

Baggrundsnotat for farmakologisk tromboseprofylakse til medicinske patienter

Målgruppe	Afdelinger som behandler patienter med medicinske tilstande Lægemiddelkomiteer Sygehusapoteker	
Udarbejdet af	Fagudvalget for Lægemidler til Antitrombotisk Forebyggelse og Behandling, samt Lægemidler til trombocythæmning hos Patienter med Cardiologiske Lidelser under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
Godkendt af RADS	8. maj 2012	Version: 1.2 Dokument nr. 150665 Dato: Februar 2014

Baggrundsnotatet er i væsentlig grad baseret på kliniske retningslinjer udarbejdet af det engelske National Clinical Guideline Centre og de amerikanske guidelines udarbejdet af et internationalt panel af tromboseeksperter (1, 2).

Notatet vedlægges som dokumentation for behandlingsvejledningen.

Baggrund for anvendelse af farmakologisk tromboseprofylakse til medicinske patienter

Tromboseprofylakse til indlagte patienter blev introduceret i 1970'erne, primært ved hofte- og knækirurgi, hvor postoperativ venøs tromboemboli (VTE) var en relativt hyppig og alvorlig komplikation. I løbet af de sidste tredive år har perioperativ tromboseprofylakse med lavmolekylære hepariner fundet stigende anvendelse ved mange former for større kirurgiske indgreb. Goldhaber et al. fandt i 2000, at VTE nu forekom hyppigere blandt indlagte medicinske patienter end blandt kirurgiske patienter (3), og en international registerundersøgelse har vist, at medicinske patienter har en dårligere prognose end de kirurgiske patienter, da de hyppigere får proksimal dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli og har en højere mortalitet (4).

Lægemidler

Baggrundsnotatet omfatter behandling af patienter med følgende lægemiddelgrupper i ATC-nummer orden:

B01AB01, Ufraktioneret heparin
B01AB04, dalteparin
B01AB05, enoxaparin
B01AB10, tinzaparin
B01AE03, argatroban
B01AX05, fondaparinux
B01AX06, rivaroxaban

Patientgrundlag

Prævalensen i Danmark af indlagte medicinske patienter med høj risiko for udvikling af VTE og dermed indikation for tromboseprofylakse er ukendt. I udenlandske studier varierer prævalensen af disse patienter fra 8 % til 59 % (5, 6). Den store variation skyldes dels forskelle i medicinske afdelingers indlæggelseskriterier og patientsammensætning og dels uafgjort konsensus om indikation for profylakse. Udvælgelseskriterierne, som anvendtes i den første større undersøgelse af effekten af LMH som tromboseprofylakse, MEDENOX (7), har også været brugt i flere efterfølgende undersøgelser og danner grundlaget for dette notats udvælgelseskriterier.

RADS Fagudvalg vedr. Antitrombotika:

Baggrundsnotat for farmakologisk tromboseprofylakse til medicinske patienter

Diagnose

Vejledningen vedrører stillingtagen til og udførelse af farmakologisk tromboseprofylakse til medicinske patienter på baggrund af nedenfor anførte kriterier.

Prognose

Incidensen af tromboemboliske komplikationer hos trombosedisponerede (jf. behandlingskriterier) medicinske patienter med og uden anvendelse af farmakologisk tromboseprofylakse fremgår af resultaterne af de udførte placebokontrollerede, randomiserede studier (Bilag A). Uden profylakse er incidensen af billeddiagnostisk DVT ca. 10 %, symptomatisk DVT ca. 1 % og symptomatisk lungeemboli ca. 1 %. Tromboseprofylakse i 1-2 uger medfører ca. en halvering af incidenserne. Ved tromboseprofylakse i 4-5 uger kan incidensen af VTE reduceres yderligere, men længerevarende tromboseprofylakse fordobler risikoen for blødningskomplikationer og bør derfor kun anvendes til patienter med langvarig høj tromboserisiko (Bilag B). Der udskrives årligt ca. 220.000 patienter fra danske medicinske afdelinger, og fagudvalget anslår at ca. 50.000 af disse vil have behov for tromboseprofylakse i 10 dage i gennemsnit.

