

Behandlingsvejledning for behandling af venøs tromboembolisme og sekundær profylakse mod venøs tromboembolisme

Fagudvalg under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, RADS, er et rådgivende udvalg, som udarbejder udkast til behandlingsvejledning og baggrundsnotat for anvendelse af medicin inden for specifikke behandlingsområder. Dokumenterne forelægges RADS, som herefter træffer beslutning om indholdet af den endelige behandlingsvejledning og baggrundsnotat.

Målgruppe	Afdelinger som behandler patienter med dyb venøs trombose og lungeemboli Lægemedielkomiteer Sygehusapoteker Læger i primær sektor	
Udarbejdet af	Fagudvalget for Lægemedier til Antitrombotisk Forebyggelse og Behandling, samt Lægemedier til trombocythæmning hos Patienter med Cardiologiske Lidelser under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
Godkendt af RADS	27. november 2014 (Baggrundsnotat 1.2)	Version: 1.6 Dokument nr.: 219571 Gældende fra dato: Oktober 2015

Behandlingsvejledningen er udarbejdet på basis af Baggrundsnotatet for terapiområdet.

Baggrundsnotatet med referencer, samt denne behandlingsvejledning kan downloades fra Danske Regioners hjemmeside, www.rads.dk.

Formål

DVT (venøs tromboembolisme) og LE (lungeemboli) er akut opstået sygdom. Som følge af DVT og LE kan der forekomme henholdsvis posttrombotisk syndrom og pulmonal hypertension associeret til LE. VTE (venøs tromboembolisme) er en samlet betegnelse for dette sygdomskompleks.

Formålet med denne behandlingsvejledning er at tilvejebringe en national konsensus om medicinsk behandling af VTE samt sekundær profylakse mod VTE, herunder at sammenligne de enkelte lægemidler.

Behandlingsvejledningen omfatter nye patienter, og patienter, der grundet manglende resultat eller kvalitet i behandlingen, skal skifte behandling.

Behandlingsvejledningen omfatter desuden allerede velbehandlede patienter, med mindre det kan begrundes, hvorfor den enkelte patient ikke skal omfattes af behandlingsvejledningen.

Lægemedler

Baggrundsnotatet og behandlingsvejledningen omfatter følgende lægemidler i angivne doseringer, som alle har indikation inden for behandling af VTE:

B01AA03 warfarin (VKA)
B01AA04 phenprocoumon (VKA)
B01AB01 ufraktioneret heparin (UFH)
B01AB04 dalteparin (LMH)
B01AB05 enoxaparin (LMH)

B01AB10 tinzaparin (LMH)
B01AD02 alteplase (NOAC)
B01AE07 dabigatranetexilat (NOAC)
B01AF07 apixaban (NOAC)
B01AX06 rivaroxaban

Behandlingskriterier

Beslutningen om iværksættelse af behandling af DVT og LE varetages af den læge som henholdsvis rejser mistanken/verificerer diagnosen.

- DVT ved
 - klinisk score (fx Well's)
 - bestemmelse af D-dimer
 - ultralydsskanning

- LE ved
 - klinisk score (fx Well's og PESI)
 - uforklaret dyspnø, hypoksi og sinustakykardi, ligesom diagnosen også bør mistænkes ved uforklaret synkope og verificeres ved
 - transthorakal ekkokardiografi (TTE)
 - spiral CT-scanning af thorax
 - lungescintigrafi
 - ultralydsscanning med kompression

Nedenstående temporære eller permanente risikofaktorer er af betydning for udviklingen af venøs trombose.

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

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

Lavrisiko patienter har temporære risikofaktorer, patienter med uprovokeret DVT eller LE er i intermediær risiko for recidiv, og patienter med permanente risikofaktorer eller ét eller flere tilfælde med uprovokeret venøs tromboemboli anses for at være i høj risiko for recidiv. Cancerpatienter har under VKA-behandling dobbelt så mange tromboemboliske recidiver og 3 gange så mange blødningstilfælde som ikke-cancerpatienter.

