
Det bemerkes at både ujustert og justert risiko for symptomatisk venøs tromboemboli viste seg være tilnærmet lik i en nylig retrospektiv studie på 1195 pasienter med spontan eller traumatisk intrakraniell blødning (Chan 2009).

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen profylakse	 Intermittent Compression Device	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Moderat risiko: DVT + lungeemboli	Relativ risiko 0.41 (CI 95% 0.21 - 0.78) Oppfølgingstid 2 RCT	**51** per 1000	**21** per 1000 Forskjell: **30 færre** per 1000 (CI 95% 40 færre - 11 færre)	**Lav** Risiko for systematikse feil og indirekte data	
Høy risiko: DVT + lungeemboli	Relativ risiko 0.41 (CI 95% 0.21 - 0.78) Oppfølgingstid 2 RCT	**100** per 1000	**41** per 1000 Forskjell: **59 færre** per 1000 (CI 95% 79 færre - 22 færre)	**Lav** Risiko for systematiske feil og indirekte data	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen					

Referanser

[259] Collen JF et al. Prevention of venous thromboembolism in neurosurgery: a meta-analysis. Chest. 2008: 134 (2) :237-249.. Pubmed Tidsskrift

[260] Danish SF et al. Prophylaxis of deep venous thrombosis in craniotomy Patients: a decision analysis. Neurosurgery. 2005, 56 (6) :1286-1292, discussion 1292-1294.. Pubmed

[261] Chan AT et al. Venous thromboembolism Occurs Frequently in Patients undergoing brain tumor surgery despite prophylaxis. J Thromb Thrombolysis. 1999, 8 (2) :139-142.. Pubmed

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Mekanisk profylakse hos kraniotomerte
Intervensjon: Intermittent Compression Device
Komparator: Kompresjonsstrømper

Sammendrag

Bibliografi: Collen JF, Jackson JL, Shorr AF, Moores LK. Prevention of venous thromboembolism in neurosurgery: a metaanalysis. Chest. 2008;134(2):237-249.
Danish SF, Burnett MG, Ong JG, Sonnad SS, Maloney-Wilensky E, Stein SC. Prophylaxis for deep venous thrombosis in craniotomy patients: a decision analysis. Neurosurgery. 2005;56(6):1286-1292, discussion 1292-1294.
Chan AT, Atiemo A, Diran LK, et al. Venous thromboembolism occurs frequently in patients undergoing brain tumor surgery despite prophylaxis. J Thromb Thrombolysis. 1999;8(2):139-142.
CLOTS Trials Collaboration; Dennis M, Sandercock PA, Reid J, et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. Lancet. 2009;373(9679):1958-1965.

Venøs tromboemboli (VT): Det er lav kvalitet på dokumentasjonen da de inkluderte studiene ikke var blindet, hadde ufullstendig oppfølging og målte surrogate endemål.
Risikoen for VT ved bruk av kompresjonsstrømper hos pasienter med moderat utgangsrisiko er basert på en oversikt over 2949 pasienter (13 studier) av Danish et al. For pasienter med høy utgangsrisiko er data basert på en observasjonsstudie på 2366 nevrokirurgiske pasienter av Chan et al, hvorav 84% ble operert og 67% hadde kreft.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Kompresjonsstrømper — Intermittent Compression Device	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Høy risiko: DVT + lungeemboli	Relativ risiko 0.81 (CI 95% 0.32 - 1.78) Oppfølgingstid 3 RCT	**51** per 1000 — **41** per 1000 Forskjell: **10 færre** per 1000 (CI 95% 35 færre - 40 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og upresise estimater	
Moderat risiko: DVT + lungeemboli	Relativ risiko 0.81 (CI 95% 0.32 - 1.78) Oppfølgingstid 3 RCT	**26** per 1000 — **21** per 1000 Forskjell: **5 færre** per 1000 (CI 95% 18 færre - 20 flere)	**Lav** Risiko for systematiske feil og upresise estimater	
Hudkomplikasjoner	Relativ risiko 0.25 (CI 95% 0.14 - 0.43) Oppfølgingstid 1 RCT	**51** per 1000 — **13** per 1000 Forskjell: **38 færre** per 1000 (CI 95% 44 færre - 29 færre)	**Lav** Risiko for systematiske feil og indirekte data	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[100] Dennis M et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to Reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (clots trial 1): a multicentre, randomized controlled trial. Lancet. 2009: 373 (9679) :1958-1965.. Pubmed Tidsskrift

[259] Collen JF et al. Prevention of venous thromboembolism in neurosurgery: a meta-analysis. Chest. 2008: 134 (2) :237-249.. Pubmed Tidsskrift

[260] Danish SF et al. Prophylaxis of deep venous thrombosis in craniotomy Patients: a decision analysis. Neurosurgery. 2005, 56 (6) :1286-1292, discussion 1292-1294.. Pubmed

[261] Chan AT et al. Venous thromboembolism Occurs Frequently in Patients undergoing brain tumor surgery despite prophylaxis. J Thromb Thrombolysis. 1999, 8 (2) :139-142.. Pubmed

Problemstilling/ PICO

Populasjon:	Tromboseprofylakse hos kraniotomerte
Intervensjon:	LMWH
Komparator:	Ingen behandling

Sammendrag

Bibliografi: Iorio A, Agnelli G. Low-molecular-weight and unfractionated heparin for prevention of venous thromboembolism in neurosurgery: a meta-analysis. Arch Intern Med. 2000;160(15):2327-2332.
Mismetti P, Laporte S, Darmon JY, Buchmuller A, Decousus H. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. Br J Surg. 2001;88(7):913-930.
Danish SF, Burnett MG, Ong JG, Sonnad SS, Maloney-Wilensky E, Stein SC. Prophylaxis for deep venous thrombosis in craniotomy patients: a decision analysis. Neurosurgery. 2005;56(6):1286-1292, discussion 1292-1294.
Chan AT, Atiemo A, Diran LK, et al. Venous thromboembolism occurs frequently in patients undergoing brain tumor surgery despite prophylaxis. J Thromb Thrombolysis. 1999;8(2):139-142.

Symptomatisk venøs tromboemboli: Kvaliteten på dokumentasjonen er nedgradert til moderat da det er målt surrogate endepunkter.
Utgangsrisiko: For pasienter med moderat risiko er den antatte risikoen uten profylakse basert på pasienter med symptomatisk venøs tromboemboli i en oversikt over 2949 pasienter (13 studier) av Danish et al, justert for mottatt profylakse.
For pasienter med høy risiko er den antatte risikoen uten profylakse basert på en observasjonsstudie på 2366 nevrokirurgiske pasienter av Chan et al, hvorav 84% ble operert og 67% hadde kreft. Risikoestimatet er jusert for mottatt profylakse, inkludert pasienter med kun medikamentell (15%), kun mekanisk (4%), eller dobbel profylakse (53%).
Det bemerkes at både ujustert og justert risiko for symptomatisk venøs tromboemboli viste seg være tilnærmet lik i en nylig retrospektiv studie på 1195 pasienter med spontan eller traumatisk intrakraniell blødning (Chan 2009).
Intrakraniell blødning (ICH): Det relative risikoestimatet for intrakraniell blødning er beregnet ved bruk av indirekte data fra studier på generell- og abdominalkirurgi.
Den samlede risikoen for ICH er basert på 20 studier (32.000 pasienter) på kraniotomerte pasienter som mottok profylakse med IPCD (Danish et al).
Direkte, men upresise, data fra to studier på nevrokirurgiske pasienter viste en odds ratio for ikke-fatal større blødning på 1.68 (0.62-4.52). Nesten 90% av blødningskomplikasjonene var i form av en intrakraniell blødning.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen behandling LMWH	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Høy risiko: DVT + LE	Odds ratio 0.48 (CI 95% 0.28 - 0.83) Oppfølgingstid 2 RCT. 30-56 dager	**10** per 1000 **51** per 1000 Forskjell: **49 færre** per 1000 (CI 95% 70 færre - 16 færre)	**Moderat** Risiko for systematiske feil	
Død	Odds ratio 1.74 (CI 95% 0.94 - 3.22) Basert på data fra 922 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 30-56 dager	**35** per 1000 **59** per 1000 Forskjell: **24 flere** per 1000 (CI 95% 2 færre - 69 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Moderat risiko: DVT + LE	Odds ratio 0.48 (CI 95% 0.28 - 0.83) Oppfølgingstid 2 RCT. 30-56 dager	**51** per 1000 **25** per 1000 Forskjell: **26 færre** per 1000 (CI 95% 36 færre - 8 færre)	**Moderat** Risiko for systematiske feil	
Intrakraniell blødning	Odds ratio 2.03 (CI 95% 1.37 - 3.01) Oppfølgingstid 3 RCT. 30-56 dager	**14** per 1000 **28** per 1000 Forskjell: **14 flere** per 1000 (CI 95% 5 flere - 26 flere)	**Moderat** Indirekte data	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[260] Danish SF et al. Prophylaxis of deep venous thrombosis in craniotomy Patients: a decision analysis. Neurosurgery. 2005, 56 (6) :1286-1292, discussion 1292-1294.. Pubmed

[261] Chan AT et al. Venous thromboembolism Occurs Frequently in Patients undergoing brain tumor surgery despite prophylaxis. J Thromb Thrombolysis. 1999, 8 (2) :139-142.. Pubmed

[262] Iorio A et al. Low-molecular-weight and unfractionated heparin for prevention of venous thromboembolism in neurosurgery: a meta-analysis. Arch Intern Med. 2000; 160 (15) :2327-2332.. Pubmed Tidsskrift

[263] Mismetti P et al. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. Br J Surg. 2001, 88 (7) :913-930.. Pubmed Tidsskrift

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Mekanisk (IPCD) + medikamentell profylakse hos kraniotomerte
Intervensjon: IPCD + heparin
Komparator: IPCD

Sammendrag

Bibliografi: Kakkos SK, Caprini JA, Geroulakos G, Nicolaides AN, Stansby GP, Reddy DJ. Combined intermittent pneumatic leg compression and pharmacological prophylaxis for prevention of venous thromboembolism in high-risk patients (Review) Cochrane Library. 2008;(4).
Danish SF, Burnett MG, Ong JG, Sonnad SS, Maloney-Wilensky E, Stein SC. Prophylaxis for deep venous thrombosis in craniotomy patients: a decision analysis. Neurosurgery. 2005;56(6):1286-1292, discussion 1292-1294.
Chan AT, Atiemo A, Diran LK, et al. Venous thromboembolism occurs frequently in patients undergoing brain tumor surgery despite prophylaxis. J Thromb Thrombolysis. 1999;8(2):139-142.
Mismetti P, Laporte S, Darmon JY, Buchmuller A, Decousus H. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. Br J Surg. 2001;88(7):913-930.

Venøs tromboemboli: Det er svært lav kvalitet på dokumentasjonen av flere grunner; inkludert manglende blinding i en studie, en annen studie ekskluderte en stor andel pasienter før vurdering av det primære endepunktet, det er brukt indirekte data for beregning av relativ effekt basert på to studier som vurderte abdominal- og elektiv ortopedisk kirurgi med måling av surrogate endepunkt og medikamentell profylakse inkluderte fondaparinux og warfarin i hver studie. Mekanisk profylakse inkluderte IPCD med eller uten kompresjonsstrømper.
Den relative risikoen er kalkulert etter ekskludering av en studie av Ramos et al som vurderte IPCD pluss LDUH vs LDUH alene.
Blødning: Det relative risikoestimatet er basert på syv studier som har vurdert LMWH vs ingen profylakse i generell og abdominalkirurgi.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** IPCD	 IPCD + heparin	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
DVT + lungeemboli	Relativ risiko 0.43 (CI 95% 0.17 - 1.08) Oppfølgingstid 3 RCT, oppfølging utskrivning	**21** per 1000	**9** per 1000 Forskjell: **12 færre** per 1000	**Veldig lav** Risiko for systematiske feil, indirekte data og upresise estimater	

	eller 30 dager etter utskrivning	(CI 95% 17 færre - 2 flere)		
Større blødning	Relativ risiko 2.03 (CI 95% 1.37 - 3.01) Oppfølgingstid 7 RCT, oppfølging 7-270 dager	**13** per 1000 **27** per 1000 Forskjell: **14 flere** per 1000 (CI 95% 5 flere - 27 flere)	**Moderat** Indirekte data	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[260] Danish SF et al. Prophylaxis of deep venous thrombosis in craniotomy Patients: a decision analysis. Neurosurgery. 2005, 56 (6) :1286-1292, discussion 1292-1294.. Pubmed

[261] Chan AT et al. Venous thromboembolism Occurs Frequently in Patients undergoing brain tumor surgery despite prophylaxis. J Thromb Thrombolysis. 1999, 8 (2) :139-142.. Pubmed

[263] Mismetti P et al. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. Br J Surg. 2001, 88 (7) :913-930.. Pubmed Tidsskrift

[281] Kakkos SK, Caprini JA, Geroulakos G, Nicolaides AN, Stansby GP, Reddy DJ Combined intermittent pneumatic leg compression and pharmacological prophylaxis for prevention of venous thromboembolism in high-risk patients.. Pubmed Tidsskrift

Polikliniske pasienter uten tilleggsrisiko for tromboembolisk sykdom eller nylig gjennomgått operasjon

Svak Anbefaling

Vi foreslår ingen profylakse fremfor rutinemessig bruk av lavmolekylært heparin (LMWH).

Merknad: Med tilleggsrisiko for DVT/LE menes i denne sammenheng: Pågående cytostatikabehandling, innlagt CVK, tidligere venetrombose, redusert bevegelighet, bruk av hormonbehandling, angiogeneseinhibitorer, thalidomide og lenalidomide.
For anbefalinger vedrørende pasienter med kreftsykdom innlagt på en ikke-kirurgisk avdeling henvises det til kapittelet "Indremedisin og forebygging av venøs tromboemboli". Pasienter med kreftsykdom vil oftest ha en intermediær til høy risiko for tromboembolisme.

Praktisk Info

Risikoen for tromboembolisme er spesielt økt ved visse krefttyper: hjernesvulst, adenocarcinom i lungen, malignitet i ovarie, nyre, pankreas, colon, ventrikkel og prostata i tillegg til hematologiske tilstander. I tillegg øker risikoen ved aktiv kreftterapi og ved inneliggende CVK.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Om man utgår fra følgende risiko per år uten profylakse: symptomatisk DVT/LE 29 per 1000 pasienter, større blødning 7/1000 og mindre blødning 27/1000, vil LMWH redusere DVT/LE til 16/1000 uten signifikant effekt på antall blødninger. Warfarin gir en 4-doblet økt risiko for større blødning.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Moderat. Estimater for LMWH er basert på en meta-analyse som viste en viss heterogenitet på tvers av studiene samt upresise estimater for død og blødninger. Estimater for warfarin er basert på en meta-analyse der de individuelle studiene var av variabel metodologisk kvalitet og estimatene for alle utfall var upresise.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Det vil trolig foreligge en viss variasjon i pasienters preferanser for og mot profylaktisk behandling pga variabel trombogenitet i grunnlidelsen og blødningsstatus/risiko.

Begrunnelse

Pasienter med kreft har minst 6 ganger økt risiko for venøs tromboemboli (VT), og utvikling av DVT er forbundet med økt varighet av sykehusinnleggelser og redusert levetid. Imidlertid er det stor forskjell i risikoen for DVT og lungeemboli blant pasienter med og uten ytterligere risikofaktorer som beskrevet. Anbefalingen er derfor at pasienter uten tilleggsrisiko ikke skal ha medisinsk tromboseprofylakse gitt sannsynlig liten absolutt effekt på bekostning av økte kostnader og daglige injeksjoner.
Pågående cytostatikabehandling er lagt til som en risikofaktor delvis grunnet indirekte data fra en studie som vurderte semuloparin mot placebo samt en systematisk oversikt fra Cochrane som viste effekt av tromboseprofylakse hos polikliniske kreftpasienter behandlet med kjemoterapi. Det presiseres at studiegrunnlaget ikke var tilstrekkelig stort til at endelig konklusjon vedrørende en ev. økt blødningsrisiko kunne stadfestes. Individuelle vurderinger av pasientens nytte av tromboseprofylakse bør derfor veies opp mot blødningsrisikoen.

Tilleggsreferanser: DiNisioM, PorrecaE, FerranteN, OttenHM, CuccurulloF, RutjesAWS. Primaryprophylaxisforvenousthromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 2. Art. No.: CD008500. DOI: 10.1002/14651858.CD008500.pub2.
Giancarlo Agnelli, M.D., Daniel J. George, M.D., Ajay K. Kakkar, M.B. Semuloparin for Thromboprophylaxis?in Patients Receiving Chemotherapy for Cancer.?N Engl J Med 2012;366:601-9.??

Problemstilling/ PICO

Populasjon:	Pasienter med malign kreftsykdom, men uten andre indikasjoner for antikoagulasjon
Intervensjon:	Heparin
Komparator:	Ingen antikoagulasjon

Sammendrag

Bibliografi: Akl EA, Gunukula S, Barba M, et al. Parenteral anticoagulation in patients with cancer who have no therapeutic or prophylactic indication for anticoagulation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(4):CD006652.

Risiko for systematiske feil: Kun et fåtall av studiene hadde mangelfull blinding og det er derfor ikke nedgradert for dette.

Heterogenitet: Det er moderat heterogenitet (variasjon) i effektestimatene i studiene som har vurdert død etter et år. En subgruppeanalyse på mortalitet tyder på at det kan foreligge en reduksjon i mortalitet hos pasienter med småcellet lungekreft, men ikke sikkert hos pasienter med langtkommen kreft.