Behandlingskriterier

Det anbefales, at farmakologisk tromboseprofylakse tilbydes til medicinske patienter, der opfylder følgende kriterier:

- Alder over 40 år og forventet immobilisering over 3 dage samt:
 - Hjertheinsufficiens (NYHA III-IV) *eller*
 - Respirationsinsufficiens *eller*
 - Akut iskæmisk apopleksi *eller*
 - Akut infektion eller inflammation ledsaget af ≥ 1 af følgende risikofaktorer:
 - Alder over 75 år,
 - Cancer
 - Tidligere VTE
 - BMI >30
 - Udtalte varicer
 - Hormonbehandling (antiandrogen el. østrogen)
 - Kronisk hjertheinsufficiens
 - Kronisk respirationsinsufficiens.

Monoterapi med ASA er ikke tilstrækkelig antitrombotisk terapi.

Kontraindikation: Septisk endokardit og tilstande med øget blødningsrisiko (fx aktiv blødning, pågående antikoagulant behandling, medfødt eller erhvervet hæmostasedefekt, hypertension ($>200/120$ mm Hg))

Tromboseprofylakse skal kun iværksættes hos patienter som ikke modtager effektiv antitrombotisk profylakse eller behandling med inr på 2-3 i mere end 70% af tiden

Seponeringskriterier

Tromboseprofylakse gives almindeligvis i 1-2 uger efter en individuel vurdering. Længerevarende tromboseprofylakse kan overvejes, hvis der fortsat skønnes at være høj tromboserisiko. Ved klinisk betydelig blødning skal tromboseprofylaksen pauseres eller seponeres.

Skiftekræterier

Som standard anvendes lavmolekylært heparin (LMH). LMH fravælges ved aktuel eller tidligere heparinhypersensitivitet eller immunmedieret, heparin-induceret trombocytopeni (HIT type II). I disse tilfælde kan fondaparinux, argatroban eller rivaroxaban anvendes.

Svær nyreinsufficiens (kreatininclearance <30 ml/min) kan medføre kritisk nedsat elimination af LMH (især enoxaparin), fondaparinux og rivaroxaban og indicere skift til ufraktioneret heparin, som primært elimineres ved metabolisering i leveren.

Hos patienter, som får blødningskomplikation under farmakologisk tromboseprofylakse, bør man overveje non-farmakologisk tromboseprofylakse (graduerede støttestrømper, intermitterende pneumatisk kompression af underekstremiteterne, fodpumpe eller temporært eller permanent vena cavafilter) (1, 2).

Effekt, bivirkninger, interaktioner og kontraindikationer

Der henvises til Farmakologisk gennemgang (Bilag 1) og SPC. Patienter med svær lever- eller nyresygdom har ofte øget blødningstendens, som kan forværres ved farmakologisk tromboseprofylakse, bl.a. på grund af nedsat elimination af det anvendte middel. Fondaparinux er kontraindiceret ved kreatininclearance (Cr-Cl) <30 ml/min. og rivaroxaban ved Cr-Cl <15 ml/min.

Dosisreduktion eller anden justering

Patienter med svær lever- eller nyresygdom har ofte øget blødningstendens, som kan forværres ved farmakologisk tromboseprofylakse, bl.a. på grund af nedsat elimination af det anvendte middel.

Fondaparinux er kontraindiceret ved kreatininclearance (Cr-Cl) <30 ml/min. og rivaroxaban ved Cr-Cl <15 ml/min.

Forslag til dosering af LMH som tromboseprofylakse hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (Cr-Cl ≤ 30 ml/min)

Blødningsrisikoen er relateret til hvilket LMH, der bruges samt til graden af nyreinsufficiens. Der skal ikke foretages dosisreduktion ved Cr-Cl over 30 ml/min. For svært nedsat nyrefunktion er der sufficente data for enoxaparin til at foretage anbefalinger og delvist for tinzaparin, hvorimod der er sparsomme data for dalteparin i behandlingsdoser. Nedenstående giver en summering over det, der anbefales i litteraturen samt ud fra lægemidlernes SPC. Der kan evt. suppleres med målinger af anti-Xa for de enkelte lægemidler hos udvalgte patienter. Ved svært påvirket nyrefunktion, kan der med fordel skiftes til ufraktioneret heparin.