Antikoagulationsbehandlingens formål er:

- 1) at hindre proksimal spredning af den venøse trombe,
- 2) at hindre recidiv af DVT og LE,
- 3) at hindre udviklingen af pulmonal hypertension på baggrund af LE samt
- 4) at minimere risikoen for udvikling af posttrombotisk syndrom

Patientsikkerhed og praktiske forhold, herunder compliance

Antikoagulationsbehandling indebærer principielt altid en risiko for både over- og underdosing. Compliance er af afgørende betydning for balancen mellem effekt og bivirkninger igennem hele behandlingsforløbet. Compliance kan påvirkes af en række faktorer, herunder bl.a. angst for blodprøvetagning, bivirkninger, interaktionspotentialer, bopæl, erhverv, mm. Disse faktorer har stor betydning for valg af behandling, som også forudsætter, at patienten er grundigt informeret om behandlingsmulighederne herunder kontrolregime, effekt, risici og bivirkninger.

På sygehusene tilstræbes det af patientsikkerhedsmæssige årsager at minimere antallet af antitrombotiske lægemidler med ens eller næsten ens virkningsmekanisme, for at sikre højest muligt kendskab til anvendelsen af det enkelte lægemiddel, og mindske risiko for forkert dosering.

Lægemedeldosering

Vitamin K-antagonister (VKA). Doseres individuelt til et INR på 2-3.

B01AA03 warfarin

B01AA04 phenprocoumon

Ufraktioneret heparin (UFH). Doseres individuelt i henhold til P-APTT, som tilstræbes forlænget mellem 1,5 og 2,5 gange i forhold til udgangsværdien. APTT måles efter 4-6 timer og igen 6 timer efter hver dosisjustering, herefter 1 gang dagligt, når det anførte behandlingsniveau er opnået.

B01AB01 ufraktioneret heparin intravenøst (UFH)

Lavmolekylært heparin (LMH)

B01AB04 dalteparin, 200 enh/kg legemsvægt s.c. x 1 eller 100 enh/kg s.c. x 2 dagligt

Hos cancerpatienter anbefales dosisreduktion af dalteparin efter en måned til 75-80 %. Ved GFR <30 mL/min anbefales kontrol af plasma anti-Xa ved blødning.

B01AB05 enoxaparin, 1,5 mg/kg legemsvægt s.c. x 1 dagligt (ej godkendt til cancerpatienter med VTE)

B01AB10 tinzaparin, 175 enh/kg legemsvægt s.c. x 1 dagligt. Ved GFR < 20 ml/min anbefales forsigtighed og dosisreduktion af tinzaparin.

LMH kan give anledning til trombocytopeni, hvorfor trombocytallet kontrolleres ved behandling ud over 5-7 dage.

Trombolyse

B01AD02 alteplase, infusion af 10 mg bolus efterfulgt af infusion af 90 mg over 2 timer.

Ved legemsvægt under 65 kg må totaldosis ikke overstige 1,5 mg/kg.

Ved behov for hurtigere infusion gives 0,6 mg/kg i løbet af 15 minutter (max. 50 mg), resten over 2 timer.

Non-vitamin K orale antikoagulantia (NOAK)

B01AE07 dabigatranetexilat (dabigatran) kapsel 150 mg x 2 i mindst 3 måneder forudgået af parenteral antikoagulation i 5 dage.

Dosisreduktion: 110 mg x 2 til patienter ≥ 80 år, patienter i samtidig behandling med verapamil og hos patienter med gastrit, øsofagit, reflux, anden risiko for blødning eller moderat nedsat nyrefunktion.

B01AF07 apixaban, tablet 10 mg x 2 i 7 dage, herefter 5 mg x 2 i mindst 3 måneder.

Ved behov for fortsat profylakse ud over 6 mdr: 2,5 mg x 2.

B01AX06 rivaroxaban, 15 mg x 2 dagligt i 3 uger – herefter 20 mg dagligt.

Ved GFR < 50 ml/min anbefales dosisreduktion til 15 mg dagligt

Den fortsatte behandling i anden sektor

I behandlingsvalget indgår tillige en vurdering af den fortsatte behandling i primær sektor. For de patienter som er i behandling med vitamin K-antagonister kan kun behandlingssteder, som kan dokumentere et INR mellem 2 og 3 med et gennemsnitligt TTI på ≥ 70 % af patienterne i VKA behandling, påtage sig at videreføre behandlingen.

Kan dette ikke opnås, vælges andre lægemidler, hvor kvalitetskravet er dækket ind uden monitorering, eller patienten henvises til antikoagulationskontrol på andet behandlingssted.