Utfall Tidsramme	Resultater og målinger fra studier	Estimert effekt i aktuell populasjon Ingen antikoagulasjon	 Heparin	Tiltro til estimert intervensjonseffekt (kvalitet på dokumentasjonen)	Konklusjon
Mortalitet	Relativ risiko 0.93 (CI 95% 0.85 - 1.02) Basert på data fra 2,531 pasienter i 8 studier. Oppfølgingstid 1 år	**649** per 1000	**604** per 1000 Forskjell: **45 færre** per 1000 (CI 95% 97 færre - 13 flere)	**Moderat** Heterogene og upresise estimater	
Symptomatisk venøs tromboemboli	Relativ risiko 0.55 (CI 95% 0.37 - 0.82) Basert på data fra 2,264 pasienter i 7 studier. Oppfølgingstid 1 år	**29** per 1000	**16** per 1000 Forskjell: **13 færre** per 1000 (CI 95% 18 færre - 5 færre)	**Høy**	
Større blødning	Relativ risiko 1.3 (CI 95% 0.59 - 2.88) Basert på data fra 2,843 pasienter i 9 studier. Oppfølgingstid 1 år	**7** per 1000	**9** per 1000 Forskjell: **2 flere** per 1000 (CI 95% 3 færre - 11 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Mindre blødning	Relativ risiko 1.05 (CI 95% 0.75 - 1.46) Basert på data fra 2,345 pasienter i 7 studier. Oppfølgingstid 12 uker	**27** per 1000	**28** per 1000 Forskjell: **1 flere** per 1000 (CI 95% 7 færre - 12 flere)	**Moderat** Upresise estimater	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[179] Akl EA et al. Parenteral anticoagulation in Patients with cancer who have no therapeutic or prophylactic indication for anticoagulation. Cochrane Database Syst Rev. 2011; (4): CD006652.. Pubmed Tidsskrift

Polikliniske pasienter med tilleggsrisiko for tromboembolisk sykdom

Svak Anbefaling

For pasienter med maligne solide svulster foreslår vi bruk av lavmolekylært heparin (LMWH) forutsatt lav blødningsrisiko.

Praktisk Info

Risikoen for tromboembolisme er spesielt økt ved visse krefttyper: hjernesvulst, adenocarcinom i lungen, malignitet i ovarie, nyre, pankreas, colon, ventrikkel og prostata i tillegg til hematologiske tilstander. I tillegg øker risikoen ved aktiv kreftterapi og ved inneliggende CVK.

Følgende dosering foreslås: sc dalteparin 5000 IE x 1 eller enoxaparin 40 mg x 1 gitt under pågående aktiv tumorrettet behandling. Dosejustering eller seponering vurderes ved redusert nyrefunksjon (GFR< 30).

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Liten netto gevinst, eller små forskjeller mellom alternativene

Det vil sannsynligvis foreligge variabel risiko for DVT og LE uten profylakse. Den relative effeken av LMWH vil dog være lik og som følger: Symptomatisk DVT/LE reduseres med 45%, uten at man har kunnet vise signifikant effekt på død ved 12 måneder eller økt antall blødninger.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Moderat. Estimater for LMWH er basert på en meta-analyse som viste en viss heterogenitet på tvers av studiene samt upresise estimater for død og blødninger.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Det vil trolig foreligge en viss variasjon i pasienters preferanser for og mot profylaktisk behandling pga variabel trombogenitet i grunnlidelsen og blødningsstatus/risiko.

Begrunnelse

Pasienter med kreft har minst 6 ganger økt risiko for venøs tromboemboli (VT), og utvikling av DVT er forbundet med økt varighet av sykehusinnleggelser og redusert levetid. Imidlertid er det stor forskjell i risikoen for DVT og lungeemboli blant pasienter med og uten ytterligere risikofaktorer som beskrevet. Anbefalingen er derfor at pasienter uten tilleggsrisiko ikke skal ha medisinsk tromboseprofylakse gitt sannsynlig liten absolutt effekt på bekostning av økte kostnader og daglige injeksjoner.
Pågående cytostatikabehandling er lagt til som en risikofaktor delvis grunnet indirekte data fra en studie som vurderte semuloparin mot placebo samt en systematisk oversikt fra Cochrane som viste effekt av tromboseprofylakse hos polikliniske kreftpasienter behandlet med kjemoterapi. Det presiseres at studiegrunnlaget ikke var tilstrekkelig stort til at endelig konklusjon vedrørende en ev. økt blødningsrisiko kunne stadfestes. Individuelle vurderinger av pasientens nytte av tromboseprofylakse bør derfor veies opp mot blødningsrisikoen.

Tilleggsreferanser: DiNisioM, PorrecaE, FerranteN, OttenHM, CuccurulloF, RutjesAWS. Primaryprophylaxisforvenousthromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 2. Art. No.: CD008500. DOI: 10.1002/14651858.CD008500.pub2.
Giancarlo Agnelli, M.D., Daniel J. George, M.D., Ajay K. Kakkar, M.B. Semuloparin for Thromboprophylaxis in Patients Receiving Chemotherapy for Cancer. N Engl J Med 2012;366:601-9.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Pasienter med malign kreftsykdom, men uten andre indikasjoner for antikoagulasjon
Intervensjon: Heparin
Komparator: Ingen antikoagulasjon

Sammendrag

Bibliografi: Akl EA, Gunukula S, Barba M, et al. Parenteral anticoagulation in patients with cancer who have no therapeutic or prophylactic indication for anticoagulation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(4):CD006652.

Risiko for systematiske feil: Kun et fåtall av studiene hadde mangelfull blinding og det er derfor ikke nedgradert for dette.

Heterogenitet: Det er moderat heterogenitet (variasjon) i effektestimatene i studiene som har vurdert død etter et år. En subgruppeanalyse på mortalitet tyder på at det kan foreligge en reduksjon i mortalitet hos pasienter med småcellet lungekreft, men ikke sikkert hos pasienter med langtkommen kreft.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen antikoagulasjon	Heparin	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet	Relativ risiko 0.93 (CI 95% 0.85 - 1.02) Basert på data fra 2,531 pasienter i 8 studier. Oppfølgingstid 1 år	**649** per 1000	**604** per 1000 Forskjell: **45 færre** per 1000 (CI 95% 97 færre - 13 flere)	**Moderat** Heterogene og upresise estimater	
Symptomatisk venøs tromboemboli	Relativ risiko 0.55 (CI 95% 0.37 - 0.82) Basert på data fra 2,264 pasienter i 7 studier. Oppfølgingstid 1 år	**29** per 1000	**16** per 1000 Forskjell: **13 færre** per 1000 (CI 95% 18 færre - 5 færre)	**Høy**	
Større blødning	Relativ risiko 1.3 (CI 95% 0.59 - 2.88) Basert på data fra 2,843 pasienter i 9 studier. Oppfølgingstid 1 år	**7** per 1000	**9** per 1000 Forskjell: **2 flere** per 1000 (CI 95% 3 færre - 11 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Mindre blødning	Relativ risiko 1.05 (CI 95% 0.75 - 1.46) Basert på data fra 2,345	**27** per 1000	**28** per 1000	**Moderat** Upresise estimater	

	pasienter i 7 studier. Oppfølgingstid 12 uker	Forskjell: **1 flere** per 1000 (CI 95% 7 færre - 12 flere)		

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[179] Akl EA et al. Parenteral anticoagulation in Patients with cancer who have no therapeutic or prophylactic indication for anticoagulation. Cochrane Database Syst Rev. 2011; (4): CD006652.. Pubmed Tidsskrift

Sterk Anbefaling

Vi fraråder bruk av warfarin som profylakse.

Praktisk Info

Risikoen for tromboembolisme er spesielt økt ved visse krefttyper: hjernesvulst, adenocarcinom i lungen, malignitet i ovarie, nyre, pankreas, colon, ventrikkel og prostata i tillegg til hematologiske tilstander. I tillegg øker risikoen ved aktiv kreftterapi og ved inneliggende CVK.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Om man utgår fra følgende risiko per år uten profylakse: symptomatisk DVT/LE 29 per 1000 pasienter, større blødning 7/1000 og mindre blødning 27/1000, vil LMWH redusere DVT/LE til 16/1000 uten signifikant effekt på antall blødninger. Warfarin gir en 4-doblet økt risiko for større blødning.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Moderat. Estimater for LMWH er basert på en meta-analyse som viste en viss heterogenitet på tvers av studiene samt upresise estimater for død og blødninger. Estimater for warfarin er basert på en meta-analyse der de individuelle studiene var av variabel metodologisk kvalitet og estimatene for alle utfall var upresise.

Verdier og preferanser

Ingen betydelig variasjon forventet

Det vil trolig foreligge en viss variasjon i pasienters preferanser for og mot profylaktisk behandling pga variabel trombogenitet i grunnlidelsen og blødningsstatus/risiko, dog vil neppe noen ønske bruke warfarin gitt betydelig økt blødningsrisiko og bedre alternativer tilgjengelig.

Begrunnelse

Pasienter med kreft har minst seks ganger økt risiko for venøs tromboemboli, og utvikling av DVT er forbundet med økt varighet av sykehusinnleggelser og redusert levetid. Imidlertid er det stor forskjell i risikoen for DVT og lungeemboli blant pasienter med og uten

ytterligere risikofaktorer som beskrevet. Anbefalingen er derfor at pasienter uten tilleggsrisiko ikke skal ha medisinsk tromboseprofylakse gitt sannsynlig liten absolutt effekt på bekostning av økte kostnader og daglige injeksjoner.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Pasienter med malign kreftsykdom, men uten andre indikasjoner for antikoagulasjon
Intervensjon: Peroral antikoagulasjon
Komparator: Ingen antikoagulasjon

Sammendrag

Bibliografi: Akl EA, Gunukula S, Barba M, et al. Parenteral anticoagulation in patients with cancer who have no therapeutic or prophylactic indication for anticoagulation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(4):CD006652.

Risiko for systematiske feil: 4/5 inkluderte studier hadde mangelfull blinding og allokeringsprosedyren var uklart beskrevet i to studier. Kun én studie benyttet seg av en "intention-to-treat-analyse".

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen antikoagulasjon	 Peroral antikoagulasjon	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet	Relativ risiko 0.94 (CI 95% 0.87 - 1.03) Basert på data fra 1,604 pasienter i 5 studier. Oppfølgingstid 1 år	**457** per 1000	**430** per 1000 Forskjell: **27 færre** per 1000 (CI 95% 59 færre - 14 flere)	**Moderat** Risiko for systematiske feil	
Symptomatisk venøs tromboemboli	Relativ risiko 0.15 (CI 95% 0.02 - 1.2) Basert på data fra 315 pasienter i 1 studier. Oppfølgingstid 1 år	**43** per 1000	**6** per 1000 Forskjell: **37 færre** per 1000 (CI 95% 42 færre - 9 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Større blødning	Relativ risiko 4.24 (CI 95% 1.85 - 9.68) Basert på data fra 1,282 pasienter i 4 studier. Oppfølgingstid 1 år	**22** per 1000	**93** per 1000 Forskjell: **71 flere** per 1000 (CI 95% 19 flere - 191 flere)	**Moderat** Risiko for systematiske feil	
Mindre blødning	Relativ risiko 3.34 (CI 95% 1.66 - 6.74) Basert på data fra 851 pasienter i 3 studier. Oppfølgingstid 1 år	**79** per 1000	**264** per 1000 Forskjell: **185 flere** per 1000 (CI 95% 52 flere - 453 flere)	**Moderat** Risiko for systematiske feil	

Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen

Referanser

[179] Akl EA et al. Parenteral anticoagulation in Patients with cancer who have no therapeutic or prophylactic indication for anticoagulation. Cochrane Database Syst Rev. 2011; (4): CD006652.. Pubmed Tidsskrift

Profylakse hos polikliniske pasienter med CVK

Svak Anbefaling

Vi foreslår ingen profylakse fremfor rutinemessig bruk av lavmolekylært heparin (LMWH) eller warfarin.

Praktisk Info

PICC-line gir høyere tromboserisiko enn CVK. Andre faktorer som kan gi økt risiko inkluderer venstresidig CVK, stråleterapi mot thorax og tidligere CVK.

Nøkkelinfo

Fordeler og ulemper

Overveiende fordeler av anbefalt alternativ

Uten profylakse estimeres risiko for DVT og lungeemboli (LE) til 49/1000, større blødning 5/1000, infeksjon 71/1000. DVT og LE reduseres med 22/1000 med profylaktisk behandling. Det er ikke vist noen sikker fordelaktig effekt av LMWH eller warfarin på øvrige utfall, selv om det er vist en trend mot økt antall blødninger.

Kvalitet på dokumentasjonen

Moderat

Moderat, pga lavt antall hendelser i studiene.

Verdier og preferanser

Betydelig variabilitet er forventet eller usikkert

Denne populasjonen er ansett å ha moderat-høy risiko for DVT/LE. For pasienter med krefttyper som gir høy tromboserisiko og samtidig har lav blødningsrisiko vil det trolig foreligge et flertall som vil ønske profylaktisk behandling.

Begrunnelse

Pasienter med kreft har minst seks ganger økt risiko for DVT og lungeemboli, og utvikling av DVT er forbundet med redusert overlevelse. For pasienter med sentralvenøst kateter er det klart forhøyet risiko for tromboembolisk hendelse. Studiene utført er gjort på en heterogen populasjon bestående av ulike krefttyper, ulik tumorrettet behandling og ulik lengde på profylakse, hvilket gjør det vanskelig å gi konkrete råd om hvilke grupper som bør og ikke bør tilbys profylaktisk behandling. På generelt grunnlag vil man si at pasienter som har CVK er under aktiv behandling, og av den grunn også vil ha betydelig forhøyet blødningsrisiko.

Problemstilling/ PICO

Populasjon: Pasienter med malign sykdom og samtidig CVK
Intervensjon: Heparin
Komparator: Ingen antikoagulasjon

Sammendrag

Bibliografi: Akl EA, Gunukula SK, van Doormaal FF, et al. Parenteral anticoagulation in patients with cancer who have no therapeutic or prophylactic indication for anticoagulation. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(4)CD006652.
Akl EA, Vasireddi SR, Yosuico VE, Barba M, Sperati F, Cook D, Schunemann H. Anticoagulation for thrombosis prophylaxis in cancer patients with central venous catheters. Cochrane Database Syst Rev. 2011;4:CD006468.

Kvalitet på dokumentasjonen: De inkluderte studiene viser variable resultater (moderat heterogenitet) på effekten av heparin på død ved 12 mnd (det statistiske målet I2 er på 41%). En subgruppeanalyse viste statistisk signifikant forskjell og antydet bedre overlevelse hos pasienter med småcellet lungekreft, men ikke hos pasienter med langtkommen kreft.
Det er brukt delvis indirekte data: Den relative effekten av heparin er basert på studier på cancerpasienter *uten* CVK. Ved å gjøre dette oppnådde man et mer presist estimat på relativ risiko da studiene var større/inkluderte flere pasienter.

Utfall Tidsramme	**Resultater og målinger fra studier**	**Estimert effekt i aktuell populasjon** Ingen antikoagulasjon Heparin	**Tiltro til estimert intervensjonseffekt** (kvalitet på dokumentasjonen)	**Konklusjon**
Mortalitet	Relativ risiko 0.93 (CI 95% 0.85 - 1.02) Basert på data fra 2,531 pasienter i 8 studier.	**65** per 1000 **60** per 1000 Forskjell: **5 færre** per 1000 (CI 95% 10 færre - 1 flere)	**Moderat** Heterogene data	
DVT og lungeemboli	Relativ risiko 0.55 (CI 95% 0.37 - 0.82) Basert på data fra 2,264 pasienter i 7 studier.	**49** per 1000 **27** per 1000 Forskjell: **22 færre** per 1000 (CI 95% 31 færre - 9 flere)	**Høy**	
Større blødning	Relativ risiko 1.3 (CI 95% 0.59 - 2.88) Basert på data fra 2,843 pasienter i 9 studier.	**5** per 1000 **7** per 1000 Forskjell: **2 flere** per 1000 (CI 95% 2 flere - 9 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Infeksjon	Relativ risiko 0.91 (CI 95% 0.49 - 1.68)	**71** per 1000 **65** per 1000	**Moderat** Upresise estimater	

	Basert på data fra 626 pasienter i 3 studier.	Forskjell: **6 færre** per 1000 (CI 95% 36 færre - 48 flere)		
Trombocytopeni	Relativ risiko 0.85 (CI 95% 0.49 - 1.46) Basert på data fra 836 pasienter i 3 studier.	**66** per 1000 **56** per 1000 Forskjell: **10 færre** per 1000 (CI 95% 34 færre - 30 flere)	**Moderat** Upresise estimater	
Inkluderte studier og detaljer om opp- og nedgraderingsfaktorer i kvalitetsvurderingen				

Referanser

[179] Akl EA et al. Parenteral anticoagulation in Patients with cancer who have no therapeutic or prophylactic indication for anticoagulation. Cochrane Database Syst Rev. 2011; (4): CD006652.. Pubmed Tidsskrift

[181] Akl EA, Vasireddi SR, Gunukula S, Yosuico VED, Barba M, Sperati F, Cook D, Schünemann H Anticoagulation for patients with cancer and central venous catheters.. Pubmed Tidsskrift

Profylakse ved trombocytopeni

Informasjon/Råd

Hos pasienter med malign sykdom og mild trombocytopeni (platetall > 80 x109/l) kan man bruke medikamentell profylakse.

Ved platetall under 80 x 109/l bør vurderingen gjøres individuelt, og tett oppfølging anbefales.