Tromboseprofylakse for medicinske patienter	anbefaling ved Cr-Cl ≤ 30 ml/min
Enoxaparin	50%, max 20 mg x 1
Dalteparin	ingen dosisændring
Tinzaparin	ingen dosisændring

Litteratur:

SPC for dalteparin, enoxaparin og tinzaparin samt referencerne 15 og 16.

Patientsikkerhed og praktiske forhold

LMH, ufraktioneret heparin og fondaparinux gives som subkutan injektion i abdominal subcutis, hvor risikoen for intramuskulær injektion er mindre end ved injektion på femur. Patienter, som anbefales fortsat tromboseprofylakse efter udskrivning, kan i de fleste tilfælde hurtigt oplæres i selvinjektion, idet injektionspræparaterne leveres i engangssprøjter, klar til brug.

Det anbefales af patientsikkerhedsmæssige årsager, og til sikring af høj compliance, at den nødvendige mængde medicin til færdiggørelse af den iværksatte profylakse udleveres vederlagsfrit ved patientens udskrivelse. I den forbindelse henvises til notat vedr. "Principper for

RADS Fagudvalg vedr. Antitrombotika:

Baggrundsnotat for farmakologisk tromboseprofylakse til medicinske patienter

udlevering af vederlagsfri medicin til særlige ikke-indlagte patientgrupper, der er i fortsat sygehusbehandling" afsnit F. Udlivering til kortvarig behandling af akutte potentielt livstruende sygdomme: Patienter med behov for kortvarig antitrombotisk behandling i tilknytning til medicinsk, kirurgisk og ortopædkirurgisk behandling (efter individuel vurdering) har efter dette kriterium mulighed for at modtage antitrombose-lægemidler i op til 35 dage vederlagsfrit (se link side 7).

Se i øvrigt Bilag 3 omhandlende patientsikkerhed.

Behandlingsmål

Korrekt risikostratifikation (tromboseprofylakse indiceret eller tromboseprofylakse ikke indiceret) hos mindst 80 % af medicinske patienter og korrekt anvendelse af tromboseprofylakse (valg af lægemiddel, dosering og varighed) i mindst 80 % af tilfældene, hvor tromboseprofylakse findes indiceret. Til sammenligning fandt man i en schweizisk undersøgelse, at 45 % af patienter, som burde have fået tromboseprofylakse, ikke fik det, mens 41 % af patienter, som fik tromboseprofylakse, ikke burde have fået det (6).

Førstelinje behandling

LMH-midlerne og fondaparinux anbefales som førstevalg, da disse præparater er bedst undersøgt og anses for mindst lige så effektive og sikre som de øvrige midler. De forskellige LMH-midler anses for ligeværdige ved ækvipotent dosering. Midlerne anvendes i "høj profylaksedosis", dvs:

- dalteparin 5000 IE sc x 1 dgl.
- enoxaparin 40 mg sc x 1 dgl.
- tinzaparin 4500 IE x 1 dgl.
- fondaparinux 2,5 mg x 1 dgl

I MEDENOX-undersøgelsen blev patienterne randomiseret til placebo og enoxaparin i lav og høj profylaksedosis (hhv 20 og 40 mg) (7). 20 mg (svarende til ca. 2000 IE) viste sig at være uden effekt. Derfor har man i alle efterfølgende undersøgelser anvendt doser ≥ 4000 IE dgl.

Skiftekræterier

- Ved heparinhypersensitivitet eller HIT type II skiftes til
 - fondaparinux
 - argatroban (Registreret til behandling. Ved undtagelsesvis anvendelse noteres begrundelse herfor i patientens journal).
 - rivaroxaban ej registreret indikation. Ved undtagelsesvis anvendelse noteres begrundelse herfor i patientens journal).
- Svær nyreinsufficiens
 - Overvej skift til ufraktioneret heparin

Fondaparinux

Effekten fondaparinux som tromboseprofylakse til medicinske patienter er dokumenteret i ARTEMIS-undersøgelsen (8) (resultater: se Bilag C). I ARTEMIS-undersøgelsen var S-kreatinin $>180 \mu\text{mol/l}$ eksklusionskriterie. Da fondaparinux hovedsagelig udskilles renalt og har meget længere halveringstid end LMH, kan udbredt brug af fondaparinux til ældre medicinske patienter, hvor mange har nedsat nyrefunktion, eventuelt føre til øget forekomst af blødningskomplikationer. Udbredt brug af fondaparinux i et blandet medicinsk klientel bør derfor afvente yderligere undersøgelser.