RADS overordnede konklusion er, at præparaterne er ligeværdige med warfarin (med en TTI på ≥ 70 %) til den akutte behandling. Dog anbefales ved korttidsbehandling (3-6 mdr.) at der anvendes et NOAK fremfor warfarin på baggrund af en højere blødningsrisiko i den tidlige fase ved påbegyndelse af warfarinbehandling inden der opnås *steady-state*.

Effekt, bivirkninger, interaktioner og evt. kontraindikationer

Der henvises til baggrundsnotatet, baggrundsnotatets bilag 1 og de godkendte produkt-resuméer.

Dosisreduktion eller anden justering

A) Forslag til dosering af LMH ved VTE-behandling af patienter med svært nedsat nyrefunktion (Cr-CL ≤ 30 ml/min)

Blødningsrisikoen er relateret til hvilket LMH, der bruges samt til graden af nyre-insufficiens. 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.

VTE-behandling	Anbefaling ved Cr-CL ≤ 30 ml/min
enoxaparin	50%, eks 1 mg/kg x 1
dalteparin	Risiko for akkumulering. Tæt kontrol af blødninger. Overvej dosisreduktion og paraklinisk kontrol af anti-Xa.
tinzaparin	Ingen dosisændring ned til Cr-CL 20 ml/min, tæt kontrol af blødninger.

B) Forslag til dosering af nye perorale antikoagulantia ved behandling af DVT & LE (VTE) ved svært nedsat nyrefunktion (Cr-CL ≤ 30 ml/min)

VTE-behandling	Cr-CL 30-59 mL/min	Cr-CL 15-29 mL/min	Cr-CL <15 mL/min
dabigatran	110 mg x 2	Kontraindiceret	Kontraindiceret
apixaban	5 mg x 2	Forsigtighed tilrådes og dosisreduktion til 2,5 mg x 2	Kontraindiceret
rivaroxaban	15 mg x 1	Forsigtighed tilrådes	Kontraindiceret

C) Ved pågående blødning i forbindelse med nyrefunktionsnedsættelse kan det være relevant for flere af de nævnte antikoagulantia at nedsætte dosis og monitorere antikoagulationseffekten.

D) Ved cancer associeret trombose anbefales dosisreduktion for dalteparin til 75-80 % efter én måned.

E) LMH anvendes i en vægtbaseret dosering.

F) VKA-behandlingen justeres til terapeutisk interval (TTI ≥ 70 %) ved hjælp af monitorering af P-INR målinger på mellem 2 og 3.

G) UFH-behandling justeres til den ønskede antikoagulationseffekt ved hjælp af P-APTT målinger.

Behandlingsskift foregår ved følgende kriterier

A) Ved recidiv af VTE hos patienter med cancer

Hvis patienten er i behandling med VKA, skiftes til terapeutisk dosis af LMH.

Hvis patienten er i behandling med LMH i 75 % dosering, kan der ske øgning i dosis fra 75 % til 100 % af terapidosis.

B) Ved dårlig kvalitet af VKA-behandlingen (tid i terapeutisk interval < 70 %,) på trods af forsøg på optimering kan skiftes til

- vægtbaseret dosering med LMH eller
- dabigatran eller apixaban eller rivaroxaban kan overvejes

C) I forbindelse med "bridging" ved perioperative procedurer kan skift fra behandling med VKA til LMH-behandling blive nødvendigt.

D) I forbindelse med bivirkninger (eks. hårtab) kan valg af alternativ antikoagulantia forsøges.

Ved skift af behandling fra vitamin K-antagonist til nyt peroralt antitrombotikum bør der hos den individuelle patient være en begrundet formodning om en bedre behandlings-mæssig effekt, end den som kan opnås med vitamin K-antagonist.

Pauser i antikoagulationsbehandling

I forbindelse med perioperative procedurer kan skift fra behandling med VKA til LMH-behandling blive nødvendigt.

Lægemedielvalg og kaskader for den enkelte indikation

Beslutning om lægemiddelvalg bør ske efter en samlet individuel vurdering og på baggrund af effekt og bivirkninger, hensyn til medikamentspecifikke interaktionspotentialer, patientønske og compliance, og træffes af læge og patient i fællesskab med udgangspunkt i mundtlig og skriftlig information udformet blandt andet med udgangspunkt i en risikovurdering af patientens tilgrundliggende sygdom set i forhold til den symptomgivende VTE eller risiko for recidiv.