15 - Metode og bakgrunn

FAGLIG RETNINGSLINJE FOR ANTITROMBOTISK BEHANDLING OG TROMBOSEPROFYLAKSE

Oversatt, tilpasset og oppdatert versjon av

"Antithrombotic Therapy and the Prevention of Thrombosis, 9th Edition: American College of Chest Physicians Evidence-based Guidelines"

Redaksjonskomiteen: Per Olav Vandvik, Annette Kristiansen, Linn Brandt, Eivind Berge, Anders E. Dahm, Sigrun Halvorsen, Per Morten Sandset.

Vi presenterer her en faglig retningslinje innen antitrombotisk behandling, spesielt tilpasset norske forhold. Retningslinjen er utviklet med utgangspunkt i en nylig publisert internasjonal retningslinje og publiseres i et nytt og brukervennlig format for helsepersonell. Vi redegjør for bakgrunnen og organiseringen av arbeidet. Vi beskriver også hvordan den originale retningslinjen ""Antithrombotic Therapy and the Prevention of Thrombosis, 9th Edition: American College of Chest Physicians Evidence-based Guidelines" (AT9 heretter) ble utviklet og hvordan vi har tilpasset og oversatt anbefalingene til bruk i Norge.

1. INNLEDNING

1.1 DEFINISJON AV KLINISKE RETNINGSLINJER

I henhold til nye internasjonale standarder for pålitelige retningslinjer (Trustworthy guidelines, Institute of Medicine 2011) og Helsedirektoratets "Veileder for kunnskapsbaserte faglige retningslinjer" bør kliniske retningslinjer inkludere en systematisk gjennomgang av tilgjengelig dokumentasjon og en balansert vurdering av fordeler og ulemper ved ulike behandlingsalternativ (1,9,12). Slike retningslinjer etablerer en standard for utredning, behandling og oppfølging av pasient- eller diagnosegrupper, og tjener som et hjelpemiddel for helsepersonell ved avveininger som må tas i deres kliniske hverdag. Faglige retningslinjer er virkemidler hvis endemål er å sikre høy kvalitet, riktige prioriteringer og forhindre uønsket variasjon i behandlingstilbudet.

Retningslinjer er ikke rettslig bindende, men faglig normerende for valg man anser fremmer kvalitet, god praksis og likhet i tjenesten. Helsepersonell må likevel vise faglig skjønn i vurderingen av hver enkelt pasient og ta hensyn til den individuelle pasients behov (12).

1.2 MOTIVASJONEN BAK NY RETNINGSLINJE FOR ANTITROMBOTISK BEHANDLING OG TROMBOSEPROFYLAKSE

Problemstillinger relatert til forebygging og behandling av arteriell og venøs trombose går på tvers av et flertall ulike kliniske spesialiteter og en og samme pasient kan for én diagnose møte opptil flere ulike spesialister i løpet av sykdomsperioden. Dette krever at ulike spesialiteter diskuterer seg frem til felles behandlingsstrategier. Flere andre land har av den grunn opprettet egne foreninger for trombose og hemostase. Våren 2013 ble Norsk Selskap for Trombose og Hemostase opprettet med det siktemål å bli opptatt som en tverrfaglig spesialforening i Den norske legeforening (heretter kalt Legeforeningen). Selskapets formål er å arbeide med problemstillinger knyttet til hemostase og trombose, og spesielt:

- Bidra til kompetanseøkning om hemostase og trombose på alle nivåer innenfor den medisinske profesjonen.
- Oppmuntre til og fremme klinisk arbeid, forskning og undervisning innen fagfeltet og bidra til tverrfaglig samarbeid.
- Spre kunnskap om hva som er forenlig med god forebygging og behandling basert på dokumenterte erfaringer og vitenskap, inkludert å utarbeide faglige retningslinjer.

Denne retningslinjen eksemplifiserer nettopp et bredt samarbeid og omhandler et omfattende spekter av tema; inkludert behandling ved dyp venetrombose og lungeemboli, hjerneinfarkt, kardiovaskulær sykdom (ekskludert akuttfasen av hjerteinfarkt), atrieflimmer, perifer karsykdom, profylakse ved kirurgiske-, indremedisinske og ortopediske tilstander, behandling av venøs tromboembolisme og profylakse ved

samtidig graviditet, og perioperativ håndtering av blodfortynnende medikamenter og administrasjon av antikoagulantia. Retningslinjen har, grunnet begrenset med tid og ressurser, i denne versjonen ikke tatt for seg resterende kapitler i AT9 som dekker behandling av barn, klaffesykdommer, diagnostikk av tromboembolisme og håndtering av heparinindusert trombocytopeni (HIT).

2. ORGANISERINGEN AV ARBEIDET

2.1 OPPDRAGET

Norsk Hematologisk Forening opprettet i 2010 et mandat for utvikling av retningslinjer for antitrombotisk behandling og profylakse; hvilket ble fulgt opp av Per Morten Sandset. Samtidig hadde Per Olav Vandvik redaktøransvar for flere av kapitlene i AT9. Vandvik kontaktet i 2010 Sandset med forslaget at AT9 kunne tilpasses og oversettes til norsk bruk. Samarbeidet ble formalisert høsten 2010 med etablering av en arbeidsgruppe med etter hvert 43 fageksperter fordelt på 11 kapitler. Initiativet er organisert som et forsknings- og utviklingsprosjekt kalt SNAP-IT (Smooth National Adaptation and Presentation of guidelines to Improve Thrombosis Treatment) med det formål å adaptere og oppdatere en internasjonal retningslinje til norske forhold i et nytt publiseringsformat (se pkt.4).

AT9 er en av verdens ledende retningslinjer for antitrombotisk behandling og består av omlag 600 anbefalinger. Siden forrige versjon publisert i 2008 har 128 klinikere og forskere fra en rekke land, deriblant Norge, gjennomført en omfattende revisjon. Evalueringen av kunnskapsgrunnlaget og utvikling av anbefalingene baseres på GRADE-metodikken (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation; http://www.gradeworkinggroup.org) i tråd med internasjonal konsensus og føringer i Helsedirektoratets nye Veileder for utvikling av kunnskapsbaserte retningslinjer (12).

Helsedirektoratet besluttet i 2011 å utarbeide informasjonsmateriell for helsepersonell om de nye perorale antikoagulantia (dabigatran, rivaroksaban og apiksaban). En rådgivende nasjonal ekspertgruppe ble nedsatt for å utarbeide en omtale av de nye antikoagulasjonsmidlene med laboratorieinformasjon og praktiske, kliniske råd knyttet til bruk.

På grunn av de overlappende intensjoner inngikk arbeidsgruppen og Helsedirektoratet et samarbeid vinteren 2012 med mål om å utforme én nasjonal faglig retningslinje for antitrombotisk behandling og profylakse januar 2013, sammenfallende med forventet beslutning om refusjon av dabigatran og rivaroksaban ved behandling av atrieflimmer.

I oktober 2012 ble redaksjonskomiteen gjort oppmerksom på behovet for en lisensavtale med ACCP for tillatelse til bruk av AT9 som grunnlag for den norske retningslinjen. Helsedirektoratet var juridisk forhindret fra å inngå en slik avtale med en privat amerikansk organisasjon, hvilket er bakgrunnen for at det formelle samarbeidet mellom retningslinjegruppen og Helsedirektoratet måtte avvikles. Helsedirektoratet har derfor ikke vært med på å utvikle retningslinjen og står heller ikke ansvarlig for innholdet i retningslinjen. Behovet for en lisensavtale foranlediget gjenopplivingen av en mangeårig plan om opprettelse av Norsk Selskap for Trombose og Hemostase ("Selskapet") som en spesialforening under Legeforeningen. Etter flere måneder med dialog med ACCP ble det inngått en lisensavtale mellom Selskapet og ACCP i mai 2013. Selskapet står således som ansvarlig utgiver, med publisering av en nettbasert versjon av retningslinjen gjennom Legeforeningen. Parallelt vil en oppsummering av anbefalingene i retningslinjen bli publisert i en engelsk versjon i tidsskriftet CHEST høsten 2014. Prosessen med avklaring rundt lisensavtale er bakgrunnen for at publiseringsdato er blitt forsinket fra januar til november 2013. Under denne perioden er det blitt gjort omfattende arbeid for å sørge for at alle anbefalinger er oppdaterte. Tiden er dessuten benyttet til å forbedre en ny publiseringsløsning, se punkt 5 under for mer inngående informasjon.

2.2. DELTAKERE

Redaksjonskomiteen

Arbeidet har vært koordinert av en redaksjonskomite bestående av tre kapittelredaktører og tre metoderedaktører, under ledelse av Vandvik og Sandset. Redaksjonskomiteen har hatt ansvar for å sikre at retningslinjen er utarbeidet i henhold til metodikk beskrevet under pkt. 3. Spesielt kontroversielle anbefalinger har vært vurdert eksplisitt i redaksjonskomiteen for å oppnå konsensus.

Retningslinjepaneler

Det er etablert 11 paneler med ansvar for å oversette og tilpasse de utvalgte kapitlene i AT9. 43 arbeidsgruppedeltakere (se appendiks) ble rekruttert gjennom dialog med profesjonsforeningene og kollegiale nettverk med den målsetting å sikre bredest mulig faglig og geografisk representasjon. Hvert retningslinjepanel har vært ledet av en kapittelredaktør med spesiell ekspertise på fagområdet og en metoderedaktør med ekspertise i retningslinjemetodikk. Metoderedaktøren har bistått med vurdering av eksisterende og nytt kunnskapsgrunnlag og gitt veiledning i applisering av GRADE. Kapittelredaktøren har vært førsteforfatter på hvert kapittel og dermed hatt hovedansvaret for å utarbeide anbefalingene med tilhørende bakgrunnsinformasjon.

Helsedirektoratets Nasjonale rådgivende ekspertgruppe innen antikoagulasjon har bidratt med praktisk informasjon om nye perorale antikoagulasjonsmidler mens Statens legemiddelverk har vurdert indikasjon for refusjon samt medfølgende budsjettkonsekvenser for de nye legemidlene. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten har parallelt sluttført arbeidet med helseøkonomiske modeller for de nye antikoagulasjonsmidlene, på oppdrag fra Statens legemiddelverk. Resultatene er tatt hensyn til i retningslinjen(11).

3. UTVIKLINGEN AV MODER-RETNINGSLINJEN AT9

Retningslinjen er som nevnt adaptert fra en anerkjent internasjonal retningslinje for antitrombotisk behandling og tromboseprofylakse: American College of Chest Physicians (ACCP) Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (9. utgave, benevnt AT9). I det gis det en kort beskrivelse av utviklingsprosessen for AT9 med vekt på sentrale metodiske elementer (GRADE). For en mer utførlig beskrivelse henvises det til Metodekapittelet i AT9 2.

Under pkt. 4 beskriver vi hvordan vi gikk frem i tilpasningen og oversettingen av AT9 til norske forhold.

3.1 SPØRSMÅLSFORMULERING

Utgangspunktet for utvikling av anbefalinger i AT9 var å identifisere sentrale spørsmål for klinisk praksis og formulere spørsmålene i såkalt PICO-format med presis beskrivelse av populasjonen (P), behandlingsalternativene (Intervention + Comparator) og utkomme (Outcome). AT9 inkluderte kun pasientviktige utfall. Eksempelvis ble ikke asymptomatisk dyp venetrombose påvist ved ultralyd inkludert, da dette ikke ble ansett som et utfall av verdi eller konsekvens for de fleste pasienter. I tidligere versjoner av retningslinjen har brukerrepresentanter medvirket i valg og formulering av problemstillinger og kliniske spørsmål. I AT9 ble pasientperspektivet ivaretatt ved en eksplisitt og transparent vurdering av pasientpreferanser og -verdier som beskrevet under.

3.2 LITTERATURSØK

Litteratursøk ble utført med utgangspunkt i PICO spørsmål med støtte fra eksperter i systematiske litteratursøk. Redaktørene for hvert kapittel identifiserte de mest relevante studiene som rapporterte kvantitative effektestimater for de valgte utfallene samt studier som bidro til å anslå risiko for et utfall uten behandling (dvs. baseline risiko).

3.3 OPPSUMMERING OG VURDERING AV DOKUMENTASJONEN

GRADE oppsummerer dokumentasjonen og angir forventede effekter av behandlingsalternativer basert på de mest relevante studiene gjennom en systematisk og transparent prosess (http://www.gradeworkinggroup.org) (3). I mangel på publiserte systematiske oversikter gjennomførte tidvis retningslinjepanelene i AT9 egne meta-analyser som grunnlag for videre arbeid. Det beste kunnskapsgrunnlaget for hvert enkelt utfall ble deretter vurdert i henhold til GRADE gjennom følgende steg:

1. Kvalitet på dokumentasjonen (tiltro til effektestimatene) ble bestemt ved å vurdere fem faktorer: Risiko for systematiske feil i enkeltstudier, heterogenitet på tvers av studier, overførbarhet fra studier til individuelle pasienter, presisjon av effektestimater (bredden på konfidensintervallene) og risiko for publiseringsskjevhet. Tabell 1 definerer nivåer av kvalitet på dokumentasjonen.
2. Estimering av relative og absolutte effekter for behandlingsalternativer ble gjennomført, og de relative effektestimater ble applisert på utgangsrisiko for et gitt utfall.
3. Utvikling av resultattabeller for dokumentasjon på tvers av utfall; dvs. ”evidence profiles” og ”summary of findings” tabeller.

Høy kvalitet	Vi har stor tillit til at effektestimatet ligger nær den sanne effekten	Det er usannsynlig at videre forskning vil påvirke vår tillitt til effektestimatet
Middels kvalitet	Vi har middels tillitt til effektestimatet: effektestimatet ligger sannsynlig nær den sanne effekten, men effektestimatet kan også være vesentlig ulik den sanne effekten	Det er sannsynlig at videre forskning vil påvirke vår tillitt til effektestimatet. Videre forskning kan også endre estimatet
Lav kvalitet	Vi har begrenset tillitt til effektestimatet: effektestimatet kan være vesentlig ulikt den sanne effekten	Det er svært sannsynlig at videre forskning vil påvirke vår tillitt til effektestimatet. Videre forskning vil sannsynlig endre estimatet
Svært lav kvalitet	Vi har svært liten tillit til at effektestimatet ligger nær den sanne effekten	Effektestimatet er veldig usikkert

Tabell 1: Kvalitet på dokumentasjonen og implikasjoner for videre forskning i henhold til GRADE

3.4 VERDIER OG PREFERANSER

Et essensielt steg i utvikling av anbefalinger ved bruk av GRADE er å veie fordeler og ulemper av ulike behandlingsalternativer. Ved antitrombotisk behandling må man typisk veie fordelen av reduksjon i trombotiske hendelser mot ulempen av økt antall blødninger og praktiske ulemper ved behandlingen. I AT9 ble det gjennomført en systematisk oversikt over studier som har kartlagt pasienters preferanser. Ved påfølgende utarbeidelse av anbefalingene ble et estimat for typiske preferanser og verdier lagt til grunn (4).

3.5 RESSURSBRUK OG KOST-/NYTTEANALYSER

AT9 fulgte anerkjente prinsipper for å inkorporere kostnad-/nyttevurderinger i utvikling av anbefalinger 5. Økonomisk evaluering med kostnad-/nytteanalyser ble kun inkludert for anbefalinger der det var sannsynlig at disse analysene kunne endre retning eller styrke på anbefalingen. Hvert kapittel inkluderte en helseøkonom med klinisk kompetanse for å sikre at ressurshensyn ble ivaretatt.

3.6 INTERESSEKONFLIKTER

Det er bred internasjonal konsensus om at transparent rapportering av interessekonflikter er nødvendig for å sikre god kvalitet på faglige retningslinjer (1,9). Det er i tillegg økende forståelse for at intellektuelle interessekonflikter er vel så viktige som de finansielle. AT9 har systematisk registrert begge typer interessekonflikter og skiller forøvrig mellom primære og sekundære interessekonflikter. Metoden for å klassifisere interessekonflikter er redegjort for i metodekapittelet i AT9 og i Annals of Internal Medicine 2009 (2,6). Deltakere med primære interessekonflikter ble utelukket fra deltagelse i endelig utforming av anbefalinger i AT9. Hvert kapittel i AT9 ble ledet av en kapittelredaktør uten primære interessekonflikter og med metodeekspertise og en assisterende redaktør ("deputy editor") med fagekspertise. Interessekonfliktene er publisert sammen med retningslinjen.

3.7 FRA DOKUMENTASJON TIL ANBEFALING?

Retning og styrke på hver anbefaling ble i henhold til GRADE (7) fastsatt på grunnlag av følgende fire faktorer:

1. Balansen mellom fordeler (ønskede konsekvenser) og ulemper (uønskede konsekvenser) av behandling.
2. Kvalitet på dokumentasjonen (tillit til effektestimatene).
3. Pasientverdier og -preferanser.
4. Kostnadsvurderinger.

?

Styrken på anbefalingen ble utover dette vurdert utfra følgende prinsipper:?Sterk anbefaling for et tiltak: Det er klart at fordelene veier opp for ulempene. Svak anbefaling for et tiltak: Det er uklart om fordelene veier opp for ulempene.

Gjennom adekvat bruk av GRADE endte de fleste anbefalingene i AT9 med å være svake, hvilket reflekterer en fin balanse mellom fordeler og ulemper og/eller forventet stor variasjon i enkeltpasienters verdier og preferanser. Ved svake anbefalinger blir det desto viktigere å gjøre kunnskapsgrunnlaget tilgjengelig, slik at klinikere kan bruke anbefalingene balansert i møte med enkeltpasienter.