Patienter med aktuel eller tidligere HIT type II må ikke få LMH som tromboseprofylakse men kan i stedet behandles med fondaparinux, hvis kreatininclearance er >30 ml/min (9). Profylak-

RADS Fagudvalg vedr. Antitrombotika:

Baggrundsnotat for farmakologisk tromboseprofylakse til medicinske patienter

sedosis er 2,5 mg sc x 1 dgl. Hvis patienten har udviklet trombose i forbindelse med HIT type II, gives terapeutisk dosis, som justeres, så anti-FXa er 1,0-1,5 IE/ml 4 timer efter sc injektion. Patienter med HIT type II og kreatininclearance <30 ml/min behandles med argatroban. Argatroban er en selektiv trombinhæmmer til intravenøs brug (10). HIT type II er eneste indikation for argatroban.

Historisk

Rivaroxaban

I MAGELLAN-undersøgelsen blev medicinske patienter med tromboemboliske risikofaktorer randomiseret til rivaroxaban 10 mg per os x 1 dgl. i 35 dage og enoxaparin 40 mg sc x 1 dgl. i 10 dage (11, 12). Ved ophør med enoxaparin var incidensen af symptomatisk og asymptomatisk VTE 2,7 % i begge grupper, men "major bleeding" forekom hyppigere i rivaroxaban-gruppen (0,6 %) end i enoxaparin-gruppen (0,3 %) ($p=0,03$). Hyppigheden af blødningskomplikationer i rivaroxaban-gruppen er ikke højere end den vægtede incidens af blødningskomplikationer i randomiserede, placebokontrollerede studier af LMH (0,7 %, jf. Bilag A), men den påviste forskel i MAGELLAN-studiet gør yderligere undersøgelser ønskværdige. Resultaterne af langtidsprofilakse med rivaroxaban fremgår af Bilag B.

Rivaroxaban kan eventuelt anvendes til patienter med heparinhypersensitivitet eller HIT type II, idet rivaroxaban er en selektiv faktor Xa-hæmmer uden lighed med heparin.

Rivaroxaban har ikke tromboseprofilakse til medicinske patienter som registreret indikation. Undtagelsesvis anvendelse skal begrundes i patientjournalen. Dosering af rivaroxaban er 10 mg dagligt i 1 – 2 uger. Behandlingen kan evt. forlænges.

Ufraktioneret heparin

Ufraktioneret heparin anvendtes i de første studier af tromboseprofilakse til medicinske patienter, men er siden blevet fortrængt af LMH, da LMH kun skal doseres én gang dagligt, er lige så effektivt og sikkert og langt sjældnere medfører HIT type II (13). Eliminationen af ufraktioneret heparin sker overvejende via leveren, mens eliminationerne af LMH sker via nyrer og lever, og overvejende via nyrerne for LMH med høj anti-FXa/FIIa ratio (enoxaparin 3,3. dalteparin 2,0. tinzaparin 1,8) (13, 14). Ved tromboseprofilakse til medicinske patienter med svær nyreinsufficiens anbefales LMH med lav anti-FXa/FIIa ratio eller ufraktioneret heparin 5000 IE sc x 2 dgl.

Kaskade for behandlingslinjer

1. linje uprioriteret (>80 %)	dalteparin, enoxaparin, tinzaparin eller fondaparinux
2. linje (<5 %)	fondaparinux ved heparinhypersensitivitet eller HIT Ufraktioneret Heparin ved svær nyreinsufficiens

Doseringstabel	Adm. Form	Initial behandling I 1-2 uger, i gennemsnit 10 dage	Vedligeholdelsesbehandling
dalteparin	Subkutant	5000 IE 1 x dagligt	5000 IE 1 x dagligt
enoxaparin	Subkutant	40 mg 1 x dagligt	40 mg 1 x dagligt
tinzaparin	Subkutant	4500 IE 1 x dagligt	4500 IE 1 x dagligt
fondaparinux	Subkutant	2,5 mg 1 x dagligt	2,5 mg 1 x dagligt

Efterlevelsesmål

1. linje, medicinske trombosedisponerede patienter: > 80 %.