NOAK anbefales frem for warfarin ved korttids antikoagulationsbehandling (3-6 mdr). Dette skyldes den højere blødningsrisiko i den tidlige fase af warfarinbehandling inden steady state er opnået.

DVT - initial behandling

Alle patienter En af nedenstående ligestillede muligheder		Særlige patienter	
VKA + vægtbaseret LMH	Dabigatran* Δ (forudgået af behandling med LMH i 5 dage)	VKA + i.v. UFH til indlagte patienter (nyreinsuff., adipositas, høj blødningsrisiko).	Katetervejledt lokalt adm. trombolysse + iv UFH til patienter identificeret efter rådgivning via trombosecenter eller direkte med ét af de to behandlingscentre.
VKA behandling indledes under behandling med LMH, som fortsættes i mindst 5 dage og indtil INR har været i niveau (2-3) i 2 dage.	eller Apixaban* Δ eller Rivaroxaban* Δ	VKA behandling indledes under behandling med UFH. Behandling med UFH fortsættes i mindst 5 dage i alt og indtil INR har været i niveau i 2 dage.	UFH kan skiftes til LMH efter 1-2 døgn. Første dosis LMH gives, når infusionen med UFH afbrydes.

* dosisreduktion ved nedsat nyrefunktion

Δ NOAK anbefales frem for warfarin ved korttids antikoagulationsbehandling (3-6 mdr). Dette skyldes den højere blødningsrisiko i den tidlige fase af warfarinbehandling inden steady state er opnået.

LE - initial behandling

Lav og intermediaær risiko patienter uden kredsløbspåvirkning	Patienter med - nyreinsufficiens - adipositas - høj blødningsrisiko	Højrisiko patienter med hæmodynamisk instabilitet og patienter med intermediaær - høj risiko med akut højresidig trykbelastning og myokardiebeskadigelse, hvor monitorering afgiver trombolyseindikation	Højrisiko patienter, som har kontraindikation mod trombolysebehandling eller manglende effekt
<p>VKA + vægtbaseret LMH*</p> <p>VKA behandling indledes under behandling med LMH (når LE er verificeret) og fortsætter i mindst 5 dage, og indtil INR har været i niveau (2-3) i 2 dage</p> <p>eller</p> <p>Dabigatran*,Δ forudgået af LMH i 5 dage</p> <p>eller</p> <p>Apixaban*,Δ</p> <p>eller</p> <p>Rivaroxaban*,Δ</p>	<p>VKA + i.v. UFH til indlagte patienter</p> <p>VKA behandling indledes under behandling med UFH. Behandling med UFH fortsættes i mindst 5 dage i alt og indtil INR har været i niveau i 2 dage</p>	<p>Trombolyse + iv UFH + VKA. VKA behandling indledes under behandling med UFH. UFH kan skiftes til LMH efter 1-2 døgn. Første dosis LMH gives, når infusionen med UFH afbrydes. Behandling med LMH/UFH fortsættes i mindst 5 dage i alt og indtil INR har været i niveau i 2 dage</p>	<p>Konfereres med thoraxkirurger mhp. evt. embolektomi</p>

*Dosisreduktion ved nedsat nyrefunktion

Δ NOAK anbefales frem for warfarin ved korttids antikoagulationsbehandling (3-6 mdr). Dette skyldes den højere blødningsrisiko i den tidlige fase af warfarinbehandling inden steady state er opnået.

VTE (DVT/LE) - sekundær profylakse

	Lavrisiko patienter 3 måneders behandling Δ En af nedenstående muligheder		Intermediærrisiko patienter Min. 6 måneders behandling Δ En af nedenstående muligheder		Højrisiko patienter Min. 12 måneders behandling En af nedenstående muligheder	
1. linje	VKA under forudsætning af, at INR ligger mellem 2 og 3 med et gennemsnitligt TTI på ≥ 70 %.	dabigatran* eller apixaban* eller rivaroxaban*	VKA under forudsætning af, at INR ligger mellem 2 og 3 med et gennemsnitligt TTI på ≥ 70 %.	dabigatran* eller apixaban* eller rivaroxaban*	VKA under forudsætning af, at INR ligger mellem 2 og 3 med et gennemsnitligt TTI på ≥ 70 %.	dabigatran* eller apixaban* eller rivaroxaban*
2. linje	LMH*	dabigatran* eller apixaban* eller rivaroxaban*	LMH*	dabigatran* eller apixaban* eller rivaroxaban*	LMH*	dabigatran* eller apixaban* eller rivaroxaban* Maksimal behandlingslængde 12-18 måneder

*Dosisreduktion ved nedsat nyrefunktion

Δ NOAK anbefales frem for warfarin ved korttids antikoagulationsbehandling (3-6 mdr). Dette skyldes den højere blødningsrisiko i den tidlige fase af warfarinbehandling inden steady state er opnået.