3.1.8 VURDERING AV RETNINGSLINJENE FØR PUBLISERING

Den faglige og metodiske kvaliteten i AT9 ble vurdert gjennom en grundig prosess med ulike organer og faggrupper i ACCP (Health Safety Policy Committee, Board of Regents) samt eksterne fagfeller med klinisk ekspertise. Nødvendige revisjoner ble deretter utført av retningslinjepanelene før endelig godkjenning av ACCP. Manuskriptene ble innsendt til tidsskriftet CHEST der redaktøren iverksatte nok en ekstern fagfellevurdering før kapitlene ble godkjent for publisering.

4. UTVIKLING AV EN NORSK RETNINGSLINJE BASERT PÅ AT9

Gjennom SNAP-IT prosjektet har AT9 blitt tilpasset og oversatt til en norsk retningslinje gjennom en 5-stegs adaptasjonsprosess: Planlegging, utvelgelse av anbefalinger, modifisering, publisering og evaluaring (www.magicproject.org/adaptation-process). Denne prosessen inkluderer en systematisk og transparent vurdering av behovet for å ekskludere, endre eller legge til nye anbefalinger og følger på forhånd definerte kriterier for endring av moder-retningslinjen derivert fra prinsipper i GRADE.

4.1.0 TILPASNING OG OVERSETTELSE AV ANBEFALINGER FRA AT9

De 11 retningslinjepanelene har hatt ansvar for å tilpasse og oversette anbefalinger i sine respektive kapitler i AT9. Kapittelredaktørene gjennomgikk praktisk opplæring i GRADE forut for oppstart av retningslinjearbeidet. Alle øvrige retningslinjedeltakere fikk dessuten tilbud om innføring i GRADE ved oppstartkonferansen i februar 2012. Ekstra opplæring i metodikk ble gjennomført ved behov gjennom telekonferanser for deltakere som ønsket dette.

Hvert panel har vurdert anbefalingene og kunnskapsgrunnlaget i AT9 gjennom en systematisk og transparent prosess med bruk av spesifikke kriterier utviklet i SNAP IT-prosjektet. Figur 2 gir et overblikk over kriteriene.

Paneldeltakerne vurderte individuelt om det var behov for å endre anbefalinger og dokumenterte dette i et eget skjema. Skjemaet dannet grunnlag for diskusjoner i gruppen for å oppnå konsensus over hvilke anbefalinger som skulle ekskluderes eller modifiseres, og for å identifisere behov for nye anbefalinger.?For anbefalinger som ikke ble endret skrev kapittelredaktørene såkalte topplokk bestående av anbefalinger, nøkkelinformasjon og rasjonale (se pkt.5).

For anbefalinger som ble endret skrev kapittelredaktørene topplokk og dokumenterte i tillegg årsaker til endringene i henhold til predefinerte kriterier. Nytt dokumentasjonsgrunnlag (for eksempel nye evidensprofiler) ble utviklet om nødvendig. Metoderedaktørene bistod i dette arbeidet.

4.1.1 ENDRINGER

Ved beslutninger vedrørende endring av de originale anbefalingene er det tatt hensyn til nasjonale forhold, inkludert tilgjengelighet av anbefalte intervensjoner, behandlingstradisjoner og allerede eksisterende retningslinjer i bruk i Norge, eksempelvis aktuelle nasjonale retningslinjer og retningslinjer fra European Society of Cardiology (ESC).

Ekskluderte anbefalinger: Ca. 10% av de originale anbefalingene ble ekskludert. De hyppigste årsakene til eksklusjon av anbefalinger er manglende tilgjengelighet av behandlingen i Norge, alternativt manglende tradisjon for bruk i Norge, der det samtidig finnes likeverdige alternativer.?

Modifiserte anbefalinger: Ca. 40% av anbefalingene ble endret, dvs. at anbefalingen fikk endret styrke eller retning, at det ble gjort justeringer i forhold til ulike behandlingsvalg, presiseringer i forhold til pasientgruppe etc. En del anbefalinger er for eksempel endret betydelig grunnet nye estimater på utgangsrisiko for et utfall.

Nye anbefalinger: Det er utviklet en håndfull nye anbefalinger (<10 stk.), som oftest grunnet ny dokumentasjon.

Praktiske råd: Det er som tidligere nevnt inkorporert praktiske råd vedrørende nye perorale antikoagulantia utviklet av Helsedirektoratet. Dette er uttalelser basert på beste tilgjengelige faglige ekspertise og skjønn, men må skilles fra anbefalinger da de praktiske rådene ikke har gjennomgått en systematisk, grundig vurdering av alle nødvendige aspekter i henhold til GRADE.?

Sammenslåing av anbefalinger: En rekke individuelle anbefalinger i AT9 er kombinert til sammenslåtte anbefalinger i denne retningslinjen for å forenkle bruk av retningslinjen.?

Nytt kapittel: Det er laget et eget kapittel om antitrombotisk behandling og profylakse ved samtidig malign sykdom. Dette kapittelet utgjør hovedsakelig en omorganisering av allerede eksisterende anbefalinger i øvrige kapitler med hensikt å øke brukervennligheten av retningslinjen.

Eksempler på endringer av anbefalinger på tvers av kapitlene:

I AT9 er det i nesten alle anbefalinger som omtaler bruk av kompresjonsstrømper samtidig omtalt ”intermittent pneumatic compression device” (IPCD). Dette alternativet er oftest sidestilt med kompresjonsstrømper. IPCD er lite brukt i Norge, og da det foreløpig ikke finnes dokumentasjon som viser at dette er et klart bedre behandlingsalternativ enn kompresjonsstrømper eller lavmolekylvekt hepariner, er alternativet ekskludert fra alle relevante anbefalinger.

Der det omtales legemidler som ikke tidligere er brukt i Norge, alternativt ikke lenger er registrert, og der det samtidig finnes likeverdige alternativer, er disse legemidlene ekskludert. Dette gjelder eks. cilostazol til pasienter med hjerneslag, koronar- eller perifer karsykdom, og danaparoid. Fondaparinux er i de fleste tilfeller beholdt som et alternativ, men kun til pasienter med allergisk reaksjon på lavmolekylvekt hepariner.

Eksempel på endret anbefaling i koronarsykdomkapittelet

Bruk av ASA i primærprofylakse: Her avviker vår retningslinje fra AT9 ved å foreslå ASA 75 mg daglig kun til personer med høy kardiovaskulær risiko (10 års risiko for kardiovaskulær død >10%), mens AT9 foreslår ASA 75 mg daglig til alle >50 år (8). Retningslinjepanelet i AT9 vektla i sin anbefaling en antatt reduksjon i dødelighet med seks færre dødsfall for 1000 pasienter behandlet med ASA i 10 år. Det norske panelet vurderte denne effekten som utilstrekkelig til å foreslå ASA til alle uavhengig av kardiovaskulær risiko, og endret denne anbefalingen, i tråd med nasjonale retningslinjer for primærprevensjon. Da anbefalingen klassifiseres som svak åpner den for at også pasienter med lav kardiovaskulær risiko kan velge å bruke ASA basert på individuelle preferanser.

4.2 BRUKERMEDVIRKNING OG VURDERING AV PASIENTPREFERANSER

Antatte typiske pasientpreferanser ble diskutert for hver enkelt anbefaling. Brukerrepresentanter (fra LHL) er inkludert i utviklingen av retningslinjen både ved oppstartkonferansen og i høringsprosessen.

4.3 OPPDATERT LITTERATURSØK

For å sikre at retningslinjen omfatter nyeste forskningsbaserte kunnskap ble det i november 2012 og igjen i mai 2013 gjennomført et litteratursøk i McMaster PLUS databasen. Databasen inneholder kvalitetsvurderte studier med relevans for klinisk praksis fra 120 ledende fagtidsskrifter. Kapittelredaktørene mottok søkeresultatene i to omganger og identifiserte relevante studier som kunne medføre endring av kunnskapsgrunnlaget og/eller anbefalinger.

4.4 HØRING

Det er gjennomført en bred høring i alle relevante spesialistforeninger og pasientorganisasjoner fra mai til juni 2013, i henhold til reglene til Legeforeningen.

4.5 PUBLISERING?

Retningslinjen vil parallelt publiseres i et nytt elektronisk format på www.magicapp.org samt som en oppsummering i tidsskriftet CHEST.

4.6 BAKGRUNN FOR NYTT PRESENTASJONSFORMAT

Retningslinjen presenteres i et nytt format som kan fungere som verktøy for kunnskapsstøtte på ulike plattformer. Presentasjonsformatet er integrert i et kombinert forfatter- og publiseringsverktøy for retningslinjer, tilgjengelig for nett- og mobilapplikasjoner samt løsninger for integrering i elektronisk pasientjournal. SNAP IT-prosjektet er en del av MAGIC (10), et forskningsprogram med det formål å oppnå mer effektiv utvikling, disseminering og oppdatering av kunnskapsbaserte faglige retningslinjer. MAGIC er igjen knyttet til det internasjonale forskningsprosjektet DECIDE (Developing and Evaluating Communication strategies to support Informed Decisions and practice based on Evidence) som er utviklet av GRADE Working Group, finansiert av EU og som inkluderer ledende internasjonale retningslinjeorganisasjoner med partnere i 10 land. For mer informasjon henvises til:

http://www.decide-collaboration.eu

http://www.gradeworkinggroup.org

http://www.magicproject.org

4.7 OPPDATERING

Det siktes mot videre jevnlig oppdatering av retningslinjen i et samarbeid med videre iterasjoner av «moder»-retningslinjen AT9. Det planlegges fortløpende oppdatering av retningslinjen hver 3.-6. måned. Gjennomføring av denne planen avhenger derimot av at retningslinjegruppen lander en ny lisensavtale med ACCP.

4.8 IMPLEMENTERING

Retningslinjen vil bli gjort tilgjengelig via flere medier; inkludert internett (som applikasjoner for nettbrett og smarttelefoner), i tillegg til publisering i det internasjonalt anerkjente tidsskriftet CHEST i engelskspråklig versjon. Lenke til retningslinjen vil være tilgjengelig fra Legeforeningens hjemmeside. Det gjennomføres dessuten en informasjonskampanje med omtale i Dagens Medisin samt innlegg av et flertall av kapittelredaktørene og medlemmer av redaksjonskomiteen på spesialistforeningenes vår- og høstmøter. Det samarbeides om stegvis inkorporering av retningslinjen i DIPS, Norges største leverandør av løsninger for elektronisk pasientjournal.

4.9 INTERESSEKONFLIKTER

Alle deltakere har skriftlig redegjort for intellektuelle og økonomiske interessekonflikter. Gitt at retningslinjen er adaptert fra en internasjonal retningslinje av høy kvalitet som har gjennomgått en omfattende fagfellevurdering er det i dette prosjektet kun rapportert interessekonflikter for anbefalinger som er ekskludert eller modifisert samt for nye anbefalinger. Rapporteringen kan gjenfinnes forut for hvert aktuelle kapittel.

5. REFERANSER

1. Laine C, Taichman DB, Mulrow C. Trustworthy clinical guidelines. Annals of internal medicine 2011;154(11):774-5.
2. Guyatt GH, Norris SL, Schulman S, Hirsh J, Eckman MH, Akl EA, et al. Methodology for the development of ?antithrombotic therapy and prevention of thrombosis guidelines: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141(2 Suppl):53S-70S.
3. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schunemann HJ. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? BMJ 2008;336(7651):995-8.
4. MacLean S, Mulla S, Akl EA, Jankowski M, Vandvik PO, Ebrahim S, et al. Patient values and preferences in decision making for antithrombotic therapy: a systematic review: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141(2 Suppl):e1S-23S.
5. Guyatt G, Baumann M, Pauker S, Halperin J, Maurer J, Owens DK, et al. Addressing resource allocation issues in recommendations from clinical practice guideline panels: suggestions from an American College of Chest Physicians task force. Chest 2006;129(1):182-7.
6. Guyatt G, Akl EA, Hirsh J, Kearon C, Crowther M, Gutterman D, et al. The vexing problem of guidelines and conflict of interest: a potential solution. Annals of internal medicine 2010;152(11):738-41.
7. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al. Going from evidence to recommendations. BMJ 2008;336(7652):1049-51.
8. Vandvik PO, Lincoff AM, Gore JM, Gutterman DD, Sonnenberg FA, Alonso-Coello P, et al. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141(2 Suppl):e637S-68S.
9. Graham R, Mancher M, Miller Wollman D, et al. Clinical Practice Guidelines We Can Trust. Institute of Medicine of the National Academies 2011.
10. Vandvik PO, Brandt L, Alonso-Coello P, et al. Creating clinical practice guidelines we can trust, use and share: A new era is imminent. Chest 2013; In press
11. Wisløff T, Ringerike T, Hagen G, et al. Efficacy and cost-effectiveness of new oral anticoagulants compared to warfarin for the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. En HTA rapport fra Kunnskapssenteret nr 05 - 2013.
12. Helsedirektoratet. Veileder for utvikling av kunnskapsbaserte retningslinjer, 2012.

ANERKJENNELSE OG ANSVARSFRASKRIVELSE

Faglige retningslinjer for antitrombotisk behandling og tromboseprofylakse: En tilpasning og oppdatering av Antithrombotic Therapy and the Prevention of Thrombosis, 9th Edition: American College of Chest Physicians Evidence-based Guidelines er produsert med tillatelse fra American College of Chest Physicians ("ACCP"), som er eier av CHEST og Antithrombotic Therapy and the Prevention of Thrombosis, 9th Edition: American College of Chest Physicians Evidence-based Guidelines. ACCP og dets ledere, regenter, formannskap, medlemmer, relaterte virksomheter, ansatte, representanter og andre involverte (kollektivt, "ACCP Partene") spilte ingen rolle i oversettelsen av den norske retningslinjen for antitrombotisk behandling og tromboseprofylakse: En tilpasning og oppdatering av Antithrombotic Therapy and the Prevention of Thrombosis, 9th Edition: American College of Chest Physicians Evidence-based Guidelines fra engelsk til norsk.

ACCP Partene er ikke på noen måte ansvarlige for og garanterer heller ikke for noe innhold i denne publikasjonen, og fraskriver seg alt ansvar for bruk eller for nøyaktigheten av oversettelsen av innholdet. Ethvert ansvar er utelukkende tilhørende Norsk Selskap for Trombose og Hemostase og forfatterne av retningslinjen.

Videre bør innholdet ikke anses som medisinske råd og er ikke ment å erstatte konsultasjon med en kvalifisert medisinsk faglig ekspert. ACCP partene skal ikke under noen omstendighet være ansvarlig for noen direkte, indirekte, tilfeldige, spesielle skader eller følgeskader eller tap av inntekt som følge av direkte eller indirekte bruk av noe av innholdet i retningslinjene tilrettelagt for formidling i MAGIC plattformen, uavhengig av juridisk teori.

ACKNOWLEDGMENT AND DISCLAIMER

Norwegian Guidelines for Antithrombotic Therapy and Thromboprofylaxis: An adaption and update of Antithrombotic Therapy and the Prevention of Thrombosis, 9th Edition: American College of Chest Physicians Evidence-based Guidelines has been produced with permission from the American College of Chest Physicians (“ACCP”), which is the owner of CHEST and the Antithrombotic Therapy and the Prevention of Thrombosis, 9th Edition: American College of Chest Physicians Evidence-based Guidelines. ACCP and its officers, regents, executive committee members, members, related entities, employees, representatives and other agents (collectively, “ACCP Parties”) played no role in the translation of Norwegian Guidelines for Antithrombotic Therapy and Thromboprofylaxis: An adaption and update of Antithrombotic Therapy and the Prevention of Thrombosis, 9th Edition: American College of Chest Physicians Evidence-based Guidelines from English into Norwegian. The ACCP Parties are not responsible in any capacity for, do not warrant and expressly disclaim all liability for, any content whatsoever in this publication and the use or reliance on any such content, and for the accuracy of the translation of the content, all such

responsibility being solely that of the Norwegian Medical Association and the authors as the case may be. Furthermore, the content should not be considered medical advice and is not intended to replace consultation with a qualified medical professional. Under no circumstances shall any of the ACCP Parties be liable for any DIRECT, INDIRECT, INCIDENTAL, SPECIAL or CONSEQUENTIAL DAMAGES, or LOST PROFITS that result, directly or indirectly, from the disclosure or use of any of the content of the Guidelines adapted for dissemination in the MAGIC platform, regardless of legal theory.

OVERSIKT OVER DELTAGERE RETNINGSLINJEGRUPPEN

Per Olav Vandvik: Kst. overlege, dr.med., medisinsk avd. SIHF, divisjon Gjøvik. Forsker, Nasjonalt Kunnskapssenter for helsetjenesten. Førsteamanuensis, Institutt for helse og samfunn, DMF-UiO.

Leder retningslinjegruppen og medlem av redaksjonskomiteen.?

Metoderedaktør på følgende kapitler: Kirurgi og forebygging av venøs tromboemboli, Perioperativ håndtering av antikoagulasjon, Venøs tromboemboli og Atrieflimmer.

Per Morten Sandset: Spesialist i hematologi, prof., forskningsleder, Klinikk for kreft, kirurgi og transplantasjon OUS.

Leder for retningslinjegruppen og medlem av redaksjonskomiteen.?

Panelmedlem på følgende kapitler: Venøs tromboemboli, Perioperativ håndtering av antikoagulasjon og Graviditet, tromboembolisk sykdom, trombofili og antitrombotisk behandling.

Annette Kristiansen: Lege i spesialisering, Ph.d-stipendiat, medisinsk avd. SIHF, divisjon Gjøvik og Institutt for helse og samfunn, DMF-UiO.

Prosjektkoordinator og medlem av redaksjonskomiteen.?