Referencer

1. National Clinical Guideline Centre. Venous thromboembolism: reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital. (2010).
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12695/47920/47920.pdf> (april 2012).
2. Kahn S, Lim W, Dunn A; American College of Chest Physicians. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141(2 Suppl):e195S-226S.
3. Goldhaber S, Dunn K, MacDougall R. New onset of venous thromboembolism among hospitalized patients at Brigham and Women's Hospital is caused more often by prophylaxis failure than by withholding treatment. Chest 2000;118:1680-4.
4. Monreal M, Kakkar A, Caprini J; RIETE Investigators. The outcome after treatment of venous thromboembolism is different in surgical and acutely ill medical patients. Findings from the RIETE registry. J Thromb Haemost 2004;2:1892-8.
5. Lederle F, Sacks J, Fiore L et al. The prophylaxis of medical patients for thromboembolism pilot study. Am J Med. 2006;119:54-9.
6. Chopard P, Dörffler-Melly J, Hess U et al. Venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients: definite need for improvement. J Intern Med. 2005;257:352-7.
7. Samama M, Cohen A, Darmon J et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. N Engl J Med 1999;341:793-800.
8. Cohen A, Davidson B, Gallus A et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. Brit Med J 2006;332:325-9.
9. Warkentin T, Pai M, Sheppard J et al. Fondaparinux treatment of acute heparin-induced thrombocytopenia confirmed by the serotonin-release assay: a 30-month, 16-patient case series. J Thromb Haemost 2011;9:2389-96.
10. Nielsen JD, Heslet L. Behandling af heparininduceret immunbetinget trombocytopeni med argatroban. Ugeskr Laeger 2009;171:610-1.
11. Cohen A, Spiro T, Büller H et al. Extended-duration rivaroxaban thromboprophylaxis in acutely ill medical patients: MAGELLAN study protocol. J Thromb Thrombolysis 2011;31:407-16.
12. Cohen A, MAGELLAN Study Group. Extended-duration rivaroxaban thromboprophylaxis in acutely ill medical patients, præsenteret ved American College of Cardiology's

årsmøde, marts 2011. Referat af resultater:
<http://www.theheart.org/article/1207331.do> (april 2012).

13. Bick R, Frenkel E, Walenga J et al. Unfractionated heparin, low molecular weight heparins, and pentasaccharide: basic mechanism of actions, pharmacology, and clinical use. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005;19:1-51.
14. Schmid P, Fischer A, Wuillemin W. Low-molecular-weight heparin in patients with renal insufficiency. *Swiss Med Wkly* 2009;139:438-52.
15. Use of low-molecular-weight heparins and new anticoagulants in elderly patients with renal impairment. Samama MM. *Drugs Aging*. 2011 Mar 1;28(3):177-93
16. Low-molecular-weight heparin in patients with renal insufficiency. Schmid P, Fischer AG, Wuillemin WA. *Swiss Med Wkly*. 2009 Aug 8;139(31-32):438-52.

Bilag:

- A. Meta-analyse af studier med LMH \geq 4000 IE sc x 1 dgl vs placebo
 - B. Studier af 4-5 ugers profylakse versus 1-2 ugers profylakse
 - C. Fondaparinux 2,5 mg sc x 1 dgl i 6 – 14 dage vs. placebo
1. Farmakologisk gennemgang og kommentarer
 2. New Oral Anticoagulants inkl. skemaer
 3. Aspekter af patientsikkerhed ved behandling med antitrombotika
 4. Monitorering og blødning
 5. Rationale bag udlevering af vederlagsfri tromboseprofylakse

Link:

http://regioner.dk/~media/Mediebibliotek_2011/SUNDHED/Medicin/Rådet%20for%20Anvendelse%20af%20Dyr%20Sygehusmedicin/290114%20%20Liste%20over%20vederlagsfri%20medicin%20jan%202014.ashx

Forebyggelse af venøs tromboemboli hos medicinske patienter

Meta-analyse af studier med lavmolekylært heparin ≥ 4000 IE sc x 1 dgl. versus placebo

Bilag A

Forebyggelse af symptomatisk og asymptomatisk DVT hos medicinske patienter: LMH versus placebo