Metoderedaktør for følgende kapitler: Ortopedisk kirurgi og forebygging av venøs tromboemboli, Indremedisin og forebygging av venøs tromboemboli, Hjerneslag og antitrombotisk behandling og profylakse, Kardiovaskulær sykdom: primær- og sekundærforebygging, Perifer karsykdom og antitrombotisk behandling og Graviditet, tromboembolisk sykdom, trombofili og antitrombotisk behandling.

Linn Brandt: Lege i spesialisering, Ph.d-stipendiat, medisinsk avd. SIHF, divisjon Gjøvik og Institutt for helse og samfunn, DMF-UiO.

Ansvarlig for digitale retningslinjer og medlem av redaksjonskomiteen.

Metoderedaktør: Praktisk gjennomføring av antikoagulasjonsbehandling.

Sigrun Halvorsen: Seksjonsoverlege, dr.med., hjertemedisinsk avd. OUS.

Medlem av redaksjonskomiteen.?

Kapittelredaktør: Kardiovaskulær sykdom: primær- og sekundærforebygging.

Panelmedlem: Atrieflimmer.

Anders E. Dahm: Kst. overlege, dr.med., onkologisk avd. OUS.

Medlem av redaksjonskomiteen.?

Kapittelredaktør: Praktisk gjennomføring av antikoagulasjonsbehandling.

Panelmedlem: Kirurgi og forebygging av venøs tromboemboli.

Eivind Berge: Overlege, dr.med., hjertemedisinsk avd. OUS.

Medlem av redaksjonskomiteen.?

Kapittelredaktør: Hjerneslag: Antitrombotisk behandling og profylakse.

Johan Bondi: Overlege, dr.med., gastrokirurgisk avd. Vestre Viken HF.

Kapittelredaktør: Kirurgi og forebygging av venøs tromboemboli.

Lars-Petter Granan: Lege i spesialisering, dr.med., fysikalsk medisinsk avd. OUS. Kst. overlege smerteklinikken OUS.

Kapittelredaktør: Ortopedisk kirurgi og forbygging av venøs tromboemboli.

Trond Vartdal: Kst. overlege, dr. med, hjertemedisinsk avd. OUS.

Kapittelredaktør: Indremedisin og forebygging av venøs tromboemboli.

Pål-Andre Holme: Overlege, dr.med., avd. for blodsykdommer, OUS.

Kapittelredaktør: Perioperativ håndtering av antikoagulasjon.?

Panelmedlem: Indremedisin og forebygging av venøs tromboemboli, Venøs tromboemboli.

Eva-Marie Jacobsen: Overlege, dr.med., avd. for blodsykdommer, OUS.

Kapittelredaktør: Venøs tromboemboli?.

Panelmedlem: Praktisk gjennomføring av antikoagulasjonsbehandling.

Arnljot Tveit: Avdelingssjef, dr.med., avd. for medisinsk forskning Vestre Viken HF.

Kapittelredaktør: Atrieflimmer.

Torunn Sætre: Overlege, dr.med., karkirugisk avd. OUS.

Kapittelredaktør: Perifer karsykdom og antitrombotisk behandling.

Anne Flem Jacobsen: Seksjonsleder, overlege dr.med., fødeavd. OUS.

Kapittelredaktør: Graviditet, tromboembolisk sykdom, trombofili og antitrombotisk behandling.

Ola Røkke: Professor, dr.med., gastrokirurgisk avd. Akershus Universitetssykehus.

Panelmedlem: Kirurgi og forebygging av venøs tromboemboli.

Arild Horn: Avd.overlege, dr.med., gastrokirurgisk avd. Haukeland Universitetssykehus.

Panelmedlem: Kirurgi og forebygging av venøs tromboemboli.

Jon Olav Drogset: Overlege, dr.med., ortopedisk avd. St. Olavs Hospital.

Panelmedlem: Ortopedisk kirurgi og forebygging av venøs tromboemboli.

Olav Arnulv Asserson: Seksjonsoverlege, ortopedisk avd. Stavanger Universitetssjukehus.

Panelmedlem: Ortopedisk kirurgi og forebygging av venøs tromboemboli.

Lars Engesæter: Professor, dr.med., ortopedisk avd. Haukeland Universitetssykehus.

Panelmedlem: Ortopedisk kirurgi og forebygging av venøs tromboemboli.

Lars Engebretsen: Professor dr.med., ortopedisk avd. OUS.

Panelmedlem: Ortopedisk kirurgi og forebygging av venøs tromboemboli.

John Bjarne Hansen: Overlege, hematologisk avd. UNN.

Panelmedlem: Indremedisin og forebygging av venøs tromboemboli, Perioperativ håndtering av antikoagulasjon.

Ellen Elisabeth Brodin: Lege, dr.med., hematologisk avd. UNN.

Panelmedlem: Indremedisin og forebygging av venøs tromboemboli.

Anne Mette Njaastad: Overlege, avd. for generell indremedisin OUS.

Panelmedlem: Venøs tromboemboli.

Petter Quist-Paulsen: Overlege dr.med., avd. for blodsykdommer, St. Olavs Hospital.

Panelmedlem: Venøs tromboemboli.

Waleed Ghanima: Overlege ph.d., medisinsk avd., Sykehuset Østfold-Fredrikstad.

Panelmedlem: Venøs tromboemboli.

Sara Ulimoen: Lege, avd. for medisinsk forskning, Vestre Viken HF.

Panelmedlem: Atrieflimmer.

Jan Pål Loennechen: Lege, St. Olavs Hospital.

Panelmedlem: Atrieflimmer.

Jørgen Smith: Spesialist allmennmedisin, Rykkinn legekontor.

Panelmedlem: Atrieflimmer.

Hanne Ellekjær: Overlege, dr.med., medisinsk klinikk - avd. for hjerneslag St. Olavs Hospital.

Panelmedlem: Hjerneslag: Antitrombotisk behandling og profylakse.

Halvor Næss: Overlege, dr.med., slagenheten - nevrologisk avd. Haukeland universitetssykehus.

Panelmedlem: Hjerneslag: Antitrombotisk behandling og profylakse.

Ellisiv Mathiesen: Professor, dr.med., Institutt for klinisk medisin, det helsevitenskapelige fakultet, Universitetet i Tromsø. Overlege ved nevrologisk avd. Universitetssykehuset Nord-Norge.

Panelmedlem: Hjerneslag: Antitrombotisk behandling og profylakse.

Bjørn Bendz: Overlege, dr.med., hjertemedisinsk avd. OUS.

Panelmedlem: Kardiovaskulær sykdom: primær- og sekundærforebygging, Perioperativ håndtering av antikoagulasjon.

Jan Eritsland: Overlege, dr.med., hjertemedisinsk avd. OUS.

Panelmedlem: Kardiovaskulær sykdom: primær- og sekundærforebygging.

Beate Viddal: Overlege, kirurgisk avd. Stavanger Universitetssykehus (SUS).

Panelmedlem: Perifer karsykdom og antitrombotisk behandling.

Aslak Holtestaul: Spesialist almenmedisin, Lillegrensen Legesenter.

Panelmedlem: Perifer karsykdom og antitrombotisk behandling.

Martin Altreuter: Overlege, karkirurgisk avd. St. Olavs Hospital.

Panelmedlem: Perifer karsykdom og antitrombotisk behandling.

Ole Jørgen Grøtta: Overlege, radiologisk avd. OUS.

Panelmedlem: Perifer karsykdom og antitrombotisk behandling.

Henrik Steenfeldt-Foss: Spesialist almenmedisin, Oslo.

Panelmedlem: Perifer karsykdom og antitrombotisk behandling.

Jørgen Jørgensen: Professor, karkirurgisk avd., OUS.

Panelmedlem: Perifer karsykdom og antitrombotisk behandling.

Line Bjørge: Professor i gynekologi, overlege, Kvinneklinikken Haukeland.

Panelmedlem: Graviditet, tromboembolisk sykdom, trombofili og antitrombotisk behandling.

Anette Løken Eilertsen: Ph.d., kst. overlege, hematologisk avd. OUS.

Panelmedlem: Graviditet, tromboembolisk sykdom, trombofili og antitrombotisk behandling.

Tore Henriksen: Professor i obstetrikk, seksjonsleder og overlege OUS.

Panelmedlem: Graviditet, tromboembolisk sykdom, trombofili og antitrombotisk behandling.

Harald Breivik: Lege, avd. for akuttmedisin OUS.

Panelmedlem: Perioperativ håndtering av antikoagulasjon.

Tom Nilsen Hoel: Overlege, dr.med., thoraxkirurgisk avd., OUS.

Panelmedlem: Perioperativ håndtering av antikoagulasjon.

Arne Fetveit: Spesialist allmennmedisin.

Panelmedlem: Praktisk gjennomføring av antikoagulasjonsbehandling.

Inger Anne Næss: Kst. overlege, dr.med., avd. for blodsykdommer St.Olavs Hospital.

Panelmedlem: Praktisk gjennomføring av antikoagulasjonsbehandling.

Referanser

[1] Bauersachs R et al; EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med. 2010;363(26):2499-2510.. Pubmed Tidsskrift

[2] Schulman S et al; RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med. 2009;361(24):2342-2352.. Pubmed Tidsskrift

[3] Decousus H et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Pre?vention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. N Engl J Med. 1998;338(7):409-415.. Pubmed Tidsskrift

[4] PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. Circulation. 2005;112(3):416-422.. Pubmed Tidsskrift

[5] Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and epithet trials. Lancet. 2010: 375 (9727) :1695-1703.. Pubmed Tidsskrift

[6] Wardlaw JM et al. Thrombolysis for acute ischemic stroke. Cochrane Database Syst Rev. 2009; (4): 000213.. Pubmed Tidsskrift

[7] Ogawa A et al. Randomized trial of intraarterial infusion of urokinase within 6 h of middle cerebral artery stroke: the middle cerebral artery embolism local fibrinolytic intervention trial (MELT) Japan. Stroke. 2007: 38 (10) :2633-2639. . Pubmed Tidsskrift

[8] Del Zoppo GJ et al. PROACT: a phase 2 randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. PROACT Investigators. Prolyse in Acute Cerebral thromboembolism. Stroke. 1998; 29 (1) :4-11.. Pubmed Tidsskrift

[9] Furlan A et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. Prolyse in Acute Cerebral thromboembolism. JAMA. 1999, 282 (21) :2003-2011.. Pubmed Tidsskrift

[10] The IMS Study Investigators. Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke: the Interventional Management of Stroke Study. Stroke. 2004, 35 (4) :904-911.. Pubmed Tidsskrift

[11] Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators. The penumbra pivotal stroke trial: safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. Stroke. 2009;40(8): 2761-2768.. Pubmed Tidsskrift

[12] Grunwald IQ et al. Revascularization in acute ischaemic stroke using the penumbra system: the first single center experience. Eur J Neurol. 2009; 16(11):1210-1216.. Pubmed Tidsskrift

[13] Smith WS et al; MERCI Trial Investigators. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. Stroke. 2005;36(7):1432-1438.. Pubmed Tidsskrift

[14] Smith WS et al; Multi MERCI Investigators. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. Stroke. 2008;39(4): 1205-1212.. Pubmed Tidsskrift

[15] Lee W et al. The MERCI Retrieval System for the management of acute ischaemic stroke—the NNI Singapore experience. Ann Acad Med Singapore. 2009;38(9):749-755.. Pubmed

[16] Josephson et al. Comparison of mechanical embolectomy and intraarterial thrombolysis in acute ischemic stroke within the MCA: MERCI and Multi MERCI Compared to PROACT II. Neurocritical care. 2009; 10 (1) :43-49.. Pubmed Tidsskrift

[17] Sandercock et al. Antiplatelet therapy for acute ischemic stroke. Cochrane Database Syst Rev. 2008; (3): CD000029.. Pubmed Tidsskrift

[18] Struffert T, Köhrmann M, Engelhorn T, Nowe T, Richter G, Schellinger PD, Schwab S, Doerfler A Penumbra Stroke System as an "add-on" for the treatment of large vessel occlusive disease following thrombolysis: first results.. Pubmed Tidsskrift

[19] Raju NC et al. Effect of aspirin on mortality in the primary prevention of cardiovascular disease. Am J Med. 2011;24(7): 621-629.. Pubmed Tidsskrift

[20] Helsedirektoratet. Retningslinjer for individuell primærforebygging av hjerte- og karsykdommer. IS-1550, april 2009..

[21] Friedland S et al. Colonoscopy with polypectomy in anticoagulated Patients. Gastrointest Endosc. 2006; 64 (1) :98-100.. Pubmed Tidsskrift

[22] Pengo V et al. Standardized low-molecular weight heparin bridging regimen in outpatients on oral anticoagulants undergoing invasive procedure or surgery: an inception cohort management study. Circulation. 2009: 119 (22) :2920-2927.. Pubmed Tidsskrift

[23] Borea G et al. Tranexamic acid as a mouthwash in anticoagulant-treated Patients undergoing oral surgery. An alternative method to discontinuing anticoagulant therapy. Oral Surg Oral Pathol Oral With. 1993; 75 (1) :29-31.. Pubmed

[24] Evans IL et al. Can warfarin be continued during dental extraction? Results of a randomized controlled trial. Br J Oral Maxillofac Surg. 2002; 40 (3) :248-252.. Pubmed Tidsskrift

[25] Sacco R et al. Oral Surgery in Patients on oral anticoagulant therapy: a randomized comparison of different INR targets. J Thromb Haemostas. 2006, 4 (3) :688-689.. Pubmed Tidsskrift

[26] Collins et al. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. N Engl J Med. 1988;318(18):1162-1173.. Pubmed Tidsskrift

[27] Lederle et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis in Hospitalized Medical Patients and Those With Stroke: A Background Review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. Annals of Internal Medicine. 2011;155:602-615.. Pubmed Tidsskrift

[28] Neumann et al. Oral direct Factor Xa inhibitors versus low-molecular-weight heparin to prevent venous thromboembolism in patients undergoing total hip or knee replacement: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2012 May 15;156(10):710-9.. Pubmed Tidsskrift

[29] Jameson et al. The effect of aspirin and low-molecular-weight heparin on venous thromboembolism after hip replacement. J Bone Joint Surg Br 2011;93-B:1465–70.. Pubmed Tidsskrift

[30] Pedersen et al. Venous Thromboembolism in Patients Having Knee Replacement and Receiving Thromboprophylaxis A Danish Population-Based Follow-up Study. J Bone Joint Surg Am. 2011;93:1281-7. Pubmed Tidsskrift

[31] Crowther MA, Ginsberg JB, Kearon C et al. A randomized trial comparing 5-mg and 10-mg warfarin loading doses. Arch Intern Med. 1999 Jan 11;159(1):46-8.. Pubmed Tidsskrift

[32] Harrison L, Johnston M, Massicotte MP et al. Comparison of 5-mg and 10-mg loading doses in initiation of warfarin therapy. Ann Intern Med. 1997 Jan 15;126(2):133-6.. Pubmed Tidsskrift

[33] Kovacs MJ et al. Comparison of 10-mg and 5-mg warfarin initiation nomograms together with low-molecular-weight heparin for outpatient treatment of acute venous thromboembolism. Ann Intern Med. 2003 May 6;138(9):714-9.. Pubmed Tidsskrift

[34] Quiroz R et al. Comparison of a single end point to determine optimal initial warfarin dosing (5 mg versus 10 mg) for venous thromboembolism. Am J Cardiol. 2006 Aug 15;98(4):535-7. Epub 2006 Jun 28.. Pubmed Tidsskrift

[35] Schulman S et al. Intensive initial oral anticoagulation and shorter heparin treatment in deep vein thrombosis. Thromb Haemost. 1984 Dec 29;52(3):276-80.. Pubmed

[36] Anderson JL et al. Randomized trial of genotype-guided versus standard warfarin dosing in patients initiating oral anticoagulation. Circulation. 2007 Nov 27;116(22):2563-70. Epub 2007 Nov 7.. Pubmed Tidsskrift

[37] Hillman MA et al. A prospective, randomized pilot trial of model-based warfarin dose initiation using CYP2C9 genotype and clinical data. Clin Med Res. 2005 Aug;3(3):137-45.. Pubmed Tidsskrift

[38] Caraco Y et al. CYP2C9 genotype-guided warfarin prescribing enhances the efficacy and safety of anticoagulation: a prospective randomized controlled study. Clin Pharmacol Ther. 2008 Mar;83(3):460-70. Epub 2007 Sep 12.. Pubmed Tidsskrift

[39] Huang SW et al. Validation of VKORC1 and CYP2C9 genotypes on interindividual warfarin maintenance dose: a prospective study in Chinese patients. Pharmacogenet Genomics. 2009 Mar;19(3):226-34. . Pubmed Tidsskrift

[40] Qayyum F, Holbrook A, Lam J, Kovacs MJ, Schulman S. Unpublished data 2011. .

[41] Fihn SD et al. A computerized intervention to improve timing of outpatient follow-up: a multicenter randomized trial in patients treated with warfarin. J Gen Intern Med. 1994;9:131-139.. Pubmed

[42] Pengo V et al. A comparison between six- and four- week intervals in surveillance of oral anticoagulant treatment. Am J Clin Pathol. 2003;120:944-947.. Pubmed Tidsskrift

[43] Schulman S et al . Warfarin dose assessment every 4 weeks versus every 12 weeks in patients with stable international normalized ratios: a randomized trial. Ann Intern Med. 2011;155(10):653-659.. Pubmed Tidsskrift

[44] Rombouts EK et al. Daily vitamin K supplementation improves anticoagulant stability. J Thromb Haemost. 2007;5:2043-2048. . Pubmed Tidsskrift

[45] Sconce E et al. Vitamin K supplementation can improve stability of anticoagulation for patients with unexplained variability in response to warfarin. Blood. 2007;109:2419-2423.. Pubmed Tidsskrift

[46] Gebuis EPA et al. Vitamin K1 supplementation to improve the stability of anticoagulation therapy with vitamin K antagonists: a dose-finding study. Haematologica. 2011;96(4):583-589.. Pubmed Tidsskrift

[47] Bloomfield HE et al. Meta-analysis: effect of patient self-testing and self- management of long-term anticoagulation on major clinical outcomes. Ann Intern Med. 2011;154:472-482.. Pubmed Tidsskrift

[48] Asnis PD et al. The effectiveness of warfarin dosing from a nomogram compared with house staff dosing. J Arthroplasty. 2007;22:213-218. Pubmed Tidsskrift

[49] Ageno W et al. A randomized comparison of a computer-based dosing program with a manual system to monitor oral anticoagulant therapy. Thromb Res. 1998;91:237-240.. Pubmed Tidsskrift

[50] Manotti C et al. Effect of computer-aided management on the quality of treatment in anticoagulated patients: a prospective, randomized, multicenter trial of APROAT (Automated PRogram for Oral Anticoagulant Treatment). Haematologica. 2001;86:1060-1070.. Pubmed

[51] Marco F et al. A prospective controlled study of a computer-assisted acenocoumarol dosage program. Pathophysiol Haemost Thromb. 2003;33:59-63.. Pubmed Tidsskrift

[52] Mitra R et al. Efficacy of computer-aided dosing of warfarin among patients in a rehabilitation hospital. Am J Phys Med Rehabil. 2005;84:423-427.. Pubmed

[53] Poller L et al. Multicentre randomized study of computerised anticoagulant dosage. European Concerted Action on Anticoagulation. Lancet. 1998;352:1505-1509.. Pubmed Tidsskrift

[54] Poller L et al. An international multicenter randomized study of computer-assisted oral anticoagulant dosage vs medical staff dosage. J Thromb Haemost. 2008;6:935-943.. Pubmed Tidsskrift

[55] Vadher BD et al. Comparison of oral anticoagulant control by a nurse-practitioner using a computer decision-support system with that by clinicians. Clin Laboratory Haematol. 1997;19:203-207.. Pubmed

[56] Doecke CJ et al. Standardized initial warfarin treatment: evaluation of initial treatment response and maintenance dose prediction by randomized trial, and risk factors for an excessive warfarin response. Aust N Z J Med. 1991;21:319-324.. Pubmed

[57] Kovacs MJ et al. Randomized assessment of a warfarin nomogram for initial oral anticoagulation after venous thromboembolic disease. Haemostasis. 1998;28:62-69.. Pubmed Tidsskrift

[58] van den Bemt PM et al. Initiation of oral anticoagulant therapy in orthopedic and surgical patients: an algorithm compared with routine dosing. Eur J Clin Pharmacol. 2002;58:203-208. . Pubmed

[59] Carter BL et al. Evaluation of three dosage-prediction methods for initial in-hospital stabilization of warfarin therapy. Clin Pharm. 1987;6:37-45.. Pubmed

[60] Reikvam et al. Warfarinbehandling i praksis. 2. utg. Den Norske Legeforening 2010. .

[61] Oake N et al. Anticoagulation intensity and outcomes among patients prescribed oral anticoagulant therapy: a systematic review and meta-analysis. CMAJ. 2008;179(3):235-244.. Pubmed Tidsskrift

[62] Crowther MA et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. N Engl J Med. 2003;349:1133-1138.. Pubmed Tidsskrift

[63] Finazzi G et al. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). J Thromb Haemost. 2005;3:848-853.. Pubmed Tidsskrift

[64] Schulman S et al. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. Duration of Anticoagulation Study Group. Am J Med. 1998:104(4):332-338.. Pubmed

[65] Khamashta MA et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. N Engl J Med. 1995;332(15):993-997.. Pubmed Tidsskrift

[66]

[67] Upublisert meta-analyse av AFASAK, BAATAF, CAFA, EAFT, SPAF, SPINAF.

[68] Jonas Bjerring Olesen, Gregory Y H Lip, Morten Lock Hansen et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. BMJ 2011;342:d124.. Pubmed Tidsskrift

[69] Leif Friberg et al Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. European Heart Journal (2012) 33, 1500–1510.. Pubmed Tidsskrift

[70] Adam SS, et al. Comparative Effectiveness of Warfarin and New Oral Anticoagulants for the Management of Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism. A Systematic Review. Annals of Internal Medicine, Online first August 28 2012.. Pubmed Tidsskrift

[71] H Ellekjær R Selmer. Hjerneslag – like mange rammes, men prognosen er bedre. Tidsskriftet 2007;127:740-3. Pubmed

[72] Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ. 2002;324(7329):71-86. Pubmed Tidsskrift

[73] Upublisert meta-analyse; (AFASAK I, AFASAK II, Vemmos et al69, BAFTA, EAFT, NASPEAF, PATAF, SIFA, SPAF II, SPAF III, WASPO).

[74] Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, et al; ACTIVE Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;360(20):2066-2078.. Pubmed Tidsskrift

[75] Connolly SJ et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361(12):1139-1151.. Pubmed Tidsskrift

[76] Granger CB et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011 Sep 15;365(11):981-92.. Pubmed Tidsskrift

[77] Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. N Engl Med. 2011;365:883-891.. Pubmed Tidsskrift

[78] Connolly SJ et al; Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2011;364:806-17.. Pubmed Tidsskrift

[79] Upublisert metaanalyse; (AFASAK I, SPAF I, EAFT, ESPS-2, UK-TIA, LASAF, JAST, SAFT).

[80] Lopes et al. Bleeding risk in Atrial Fibrillation Patients taking Vitamin K Antagonists: Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Pharmacol Ther. 2013 Sep;94(3):367-75. Pubmed Tidsskrift

[81] Olesen et al. Bleeding risk in "real world" patients with atrial fibrillation: comparison of two established bleeding prediction schemes in a nationwide cohort. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 9: 1460–1467. Pubmed Tidsskrift

[82] Dentalie F et al. Meta-analysis: Anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical Patients. Ann Intern Med. 2007, 146 (4) :278-288. . Pubmed Tidsskrift

[83] Lloyd NS et al. Anticoagulant prophylaxis to prevent asymptomatic deep vein thrombosis in hospitalized medical patients: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemostas. 2008, 6 (3) :405-414.. Pubmed Tidsskrift

[84] Alikhan R et al. Heparin for the prevention of venous thromboembolism in general medical Patients (excluding stroke and myocardial infarction). Cochrane Database Syst Rev. 2009; (3): CD003747.. Pubmed Tidsskrift

[85] Kierkegaard A et al. Graduated compression stockings in the prevention of deep vein thrombosis in Patients with acute myocardial infarction. Eur Heart J. 1993; 14 (10) :1365-1368.. Pubmed Tidsskrift

[86] Muir KW et al. Randomized trial of graded compression stocking for the prevention of deep-vein thrombosis after acute stroke. QJM. 2000; 93 (6) :359-364.. Pubmed Tidsskrift

[87] Dennis M et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. Lancet. 2009: 373 (9679) :1958-1965.. Pubmed Tidsskrift

[88] Goldhaber et al. Apixaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis in Medically Ill Patients. N Engl J Med 2011;365:2167-77. Pubmed Tidsskrift

[89] Cohen et al. Rivaroxban for Thromboprophylaxis in Acutely Ill Medical Patients. N Eng J Med 2013;368:513-23. Pubmed Tidsskrift

[90] Shorr AF et al. Venous thromboembolism in Critically ill Patients. Observations from a randomized trial in sepsis. Thromb Haemostas. 2009: 101 (1) :139-144. (RR 1.01, (0.31 to 3.31)).. Pubmed Tidsskrift

[91] Fraisse F et al. Nadroparin in the prevention of deep vein thrombosis in acute decompensated COPD. The Association of Non-University Affiliated Intensive Care Specialist Physicians of France. Am J Crit Care With respire. 2000; 161 (4 pt 1) :1109-1114.. Pubmed Tidsskrift

[92] Arnold DM et al. Bleeding during critical illness: a prospective cohort study using a new measurement tool. Clin Invest Med. 2007;30(2):E93-E102.. Pubmed

[93] Hull RD et al. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical Patients with recently Reduced mobility: a randomized trial. Ann Intern Med. 2010; 153 (1) :8-18.. Pubmed Tidsskrift

[94] De Nisio et al. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 2. Art. No.: CD008500.. Pubmed Tidsskrift

[95] Barbar S et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. J Thromb Haemost. 2010;8(11):2450-2457.. Pubmed Tidsskrift

[96] Ay C et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. Blood. 2010 Dec 9;116(24):5377-82. Pubmed Tidsskrift

[97] Roderick P et al. Towards evidence-based guidelines for the prevention of venous thromboembolism: systematic reviews of mechanical methods, oral anticoagulation.... Health Technol Assess. 2005, 9 (49) :1-78.. Pubmed

[98] Sachdeva A et al. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. Cochrane Database Syst Rev. 2010; (7): CD001484. . Pubmed Tidsskrift

[99] Bahl V, Hu HM, Henke PK, Wakefield TW, Campbell DA Jr, Caprini JA. A validation study of a retrospective venous thromboembolism risk scoring method. Ann Surg. 2010: 251 (2) :344-350.. Pubmed Tidsskrift

[100] Dennis M et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to Reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (clots trial 1): a multicentre, randomized controlled trial. Lancet. 2009: 373 (9679) :1958-1965.. Pubmed Tidsskrift

[101] Sajid MS et al. Knee length versus thigh length graduated compression stockings for prevention of deep vein thrombosis in postoperative surgical patients. Cochrane Database Syst Rev. 2012 May 16;5:CD007162. . Pubmed Tidsskrift

[102] Greenhalgh et al. Clopidogrel and modified-release dipyridamole for the prevention of occlusive vascular events (review of Technology Appraisal No. 90): a systematic review and economic analysis. HTA report 2011.. Pubmed Tidsskrift

[103] Brandjes DPM et al. Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. N Engl J Med. 1992;327(21):1485-1489.. Pubmed Tidsskrift

[104] van Dongen CJJ et al. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(4): CD001100.. Pubmed Tidsskrift

[105] van Dongen CJ et al. Once versus twice daily LMWH for the initial treatment of venous thromboembolism. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(3): CD003074.. Pubmed Tidsskrift

[106] Lee AY et al; Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med. 2003;349(2):146-153.. Pubmed Tidsskrift

[107] Hull RD et al; LITE Trial Investigators. Self-managed long-term low-molecular- weight heparin therapy: the balance of benefits and harms. Am J Med. 2007;120(1):72-82.. Pubmed Tidsskrift

[108] Hull RD et al. Home therapy of venous thrombosis with long-term LMWH versus usual care: patient satisfaction and post-thrombotic syndrome. Am J Med. 2009;122(8):762-769. . Pubmed Tidsskrift

[109] Lopaciuk S et al. Low molecular weight heparin versus acenocoumarol in the secondary prophylaxis of deep vein thrombosis. Thromb Haemost. 1999;81(1):26-31. Pubmed

[110] López-Beret P et al. Low molecular weight heparin versus oral anticoagulants in the long-term treatment of deep venous thrombosis. J Vasc Surg. 2001;33(1):77-90.. Pubmed Tidsskrift

[111] Deitcher SR et al; ONCENOX Investigators. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. Clin Appl Thromb Hemost. 2006;12(4):389-396.. Pubmed Tidsskrift

[112] Meyer G et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. Arch Intern Med. 2002;162(15):1729-1735.. Pubmed Tidsskrift

[113] Romera A et al. A randomised open-label trial comparing long-term sub- cutaneous low-molecular-weight heparin compared with oral-anticoagulant therapy in the treatment of deep venous thrombosis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009;37(3):349-356.. Pubmed Tidsskrift

[114] Prandoni et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood. 2002;100(10):3484-3488.. Pubmed Tidsskrift

[115] Beyth et al. Long-term outcomes of deep-vein thrombosis. Arch Intern Med. 1995;155(10): 1031-1037. Pubmed Tidsskrift

[116] Kahn et al. Relationship between deep venous thrombosis and the postthrombotic syndrome. Arch Intern Med. 2004;164(1):17-26.. Pubmed Tidsskrift

[117] Bauersachs R et al; EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med. 2010;363(26):2499-2510.. Pubmed Tidsskrift

[118] Schulman S et al; RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med. 2009;361(24):2342-2352.. Pubmed Tidsskrift

[119] Adam SS, et al. Comparative Effectiveness of Warfarin and New Oral Anticoagulants for the Management of Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism. A Systematic Review. Annals of Internal Medicine, Online first August 28 2012.. Pubmed Tidsskrift

[120] Kolbach DN et al. Compression therapy for treating stage I and II (Widmer) post-thrombotic syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2003; (4):CD004177.. Pubmed Tidsskrift

[121] Othieno R et al. Home versus in-patient treatment for deep vein thrombosis. Cochrane Database Syst Rev. 2007;(3):CD003076.. Pubmed Tidsskrift

[122] Otero R et al. Home treatment in pulmonary embolism. Thromb Res. 2010;126(1):e1-e5.. Pubmed Tidsskrift

[123] Aujesky D et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non- inferiority trial. Lancet. 2011;378(9785):41-48.. Pubmed Tidsskrift

[124] Dong B et al. Thrombolytic treatment for pulmonary embolism. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(2);CD004437. Pubmed Tidsskrift

[125] Becattini C et al; TIPES Study Group. Bolus tenecteplase for right ventricle dysfunction in hemodynamically stable patients with pulmonary embolism. Thromb Res. 2010;125(3):e82-e86.. Pubmed Tidsskrift

[126] Fasullo S et al. Six-month echo-cardiographic study in patients with submassive pulmonary embolism and right ventricle dysfunction: comparison of thrombolysis with heparin. Am J Med Sci. 2010;341(1):33-39.. Pubmed Tidsskrift

[127] Agnelli G et al. Thrombolysis vs heparin in the treatment of pulmonary embolism: a clinical outcome-based meta-analysis. Arch Intern Med. 2002; 162(22):2537-2541. . Pubmed Tidsskrift

[128] Wan S et al. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. Circulation. 2004;110(6):744-749. Pubmed Tidsskrift

[129] EINSTEIN–PE Investigators, Büller HR et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. N Engl J Med. 2012 Apr 5;366(14):1287-97. . Pubmed Tidsskrift

[130] Agnelli G et al: Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. N Engl J Med 2013, 368:699-708.. Pubmed Tidsskrift

[131] Uchino K el : Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. Arch Intern Med 2012, 172:397-402.. Pubmed Tidsskrift

[132] Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Masiukiewicz U, Pak R, Thompson J, Raskob GE, Weitz JI: Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. N Engl J Med. Pubmed Tidsskrift

[133] Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Masiukiewicz U, Pak R, Thompson J, Raskob GE, Weitz JI, Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism.. Pubmed Tidsskrift

[134] Kolbach DN, Sandbrink MWC, Hamulyak K, Neumann HAM, Prins MH Non-pharmaceutical measures for prevention of post-thrombotic syndrome.. Pubmed

[135] Prandoni P, Lensing AWA, Prins MH, Frulla M, Marchiori A, Bernardi E, Tormene D, Mosena L, Pagnan A, Girolami A Below-knee elastic compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome: a randomized, controlled trial.. Annals of internal medicine 2004;141(4):249-56-null Pubmed

[136] Berntsen CF, Kristiansen A, Akl EA, Sandset PM, Jacobsen E-M, Guyatt G, Vandvik PO Compression Stockings for Preventing the Postthrombotic Syndrome in Patients with Deep Vein Thrombosis.. The American journal of medicine 2016;129(4):447.e1-447.e20-null Pubmed Tidsskrift

[137] Kamphuis et al. What is the optimal Pharmacological prophylaxis for the prevention of deep-vein thrombosis and pulmonary embolism in Patients with acute ischemic stroke? Thromb Res. 2007: 119 (3) :265-274.. Pubmed Tidsskrift

[138] Shorr AF et al. Differences between low- molecular-weight and unfractionated heparin for venous thromboembolism prevention Following ischemic stroke: a meta-analysis. Chest. 2008: 133 (1) :149-155.. Pubmed Tidsskrift

[139] Dickmann U et al. Heparin therapy, deep-vein thrombosis and pulmonary embolism after intracerebral hemorrhage. Klin Wochenschr. 1988, 66 (23) :1182-1183.. Pubmed

[140] Boeer A et al. Early heparin therapy in Patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1991, 54 (5):466- 467.. Pubmed Tidsskrift

[141] Orc DN et al. Prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in Patients with acute intracerebral hemorrhage. Neurologist. 2009: 15 (6) :329-331.. Pubmed Tidsskrift

[142] Wasaya M et al. A non-randomized study of safety and efficacy of heparin for DVT prophylaxis in intracerebral haemorrhage. JPMA. 2008; 58:362-364.. Pubmed

[143] Kiphuth IC et al. Early administration of low molecular weight heparin after spontaneous intracerebral hemorrhage. A safety analysis. Cerebrovasc Dis. 2009; 27:146-150.. Pubmed Tidsskrift

[144] van Asch CJ. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol. 2010 Feb;9(2):167-76.. Pubmed Tidsskrift

[145] Wasay M et al. A non-randomized study of safety and efficacy of heparin for DVT prophylaxis in intracerebral haemorrhage. J Pak Med Assoc. 2008 Jul;58(7):362-4.. Pubmed

[146] Kleindienst A. Early antithrombotic prophylaxis with low molecular weight heparin in neurosurgery. Acta Neurochir (Wien). 2003 Dec;145(12):1085-90; discussion 1090-1.. Pubmed Tidsskrift