Studie	LMH-dosis	Behandling		Odds ratio (95% CI)	Reference	
		Antal dage	LMH			Placebo
Dahan et al. (1986)	Enoxaparin 60 mg	10	4/132 (3,0%)	12/131 (9,2%)	0,31 (0,12-0,94)	Haemost 1986;16:159-64
Samama et al. (1999)	Enoxaparin 40 mg	6-14	16/291 (5,5%)	41/288 (14,2%)	0,36 (0,22-0,67)	N Engl J Med 1999;341:793-800
Vægtet incidens og odds ratio:			20/423 (4,7%)	53/419 (12,6%)	0,37 (0,23-0,61)	

Forebyggelse af symptomatisk, objektivt verificeret DVT hos medicinske patienter: LMH versus placebo

Studie	LMH-dosis	Behandling		Odds ratio (95% CI)	Reference	
		Antal dage	LMH			Placebo
Samama et al. (1999)	Enoxaparin 40 mg	6-14	1/291 (0,3%)	2/288 (0,7%)	0,49 (0,05-4,89)	N Engl J Med 1999;341:793-800
Leizorovicz et al. (2004)	Dalteparin 5000 IE	14	5/1759 (0,3%)	11/1739 (0,6%)	0,45 (0,17-1,24)	Circulation 2004;110:874-9
Lederle et al. (2006)	Enoxaparin 40 mg	under indl.	5/140 (3,6%)	8/140 (5,7%)	0,61 (0,20-1,88)	Am J Med 2006;119:54-9
Vægtet incidens og odds ratio:			11/2190 (0,5%)	21/2167 (1,0%)	0,52 (0,26-1,06)	

Forebyggelse af symptomatisk, objektivt verificeret Lungeemboli hos medicinske patienter: LMH versus placebo

Studie	LMH-dosis	Behandling		Odds ratio (95% CI)	Reference	
		Antal dage	LMH			Placebo
Dahan et al. (1986)	Enoxaparin 60 mg	10	1/136 (0,7%)	3/135 (2,2%)	0,33 (0,05-2,59)	Haemost 1986;16:159-64
Samama et al. (1999)	Enoxaparin 40 mg	6-14	0/291 (0%)	3/289 (1,0%)	-	N Engl J Med 1999;341:793-800
Leizorovicz et al. (2004)	Dalteparin 5000 IE	14	5/1829 (0,3%)	6/1807 (0,3%)	0,82 (0,25-2,69)	Circulation 2004;110:874-9
Mahe et al. (2005)	Nadroparin 7500 IE	op til 21 dg.	10/1230 (0,8%)	17/1244 (1,4%)	0,59 (0,28-1,28)	Eur J Clin Pharmacol 2005;61:347-51
Lederle et al. (2006)	Enoxaparin 40 mg	under indl.	1/140 (0,7%)	3/140 (2,1%)	0,33 (0,05-2,61)	Am J Med 2006;119:54-9
Vægtet incidens og odds ratio:			17/3626 (0,5%)	32/3615 (0,9%)	0,54 (0,31-0,95)	

Forebyggelse af død af enhver årsag hos medicinske patienter: LMH versus placebo

Studie	LMH-dosis	Behandling		Odds ratio (95% CI)	Reference	
		Antal dage	LMH			Placebo
Dahan et al. (1986)	Enoxaparin 60 mg	10	6/135 (4,4%)	6/135 (4,4%)	1,00 (0,32-3,18)	Haemost 1986;16:159-64
Samama et al. (1999)	Enoxaparin 40 mg	6-14	41/360 (11,4%)	50/362 (13,8%)	0,82 (0,52-1,25)	N Engl J Med 1999;341:793-800
Leizorovicz et al. (2004)	Dalteparin 5000 IE	14	107/1747 (6,1%)	103/1715 (6,0%)	1,02 (0,77-1,35)	Circulation 2004;110:874-9
Mahe et al. (2005)	Nadroparin 7500 IE	op til 21 dg.	124/1230 (10,1%)	128/1244 (10,3%)	0,98 (0,75-1,27)	Eur J Clin Pharmacol 2005;61:347-51
Lederle et al. (2006)	Enoxaparin 40 mg	under indl.	13/140 (9,3%)	14/140 (10,0%)	0,92 (0,42-2,04)	Am J Med 2006;119:54-9
Vægtet incidens og odds ratio:			291/3612 (8,1%)	301/3596 (8,4%)	0,96 (0,81-1,14)	