[147] Kiphuth IC et al. Early administration of low molecular weight heparin after spontaneous intracerebral hemorrhage. A safety analysis. Cebrovasc Dis. 2009;27(2):146-50.. Pubmed Tidsskrift

[148] Bhatt DL et al; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med. 2006: 354 (16) :1706-1717.. Pubmed Tidsskrift

[149] Pulmonary Embolism Prevention (PEP) Trial Collaborative Group. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. Lancet. 2000; 355 (9212) :1295-1302.. Pubmed

[150] Tytgat SH et al. Embolism rate during and early after carotid endarterectomy after a single preoperative dose of 120 mg acetylsalicylic acid-a prospective double-blind placebo-controlled randomized trial. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2005, 29 (2):156-161.. Pubmed Tidsskrift

[151] Oscarsson A et al. To continue or discontinue aspirin in the peri-operative period: a randomized, controlled clinical trial. Br J Anaesth. 2010: 104 (3) :305- 312.. Pubmed Tidsskrift

[152] McCollum C et al. Antiplatelet drugs in femoropopliteal vein bypassed: a multicenter trial. J Vasc Surg. 1991 13 (1) :150-161.. Pubmed Tidsskrift

[153] Lindblad B et al. Does low-dose acetylsalicylic acid preventable stroke after carotid surgery? A double-blind, placebo-controlled randomized trial. Stroke. 1993; 24 (8):1125-1128.. Pubmed Tidsskrift

[154] Jacob et al. Effect of timing of chronic preoperative aspirin discontinuation on morbidity and mortality in patients having combined coronary artery bypass grafting and valve surgery. Am J Cardiol. 2012 Mar 15;109(6):824-30.. Pubmed Tidsskrift

[155] Shi et al. Tranexamic Acid in on-pump coronary artery bypass grafting without clopidogrel and aspirin cessation:randomized trial and 1-year follow-up. Ann Thorac Surg. 2013 Mar;95(3):795-802.. Pubmed Tidsskrift

[156] Deja et al. Effects of preoperative aspirin in coronary artery bypass grafting: a double- blind, placebo-controlled, randomized trial. J Thorac Cardiovasc Surg. 2012 Jul;144(1):204-9. Pubmed Tidsskrift

[157] Stone et al. Clopidogrel is not associated with major bleeding complications during peripheral arterial surgery. J Vasc Surg. 2011 Sep;54(3):779-84.. Pubmed Tidsskrift

[158] Au et al. Preoperative thienopyridine use and outcomes after surgery: a systematic review. Am J Med. 2012 Jan;125(1):87-99. Pubmed Tidsskrift

[159] Poultsides LA et al. Meta-analysis of cause of death following total joint replacement using different thromboprophylaxis regimens. J Bone Joint Surg Br. 2012 Jan;94(1):113-21. . Pubmed Tidsskrift

[160] Gomez-Outes et al. Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis. BMJ 2012;344:e3675. Pubmed Tidsskrift

[161] Husted et al. Low risk of thromboembolic complications after fast-track hip and knee arthroplasty. Acta Orthop. 2010;81(5):599-605.. Pubmed Tidsskrift

[162] Duckworth et al. Deep infection after hip fracture surgery: Predictors of early Mortality. Injury, Int J Care Injured. 2012, 43:1182-1186.. Pubmed Tidsskrift

[163] Maletis et al. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after elective knee arthroscopy. J Bone Joint Surg Am. 2012; 94:714-20. Pubmed Tidsskrift

[164] Holbrook A, Schulman S, Witt DM et al. Evidence-Based Management of Anticoagulant Therapy. Chest 2012;141;e152S-e184S. Pubmed Tidsskrift

[165] Becker RC et al; Antithrombotic Therapy Consortium Investigators A randomized, multicenter trial of weight-adjusted intravenous heparin dose titration and point-of-care coagulation monitoring in hospitalized patients with active thromboembolic disease. Am Heart J. 1999:137(1):59-71.. Pubmed

[166] Hassan WM et al. Improved anticoagulation with a weight-adjusted heparin nomogram in patients with acute coronary syndromes: a randomized trial. J Thromb Thrombolysis. 1995:2(3):245-249.. Pubmed

[167] Raschke RA et al. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a “standard care” nomogram. A randomized controlled trial. Ann Intern Med. 1993;119(9):874-881.. Pubmed Tidsskrift

[168] Crowther MA et al. Oral vitamin K vs placebo to correct excessive anticoagulation in patients receiving warfarin: a randomized trial. Ann Intern Med. 2009;150(5):293-300.. Pubmed Tidsskrift

[169] Crowther MA et al. Treatment of warfarin-associated coagulopathy with oral vitamin K: a randomized controlled trial. Lancet. 2000;356:1551-1553.. Pubmed

[170] Ageno W et al. Low dose oral vitamin K to reverse acenocoumarol-induced coagulopathy: a randomized controlled trial. J Thromb Haemostasis. 2002;88:48-51.. Pubmed

[171] Ageno W et al. A randomized trial comparing 1 mg of oral vitamin K with no treatment in the management of warfarin-associated coagulopathy in patients with mechanical heart valves. J Am Coll Cardiol. 2005;46(4): 730- 742.. Pubmed Tidsskrift

[172] Klein AL et al, Assessment of Cardioversion Using Transesophageal Echocardiography Investigators. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2001, 344 (19) :1411-1420.. Pubmed Tidsskrift

[173] Airaksinen KE et al. Thromboembolic Complications After Cardioversion of Acute Atrial Fibrillation: The FinCV (Finnish CardioVersion) Study. Journal of American College of Cardiology 2013; 62: 1187-92.. Pubmed Tidsskrift

[174] Flaker G, Lopes RD, Al-Khatib SM, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Tinga B, Zhu J, Mohan P, Garcia D, Bartunek J, Vinereanu D, Husted S, Harjola VP, Rosenqvist M, Alexander JH, Granger CB, Efficacy and safety of apixaban in patients after cardioversion for atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation).. Pubmed Tidsskrift

[175] Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, Camm AJ, Ma C-S, Le Heuzey J-Y, Talajic M, Scanavacca M, Vardas PE, Kirchhof P, Hemmrich M, Lanius V, Meng IL, Wildgoose P, van Eickels M, Hohnloser SH, Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation.. Pubmed Tidsskrift

[176] Prandoni P et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood. 2002;100:3484-3488.. Pubmed Tidsskrift

[177] Beyth RJ et al. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. Am J Med. 1998;105:91-99.. Pubmed

[178] Rosfors S et al. A 16-year haemodynamic follow-up of women with pregnancy-related medically treated iliofemoral deep venous thrombosis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2001;22(5): 448-455.. Pubmed

[179] Akl EA et al. Parenteral anticoagulation in Patients with cancer who have no therapeutic or prophylactic indication for anticoagulation. Cochrane Database Syst Rev. 2011; (4): CD006652.. Pubmed Tidsskrift

[180] Yosuico VE et al. Anticoagulation for thrombosis prophylaxis in cancer patients with central venous catheters. Cochrane Database Syst Rev. 2011: 4: CD006468.. Pubmed Tidsskrift

[181] Akl EA, Vasireddi SR, Gunukula S, Yosuico VED, Barba M, Sperati F, Cook D, Schünemann H Anticoagulation for patients with cancer and central venous catheters.. Pubmed Tidsskrift

[182] Watson et al. Exercise for intermittent claudication. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Oct 8;(4):CD000990. . Pubmed Tidsskrift

[183] Cosmi B et al. Anticoagulants (heparin, low molecular weight heparin and oral anticoagulants) for intermittent claudication. Cochrane Database Syst Rev. 2001; (3): CD001999.. Pubmed Tidsskrift

[184] Antonicelli R et al; Italian CAP Study Group. Randomized trial of the effects of low-dose calcium heparin in Patients with peripheral arterial disease and claudication. Am J Med. 1999, 107 (3) :234-239. Pubmed

[185] Tesi M et al. Efficacy and safety of a new low molecular weight heparin in the medium term treatment of atherosclerotic arteriopathy of the lower limbs. J Drug Dev. 1989; 2(2):73-82..

[186] Calabro A et al. Clinical assessment of low molecular weight heparin effects in peripheral vascular disease. Angiology. 1993; 44 (3) :188-195. . Pubmed Tidsskrift

[187] Mannarino E et al. Efficacy of low-molecular weight heparin in the management of intermittent claudication. Angiology. 1991; 42 (1) :1-7. . Pubmed Tidsskrift

[188] Palmieri G et al. A new low molecular weight heparin in the treatment of peripheral arterial disease. Int Angiol. 1988, 7 (suppl 3) :41-47.. Pubmed

[189] Momsen AH et al. Drug therapy for improving walking distance in intermittent claudication: a systematic review and meta-analysis of robust randomized controlled studies. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009, 38 (4) :463-474.. Pubmed Tidsskrift

[190] Ruffolo AJ et al. Prostanoids for critical limb ischaemia. Cochrane Database Syst Rev. 2010; (1): CD006544.. Pubmed Tidsskrift

[191] Berridge DC et al. Surgery versus thrombolysis for acute limb ischaemia: initial management. Cochrane Database Syst Rev. 2002; (3): CD002784. . Pubmed Tidsskrift

[192] AA Sasahara, Thrombolysis or Peripheral Arterial Surgery (TOPAS) Investigators. The STILE investigators. Results of a prospective randomized trial Evaluating surgery versus thrombolysis for ischemia of the lower extremity. Ann Surg. 1994; 220 (3) :251-268.. Pubmed

[193] Ouriel K et al. A comparison of recombinant urokinase with vascular surgery as initial treatment for acute arterial occlusion of the legs. N Engl J Med. 1998, 338 (16) :1105-1111.. Pubmed Tidsskrift

[194] Stefan Acosta (Vascular Center, Malmö, Skåne University Hospital, Sweden) Thrombolysis-current role in treatment of acute lower limb ischaemia. Abstract..

[195] Come Rota et al. Do Randomized Trials of Thrombolysis Versus Open Revascularization Still Apply to Current Management: What Has Changed? J Semin Vasc Surg.2009 :22:41-46. Pubmed Tidsskrift

[196] Kora et al. Thrombolysis for lower extremity bypass graft occlusion. J Vasc Surg 2011; 54:1339-44.. Pubmed Tidsskrift

[197] Kuoppala et al. Risk factors for haemorrhage during local intra-arterial thrombolysis for lower limb ischaemia. J Thromb Thrombolysis (2011) 31:226-232.. Pubmed Tidsskrift

[198] Baigent C et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet. 2009 May 30;373(9678):1849-60. . Pubmed Tidsskrift

[199] Algra A et al. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for Preventing further vascular events after transient ischemic attack or minor stroke of arterial origin Presumed. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2006; (3): CD001342.. Pubmed Tidsskrift

[200] CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in Patients at risk of ischemic events (CAPRIE). Lancet. 1996, 348 (9038) :1329-1339.. Pubmed

[201] Verro P et al. Aspirin plus dipyridamole versus asprin for prevention of vascular events after stroke or TIA: a meta-analysis. Stroke 2008, 39 (4) :1358-1363.. Pubmed Tidsskrift

[202] de Schryver EL et al. Dipyridamole for Preventing stroke and other vascular events in Patients with vascular disease. Cochrane Database Syst Rev. 2007; (3): CD001820.. Pubmed Tidsskrift

[203] Sacco RL et al; PRoFESS Study Group. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. N Engl J Med. 2008: 359 (12) :1238-1251.. Pubmed Tidsskrift

[204] Diener HC et al (2004). Aspirin and clopidogrel Compared with clopidogrel alone after recent ischemic stroke or transient ischemic attack in high-risk Patients (MATCH): randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 364 (9431) :331-337.. Pubmed

[205] Halkes PH et al; ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial [erratum appears in Lancet. 2007;369(9558):274]. Lancet. 2006;367(9523):1665-1673.. Pubmed

[206] Diener HC et al. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. J Neurol Sci. 1996;143(1-2):1-13.. Pubmed

[207] Yusuf S et al. Clopidogrel in Unstable Angina two Prevent Recurrent Events Trial Investigators (CURE). Effects of clopidogrel in Addition to Aspirin in Patients with acute coronary syndromes without ST- segment elevation. N Engl J Med. 2001, 345 (7) :494-502.. Pubmed Tidsskrift

[208] Wallentin L et al; PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in Patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2009: 361 (11) :1045-1057.. Pubmed Tidsskrift

[209] Wiviott SD et al; TRITON- TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2007;357(20):2001-2015.. Pubmed Tidsskrift

[210] Roe Matthew et al. Prasugrel vs Clopidogrel for Acute Coronary Syndromes without Revascularization. N Engl J Med 2012;367:1297-309.. Pubmed Tidsskrift

[211] Mega et al. Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med 2012;366:9-19.. Pubmed Tidsskrift

[212] Douketis et al. Perioperative Management of Antithrombotic Therapy. Chest 2012;141;e326S-e350S. Pubmed Tidsskrift

[213] Ker et al. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis. BMJ. 2012 May 17;344:e3054. Pubmed Tidsskrift

[214] Robinson KS, Anderson DR, Gross M, et al. Ultrasonographic screening before hospital discharge for deep venous thrombosis after arthroplasty: the post-arthroplasty screening study. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med. 1997; 127(6):439-445.. Pubmed Tidsskrift

[215] Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD, Lawler E, Cook JR. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with Estimates of risk and benefit. Ann Intern Med. 2005; 143 (4) :241-250.. Pubmed Tidsskrift

[216] , Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, Pfeffer M, Hohnloser S, Yusuf S Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial.. Pubmed

[217] Clarke M et al. Compression stockings for Preventing deep vein thrombosis in airline passengers. Cochrane Database Syst Rev. 2006, (2) CD004002.. Pubmed Tidsskrift

[218] Philbrick JT et al. Air travel and venous thromboembolism: a systematic review. J Gen Intern Med. 2007; 22:107-114.. Pubmed Tidsskrift

[219] Glynn RJ et al. Effect of low-dose aspirin on the occurrence of venous thromboembolism: a randomized trial. Ann Intern Med. 2007: 147 (8) :525-533. Pubmed Tidsskrift

[220] Erkan D et al. Aspirin for primary thrombosis prevention in the antiphospholipid syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in asymptomatic antiphospholipid antibody-positive individuals. Arthritis Rheum. 2007; 56 (7) :2382-2391. . Pubmed Tidsskrift

[221] Hereng T et al. Influence of aspirin on the clinical outcomes of 103 anti-phospholipid antibodies-positive Patients. Lupus. 2008: 17 (1) :11- 15. . Pubmed Tidsskrift

[222] Tektonidou et al. Risk factors for thrombosis and primary thrombosis prevention in Patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies. Arthritis Rheum. 2009: 61 (1) :29-36.. Pubmed Tidsskrift

[223] Pinede L et al; Investigators of the "Durée Optimale du Traitement AntiVitamines K" (DOTAVK) Study. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. Circulation. 2001;103(20):2453-2460. . Pubmed Tidsskrift

[224] Campbell IA et al. Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both: randomised trial. BMJ. 2007;334(7595):674-680.. Pubmed Tidsskrift

[225] Agnelli G et al; Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. N Engl J Med. 2001;345(3): 165-169.. Pubmed Tidsskrift

[226] Levine MN 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(2):606-611.. Pubmed

[227] Schulman S et al; Duration of Anticoagulation Trial Study Group. 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(25):1661-1665.. Pubmed Tidsskrift

[228] Kearon C et al; SOFAST Investigators. Comparison of 1 month with 3 months of anticoagulation for a first episode of venous thromboembolism associated with a transient risk factor. J Thromb Haemost. 2004;2(5):743-749.. Pubmed Tidsskrift

[229] Masuda et al. The controversy of managing calf vein thrombosis. J Vasc Surg. 2012 Feb;55(2):550-61.. Pubmed Tidsskrift

[230] De Martino RR et al: A meta-analysis of anticoagulation for calf deep venous thrombosis. J Vasc Surg 2012, 56:228-237 e221; discussion 236-227.. Pubmed Tidsskrift

[231] Stam J et al. anticoagulation for cerebral sinus thrombosis. Cochrane Database Syst Rev. 2002; (4): CD002005.. Pubmed Tidsskrift

[232] Ferro JM et al. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). Stroke. 2004, 35 (3) :664-670.. Pubmed Tidsskrift

[233] de Bruijn SF et al. Randomized, placebo-controlled trial of anticoagulant treatment with low-molecular-weight heparin for cerebral sinus thrombosis. Stroke. 1999, 30 (3) :484-488.. Pubmed Tidsskrift

[234] Einhaupl KM et al. Heparin treatment in sinus venous thrombosis. Lancet. 1991, 338 (8767) :597-600.. Pubmed

[235] Johnson WC et al. Benefits, morbidity, and Mortality Associated with long-term administration of oral anticoagulant prospective randomized study. J Vasc Surg. 2002; 35:413-421.. Pubmed Tidsskrift

[236] Sarac TP et al. Warfarin improves the outcome of infrainguinal vein bypass grafting at high risk for failure. J Vasc Surg. 1998; 28:446-457.. Pubmed

[237] Anand S et al. Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease. N Engl J Med. 2007; 357:217-227.. Pubmed Tidsskrift

[238] Rothberg MB et al. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with Estimates of risk and benefit. Ann Intern Med 2005; 143 (4) :241-250.. Pubmed Tidsskrift

[239] Mehta SR et al; CURRENT- OASIS 7 Investigators. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2010; 363(10):930-942.. Pubmed Tidsskrift