Forekomst af "major bleeding" hos medicinske patienter: LMH versus placebo

Studie	LMH-dosis	Behandling		Odds ratio (95% CI)	Reference	
		Antal dage	LMH			Placebo
Dahan et al. (1986)	Enoxaparin 60 mg	10	1/135 (0,7%)	3/135 (2,2%)	0,33 (0,05-2,61)	Haemost 1986;16:159-64
Samama et al. (1999)	Enoxaparin 40 mg	6-14	6/360 (1,7%)	4/362 (1,1%)	1,52 (0,43-5,25)	N Engl J Med 1999;341:793-800
Leizorovicz et al. (2004)	Dalteparin 5000 IE	14	9/1848 (0,5%)	3/1833 (0,2%)	2,99 (0,87-8,40)	Circulation 2004;110:874-9
Lederle et al. (2006)	Enoxaparin 40 mg	under indl.	2/140 (1,4%)	5/140 (3,6%)	0,39 (0,09-1,86)	Am J Med 2006;119:54-9
Vægtet incidens og odds ratio:			18/2483 (0,7%)	15/2470 (0,6%)	1,20 (0,60-2,38)	



Forebyggelse af venøs tromboemboli hos medicinske patienter

Studier af 4-5 ugers profylakse versus 1-2 ugers profylakse

Bilag B

Forebyggelse af VTE hos medicinske patienter: Langtidsprofylakse med enoxaparin

Dag 1-10 ± 4 dage: Enoxaparin 40 mg dgl. i 10 ± 4 dage.

Randomisering dag 10 ± 4 dage til enoxaparin 40 mg dgl. eller placebo til dag 28 ± 4.

Studie:	Enoxaparin 40 mg dgl. i 28 dage	Enoxaparin 40 mg dgl i 10 dg Placebo i 18 dg	Odds ratio (95% CI)
EXCLAIM Trial			
Ann Intern Med 2010;153:8-18			
VTE (DVT og/eller lungeemboli)	61/2485 (2,5%)	100/2510 (4,0%)	0,61 (0,45-0,84)
Billeddiagnostisk DVT	55/2485 (2,2%)	75/2510 (3,0%)	0,74 (0,52-1,04)
Symptomatisk DVT	5/2485 (0,2%)	20/2510 (0,8%)	0,25 (0,14-0,66)
Ikke-letal lungeemboli	1/2485 (0,0%)	4/2510 (0,2%)	0,25 (0,05-1,76)
Letal lungeemboli	0/2485 (0,0%)	1/2510 (0,0%)	-
Død af enhver årsag	60/2975 (2,0%)	65/2988 (2,2%)	0,93 (0,65-1,32)
Major bleeding	25/2975 (0,8%)	10/2988 (0,3%)	2,52 (1,22-4,62)

Forebyggelse af VTE hos medicinske patienter: Langtidsprofylakse med rivaroxaban

Dag 1: Randomisering til (rivaroxaban 10 mg dgl. + placebo-injektion) eller (enoxaparin 40 mg dgl. + placebo-tabl.)

Fra dag 10 ± 4 til dag 35 ± 4: Rivaroxaban 10 mg dgl. versus placebo-tabl.

Studie:	Rivaroxaban 10 mg dgl. i 35 dage	Enoxaparin 40 mg, 10 dg Placebo 25 dg	Odds ratio (95% CI)
MAGELLAN Trial præsenteret ved ACC årsmøde 2011			
VTE (DVT og/eller lungeemboli)	130/2967 (4,4%)	175/3057 (5,7%)	0,76 (0,60-0,95)
Billeddiagnostisk DVT	103/2967 (3,5%)	133/3057 (4,4%)	0,79 (0,61-1,03)
Symptomatisk DVT	13/2967 (0,4%)	15/3057 (0,5%)	0,89 (0,43-1,88)
Ikke-letal lungeemboli	10/2967 (0,3%)	14/3057 (0,5%)	0,74 (0,33-1,64)
Letal lungeemboli	18/2967 (0,6%)	30/3057 (1,0%)	0,62 (0,35-1,10)
Død af enhver årsag	158/2967 (5,3%)	153/3057 (5,0%)	1,07 (0,85-1,34)
Major bleeding	43/3997 (1,1%)	15/4001 (0,4%)	2,89 (1,58-4,44)

HIL



Forebyggelse af venøs tromboemboli hos medicinske patienter

Fondaparinux 2,5 mg sc x 1 dgl. i 6-14 dage versus placebo.