[240] Healey JS et al. Risks and benefits of oral anticoagulation compared with clopidogrel plus aspirin in patients with atrial fibrillation according to stroke risk: the atrial fibrillation clopidogrel trial with irbesartan for prevention of vascular events (ACTIVE-W). Stroke. 2008 May;39(5):1482-6.. Pubmed Tidsskrift

[241] Mehta SR et al, Clopidogrel in Unstable angina two contraceptives Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin Followed by long-term therapy in Patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. Lancet. 2001, 358 (9281) :527- 533.. Pubmed Tidsskrift

[242] Pekdemir H et al. A comparison of 1-month and 6-month clopidogrel therapy on clinical and angiographic outcome after stent implantation. Heart Vessels. 2003; 18 (3) :123-129. . Pubmed Tidsskrift

[243] Steinhubl SR et al, CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral anti-platelet therapy Following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. JAMA. 2002; 288 (19): 2411-2420. . Pubmed Tidsskrift

[244] Bernardi V et al. Long-term versus short-term clopidogrel therapy in Patients undergoing coronary stenting (from the Randomized Argentine Clopidogrel Stent [RACs] trial). Am J Cardiol. 2007: 99 (3) :349-352.. Pubmed Tidsskrift

[245] Park SJ et al. Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents. N Engl J Med. 2010: 362 (15) :1374-1382.. Pubmed Tidsskrift

[246] Collins et al. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. N Engl J Med. 1988;318(18):1162-1173.. Pubmed Tidsskrift

[247] Greer I et al. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. Blood. 2005;106(2):401-407.. Pubmed Tidsskrift

[248] Jacobsen et al: Risk of venous thrombosis in pregnancy among carriers of the factor V Leiden and the prothrombin gene G20210A polymorphism. J Thromb Heamost 2010;8:2443-9.. Pubmed Tidsskrift

[249] Majak P et al. Arvelig antitrombinmangel og graviditet- hva er effektiv tromboseprofylakse? Tidsskriftet Dnlf Nr 2, 2003;123: 144-146.. Pubmed

[250] Bremme K et al. Ärftlig antitrombinbrist-ovanlig, men allvarlig. Svensk Lækartidning nr 34, 2011 vol 108:1564-1568.. Pubmed

[251] Hellgren M et al. Pregnancy in women with Congenital AT III deficency:experience of treatment with heparin and antitrombin. Gynecol Obstet Invest. 1982;14:127-41.. Pubmed

[252] RCOG Green-top guidelines 37a, Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium, 2009.. Tidsskrift

[253] Kutteh WH. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. Am J Obstet Gynecol. 1996;174:1584-1589.. Pubmed

[254] Rai R et al. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). BMJ. 1997;314:253-257.. Pubmed Tidsskrift

[255] Goel N et al. The role of aspirin versus aspirin and heparin in cases of recurrent abortions with raised anticardiolipin antibodies. Med Sci Monit. 2006(3):CR132-CR136.. Pubmed

[256] Blondon MB et al. Thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin after cesarean delivery. Thromb Haemost. 2010;103(1):129-137.. Pubmed Tidsskrift

[257] Henriksson et al. Incidence of pulmonary and venous thromboembolism in pregnancies after in vitro fertilisation: cross sectional study. BMJ. 2013 Jan 15;346:e8632.. Pubmed

[258] Gould et al. Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical Patients. Chest 2012;141;e227S-e277S. Pubmed Tidsskrift

[259] Collen JF et al. Prevention of venous thromboembolism in neurosurgery: a meta-analysis. Chest. 2008: 134 (2) :237-249.. Pubmed Tidsskrift

[260] Danish SF et al. Prophylaxis of deep venous thrombosis in craniotomy Patients: a decision analysis. Neurosurgery. 2005, 56 (6) :1286-1292, discussion 1292-1294.. Pubmed

[261] Chan AT et al. Venous thromboembolism Occurs Frequently in Patients undergoing brain tumor surgery despite prophylaxis. J Thromb Thrombolysis. 1999, 8 (2) :139-142.. Pubmed

[262] Iorio A et al. Low-molecular-weight and unfractionated heparin for prevention of venous thromboembolism in neurosurgery: a meta-analysis. Arch Intern Med. 2000; 160 (15) :2327-2332.. Pubmed Tidsskrift

[263] Mismetti P et al. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. Br J Surg. 2001, 88 (7) :913-930.. Pubmed Tidsskrift

[264] Gerlach R et al. Postoperative nadroparin administration for prophylaxis of thromboembolic events is not associated with an increased risk of hemorrhage after spinal surgery. Eur Spine J. 2004;13:9-13. Pubmed Tidsskrift

[265] White RH et al. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. Thromb Haemost. 2003;90(3):446-455. Pubmed Tidsskrift

[266] Cheng JS et al. Anticoagulation risk in spine surgery. Spine (Phila Pa 1976). 2010;35(9 Suppl): S117-S124.. Pubmed Tidsskrift

[267] Sansone JM et al. The prevalence of and specific risk factors for venous thromboembolic disease following elective spine surgery. J Bone Joint Surg Am. 2010;92(2): 304-313. . Pubmed Tidsskrift

[268] Geerts WH et al. A prospective Study of venous thromboembolism after major trauma. N Engl J Med. 1994; 331 (24) :1601-1606.. Pubmed Tidsskrift

[269] Platzer P et al. Thromboembolic Complications after spinal surgery in trauma Patients. Acta Orthop. 2006: 77 (5) :755-760.. Pubmed Tidsskrift

[270] Geerts WH et al. A comparison of low-dose heparin with low-molecular- weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma. N Engl J Med. 1996, 335 (10) :701-707.. Pubmed Tidsskrift

[271] Knudson MM et al. Prevention of venous thromboembolism in trauma Patients. J Trauma. 1994; 37 (3) :480-487.. Pubmed

[272] Fisher CG et al. Effectiveness of pneumatic leg compression devices for the prevention of thromboembolic disease in orthopedic trauma Patients: a prospective, randomized study of compression alone versus no prophylaxis. J Orthop Trauma. 1995; 9 (1) :1-7. . Pubmed

[273] Velmahos GC et al. Electrostimulation for the prevention of deep venous thrombosis in Patients with major trauma: a prospective randomized study. Surgery. 2005, 137 (5) :493-498.. Pubmed Tidsskrift

[274] Knudson MM et al. Use of low molecular weight heparin in Preventing thromboembolism in trauma Patients. J Trauma. 1996, 41 (3) :446- 459.. Pubmed

[275] Cohn SM et al. Prospective trial of low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin in moderately injured Patients. Vasc Surg. 1999, 33 (X) :219-223..

[276] Ginzburg E et al. Deep Vein Thrombosis Study Group. Randomized clinical trial of intermittent pneumatic compression and low molecular weight heparin in trauma. Br J Surg. 2003, 90 (11) :1338-1344.. Pubmed Tidsskrift

[277] Kurtoglu M et al. Venous thromboembolism prophylaxis after head and spinal trauma: intermittent pneumatic compression devices versus low molecular weight heparin. World J Surg. 2004, 28 (8) :807-811.. Pubmed Tidsskrift

[278] Stannard JP et al. Prophylaxis against deep-vein thrombosis Following trauma: a prospective, randomized comparison of mechanical and pharmacologic prophylaxis. J Bone Joint Surg Am. 2006: 88 (2) :261-266.. Pubmed Tidsskrift

[279] Fuchs S et al. Continuous passive motion in the prevention of deep-vein thrombosis: a randomized comparison in trauma Patients. J Bone Joint Surg Br. 2005, 87 (8) :1117-1122.. Pubmed Tidsskrift

[280] Barrera et al. Thromboprophylaxis for trauma patients. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Mar 28;3:CD008303.. Pubmed Tidsskrift

[281] Kakkos SK, Caprini JA, Geroulakos G, Nicolaides AN, Stansby GP, Reddy DJ Combined intermittent pneumatic leg compression and pharmacological prophylaxis for prevention of venous thromboembolism in high-risk patients.. Pubmed Tidsskrift

[282] Brown J et al. Antiplatelet agents for Preventing thrombosis after peripheral arterial bypass surgery. Cochrane Database Syst Rev. 2008; (4): CD000535.. Pubmed Tidsskrift

[283] Study Group on Pharmacological Treatment After TPA. Platelet inhibition with ASA/dipyridamole after percutaneous balloon angioplasty in Patients with symptomatic lower limb arterial disease. A prospective double-blind trial. Eur J Vasc Surg. 1994; 8 (1) :83-88.. Pubmed

[284] Johnson WC et al. Department of Veterans Affairs Cooperative Study # 362 Benefits, morbidity, and Mortality Associated with long-term administration of oral anticoagulant therapy two Patients with peripheral arterial bypass procedures: a prospective randomized study. J Vasc Surg. 2002, 35 (3) :41-421..

[285] Sarac TP et al. Warfarin improves the outcome of infrainguinal vein bypass grafting at high risk for failure. J Vasc Surg. 1998; 28 (3) :446-457.. Pubmed

[286] Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin (BOA) Study Group. Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after infrainguinal bypass surgery (The Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin Study): a randomised trial. Lancet. 2000;355(9201):346-351.. Pubmed Tidsskrift

[287] Belcher JJ et al. Results of the randomized, placebo-controlled clopidogrel and acetylsalicylic acid in bypass surgery for peripheral arterial disease (CASPAR) trial. J Vasc Surg. 2010: 52 (4) :825-833.. Pubmed Tidsskrift

[288] Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery. European Journal of Vascular and Endovasc Surgery (2011) 42(S2), S75-S90. Pubmed Tidsskrift

[289] ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arteriesklerose diseases. European Heart Journal (2011) 32, 2851-2906. . Pubmed Tidsskrift

[290] Palareti G et al; PROLONG Investigators. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. N Engl J Med. 2006;355(17): 1780-1789.. Pubmed Tidsskrift

[291] Schulman S et al; The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. N Engl J Med. 1997;336(6):393-398.. Pubmed Tidsskrift

[292] Kearon C et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. N Engl J Med. 1999;340(12):901-907.. Pubmed Tidsskrift

[293] Farraj RS. Anticoagulation period in idiopathic venous thromboembolism. How long is enough? Saudi Med J. 2004;25(7):848-851.. Pubmed

[294] Becattini et al. Aspirin for Preventing the Recurrence of Venous Thromboembolism. N Engl J Med 2012;366:1959-67.. Pubmed Tidsskrift

[295] Brighton TA et al. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. N Engl J Med. 2012 Nov 22;367(21):1979-87. . Pubmed Tidsskrift

[296] Cosmi B et al. Ticlopidine versus oral anticoagulation for coronary stenting. Cochrane Database Syst Rev. 2001; (4): CD002133. Pubmed Tidsskrift

[297] Park SJ et al. Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents. N Engl J Med. 2010: 362 (15) :1374-1382.. Pubmed Tidsskrift

[298] Valgimigli M et al, Benefits and risks of long-term duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stenting: A meta-analysis of randomized trials. Int J Cardiol (2013). Pubmed Tidsskrift

[299] Gwon HC et al. Six-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: the Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study. Circulation 2011;125:505–13.. Pubmed Tidsskrift

[300] Valgimigli M et al. Short- versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial. Circulation 2012;125:2015–26.. Pubmed Tidsskrift

[301] Falck-Ytter et al. Prevention of VTE in Orthopedic Surgery Patients. Chest 2012;141;e278S-e325S. Pubmed Tidsskrift

[302] Raman et al. Management of Asymptomatic Carotid Stenosis, HTA report 2012 for AHRQ. . Pubmed Tidsskrift

[303] T Enden et al, on behalf of the CaVenT Study Group. Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): a randomised controlled trial. Lancet 2012; 379: 31-38. . Pubmed Tidsskrift

[304] Kahn SR et al. Determinants and time course of the postthrombotic syndrome after acute deep venous thrombosis. Ann Intern Med. 2008;149(10):698-707.. Pubmed Tidsskrift

[305] Douketis JD et al. Clinical risk factors and timing of recurrent venous thromboembolism during the initial 3 months of anticoagulant therapy. Arch Intern Med. 2000;160(22): 3431-3436.. Pubmed Tidsskrift

[306] Watson LI et al. Thrombolysis for acute deep vein thrombosis. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(4): CD002783.. Pubmed Tidsskrift

[307] Dong B et al. Thrombolytic treatment for pulmonary embolism. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(2);CD004437. Pubmed Tidsskrift

[308] Becattini C et al; TIPES Study Group. Bolus tenecteplase for right ventricle dysfunction in hemodynamically stable patients with pulmonary embolism. Thromb Res. 2010;125(3):e82-e86.. Pubmed Tidsskrift

[309] Plate G, Einarsson E, Ohlin P, Jensen R, Qvarfordt P, Eklöf B Thrombectomy with temporary arteriovenous fistula: the treatment of choice in acute iliofemoral venous thrombosis.. Pubmed

[310] Cleland JG et al. The Warfarin/Aspirin Study in Heart failure (WASH): a randomized trial comparing antithrombotic strategies for Patients with heart failure. Am Heart J. 2004; 148 (1) :157-164.. Pubmed Tidsskrift

[311] Massie BM et al; WATCH Trial Investigators. Randomized trial of warfarin, aspirin, and clopidogrel in Patients with chronic heart failure: the Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart Failure (WATCH) trial. Circulation. 2009: 119 (12) :1616-1624.. Pubmed Tidsskrift

[312] Cokkinos DV et al; HELAS investigators. Efficacy of antithrombotic therapy in chronic heart failure: the HELAS study. Eur J Heart Fail. 2006, 8:428-432.. Pubmed Tidsskrift

[313] Homma S et al. Warfarin and Aspirin in Patients with Heart Failure and Sinus Rhythm. N Engl J Med 2012; 366:1859-69.. Pubmed Tidsskrift

[314] Greer IA et al. Low molecular weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. Blood. 2005;106:401-407.. Pubmed Tidsskrift

[315] Kaandorp SP et al. Aspirin combined with low-molecular-weight heparin and aspirin alone in women with recurrent miscarriage. A randomized placebo-controlled trial: the ALIFE study. N Engl J Med. 2010;29:1586-1596 . Pubmed Tidsskrift

[316] Clark P et al. SPIN (Scottish Pregnancy Intervention) study: a multicenter, randomized controlled trial of low-molecular-weight heparin and low-dose aspirin in women with recurrent miscarriage. Blood. 2010;115:4162-4167. Pubmed Tidsskrift

[317] Duley L et al. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. Cochrane Database Syst Rev. 2007;(2):CD004659.. Pubmed Tidsskrift

[318] Martinelli I et al. Heparin in pregnant women with previous placenta-mediated pregnancy complications: a prospective, randomized, multicenter, controlled clinical trial. Blood, 2013 Apr 5;119(14):3269-75. Pubmed Tidsskrift

[319] Villa PM et al. Aspirin in the prevention of preeclampsia in high risk women, a randomised placebo-controlled PREDO Trial and a metaanalysis of rendomised trials, BJOG 2013;1:64-74. Pubmed Tidsskrift

[320] Visser G et al. Thromboprophylaxis for recurrent miscarriage in women with or without thrombophilia. Habenox: a randomised multicenter trial. Throm Haemost 2011 Feb;105(2):295-301.. Pubmed Tidsskrift

[321] Kahn SR et al. Prevention of VTE in Nonsurgical Patients. Chest 2012;141;e195S-e226S. Pubmed Tidsskrift

[322] Kearon et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. Chest 2012;141;e419S-e494S. . Pubmed Tidsskrift

[323] Ginsberg JS et al. Prevention and treatment of postphlebitic syndrome: results of a 3-part study. Arch Intern Med. 2001;161(17):2105-2109.. Pubmed Tidsskrift

[324] Frulla M et al. Elastic stockings, hydroxyethylrutosides or both for the treatment of post-thrombotic syndrome. Thromb Haemost. 2005;93(1): 183-185.. Pubmed

[325] Decousus H et al; CALISTO Study Group. Fondaparinux for the treatment of superficial-vein thrombosis in the legs. N Engl J Med. 2010;363(13):1222-1232.. Pubmed Tidsskrift

[326] Decousus H et al; POST (Prospective Observational Superficial Thrombophlebitis) Study Group. Superficial venous thrombosis and venous thromboembolism: a large, prospective epidemiologic study. Ann Intern Med. 2010;152(4):218-224. Pubmed Tidsskrift

[327] Di Nisio M et al: Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg. Cochrane Database Syst Rev 2013, 4:CD004982.. Pubmed Tidsskrift

[328] You JJ, Singer DE, Howard PA, et al. Antithrombotic Therapy For Atrial Fibrillation. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141. Pubmed Tidsskrift

[329] Camm et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Eur Heart J. 2012 Nov;33(21):2719-47. Pubmed Tidsskrift

[330] Lansberg et al. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy for Ischemic Stroke. Chest 2012;141;e601S-e636S. Pubmed Tidsskrift

[331] Vandvik et al. Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. Chest 2012;141;e637S-e668S. Pubmed Tidsskrift

[332] Alonso-Coello et al. Antithrombotic Therapy in Peripheral Artery Disease. Chest 2012;141;e669S-e690S. Pubmed Tidsskrift

[333] Bates et al. VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy. Chest 2012;141;e691S-e736S. Pubmed Tidsskrift

[334] Farge, D et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. J Thromb Haemost 2013; 11: 56–70. Pubmed Tidsskrift

[335] Debourdeau, P et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of thrombosis associated with central venous catheters in patients with cancer. J Thromb Haemost 2013; 11: 71–80. Pubmed Tidsskrift

[336] Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines.

[337] Helsedirektoratet og Statens Legemiddelverk. Informasjon om warfarin og de nye perorale midlene dabigatran, rivaroksaban og apixaban. IS-2050. Versjon: 2.0. Oktober 2013.