Bilag C

Forebyggelse af VTE hos medicinske patienter: Fondaparinux versus placebo

Studie:

Cohen et al.

BMJ. 2006;332:325-9	Fondaparinux	Placebo	Odds ratio (95% CI)
VTE (DVT og/eller lungeemboli)	18/429 (4,2%)	34/420 (8,1%)	0,50 (0,29-0,91)
Flebografisk DVT	18/321 (5,6%)	29/323 (9,0%)	0,60 (0,33-1,10)
Symptomatisk DVT	0/429 (0%)	0/420 (0%)	-
Ikke-letal lungeemboli	1/429 (0,2%)	4/420 (1,0%)	0,24 (0,05-1,70)
Letal lungeemboli	3/429 (0,7%)	7/420 (1,7%)	0,41 (0,13-1,52)
Død af enhver årsag	14/429 (3,3%)	25/420 (6,0%)	0,53 (0,29-1,03)
Major bleeding	1/429 (0,2%)	3/420 (0,7%)	0,33 (0,05-2,56)

Historisk

Fagudvalgs sammensætning	<p>Steen E. Husted, ledende overlæge, fagudvalgsformand, Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase</p> <p>Tina Svenstrup Poulsen, afdelingslæge, Ph.d., Dansk Cardiologisk Selskab</p> <p>Lars Hvilsted Rasmussen, Forskningschef, overlæge, Ph.d., Dansk Cardiologisk Selskab</p> <p>Jakob Stensballe, afdelingslæge, Ph.d., Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin</p> <p>Hanne Krarup Christensen, overlæge, Ph.d., Dansk Neurologisk Selskab</p> <p>Morten Schnack Rasmussen, overlæge, Dansk Kirurgisk Selskab</p> <p>Walter Bjørn Nielsen, overlæge, Ph.d., Region Hovedstaden</p> <p>Janne Unkerskov, læge, Medicinkonsulent, Institut for Rationel Farmakoterapi</p> <p>Finn Ole Larsen, overlæge, Ph.d., Dansk Selskab for Klinisk Onkologi</p> <p>Palle Mark Christensen, læge, Ph.d., Region Syddanmark</p> <p>Inger Olsen, farmaceut, Dansk Selskab for Sygehusapotekere</p> <p>Ivan Brandslund, laboratoriechef, dr. med., Dansk Selskab for Klinisk Biokemi</p> <p>Birgitte Brock, overlæge, lektor, Ph.d., Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi</p> <p>Lars Frost, overlæge, Ph.d., Region Midtjylland</p> <p>Anna-Marie Bloch Münster, ledende overlæge, Ph.d., Dansk Selskab for Klinisk Biokemi</p> <p>Hans Peter Jensen, Overlæge, Region Nordjylland</p> <p>Steen Mejdahl, Overlæge, Dansk Ortopædisk Selskab</p> <p>Søren Paaske Johnsen, cand.med., Ph.d., inviteret af formanden</p> <p>Lars Borris, overlæge, inviteret af formanden</p> <p>Jørn Dalsgaard Nielsen, overlæge dr. med., inviteret af formanden</p> <p>Jørgen Nexøe, Dansk Selskab for Almen Medicin, udtrådt 06.03.2012</p>
Faglig ansvarlig arbejdsgruppe	<p>Jørn Dalsgaard Nielsen, overlæge dr. med., inviteret af formanden, koordinator af arbejdsgruppen</p> <p>Steen E. Husted, ledende overlæge, fagudvalgsformand, Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase</p> <p>Morten Schnack Rasmussen, overlæge, Dansk Kirurgisk Selskab</p>

Ændringslog:

Version	Dato	Ændring
1	2012.05	
1.1	2012.11	Afsnit om antitrombotika og nyreinsufficiens indsat
1.2	2014.02	Side 3, Patientsikkerhed og praktiske forhold: Indført afsnit om vederlagsfri udlevering. Side 5: Præcisering af efterlevelselsesmål > 80%. Side 7: Angivelse af link til notat om vederlagsfri udlevering.