DVT og cancer - initial behandling minimum 6 måneder

Alle patienter kan tilbydes	Til særlige patienter kan overvejes	
Vægtbaseret dalteparin eller tinzaparin	I.v. UFH til indlagte patienter	Katetervejledt lokalt adm. trombolyse + i.v. UFH til patienter identificeret efter rådgivning via trombosecenter eller direkte med ét af de to behandlingscentre UFH kan skiftes til dalteparin eller tinzaparin efter 1-2 døgn. Første dosis dalteparin eller tinzaparin gives, når infusionen med UFH afbrydes

LE og cancer - initial behandling, minimum 6 måneder

Lav og intermediær risiko patienter uden kredsløbspåvirkning	Patienter med Nyreinsufficiens, adipositas eller høj blødningsrisiko	Højrisiko patienter med hæmodynamisk instabilitet og patienter med intermediær - højrisiko med akut højresidig trykbelastning og myokardiebeskadigelse hvor monitorering afgiver indikation for trombolyse	Højrisiko patienter, som har kontra-indikation mod trombolyse-behandling eller manglende effekt
1. linje Vægtbaseret dalteparin.	VKA + i.v. UFH til indlagte patienter VKA behandling indledes under behandling med UFH. Behandling med UFH fortsættes i mindst 5 dage i alt og indtil INR har været i niveau i 2 dage	Trombolyse + UFH. UFH kan skiftes til dalteparin efter 1-2 døgn. Første dosis dalteparin gives, når infusionen med UFH afbrydes	Konfereres med thoraxkirurger med henblik på eventuel embolektomi
2. linje Vægtbaseret tinzaparin.	VKA + i.v. UFH til indlagte patienter VKA behandling indledes under behandling med UFH. Behandling med UFH fortsættes i mindst 5 dage i alt og indtil INR har været i niveau i 2 dage	Trombolyse + UFH. UFH kan skiftes til tinzaparin efter 1-2 døgn. Første dosis tinzaparin gives, når infusionen med UFH afbrydes	Konfereres med thoraxkirurger med henblik på eventuel embolektomi

DVT/LE og cancer - sekundær profylakse (ud over 6 måneder)

Patienter med fortsat behov for kemoterapi eller strålebehandling Behandling i min. 12 måneder med	
1. linje dalteparin	Der fortsættes med samme dosis
2. linje tinzaparin	
Risiko og effekt af antikoagulationsbehandling vurderes med jævne intervaller. Hos patienter uden behov for kemoterapi eller strålebehandling og i god almentilstand kan vælges fortsat behandling med VKA eller NOAK indtil cancersygdommen er helbredt eller behov for aktiv behandling på ny (skift til LMH)	

Efterlevelsesmål

Alle patienter med diagnosticeret VTE behandles i den akutte fase med anbefalet antikoagulerende terapi.

Alle patienter får lagt og opfyldt behandlingsplan i forhold til varighed og intensitet af behandlingen.

Fagudvalgets sammensætning	<p>Anna-Marie Bloch Münster, ledende overlæge, Ph.d., formand, Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase samt Dansk Selskab for Klinisk Biokemi</p> <p>Steen E. Husted, ledende overlæge dr. med. inviteret af formand,</p> <p>Tina Svenstrup Poulsen, ledende overlæge, 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, Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi</p> <p>Lars Frost, overlæge, dr. med. Ph.d., Region Midtjylland</p> <p>Hans Peter Jensen, Overlæge, Region Nordjylland</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>
Arbejdsgruppen	<p>Anna-Marie Bloch Münster</p> <p>Steen E. Husted</p> <p>Søren Paaske Johnsen</p> <p>Finn Ole Larsen</p>

Version	Dato	Emne
1.0	2012.10	
1.1	2012.11	Punkt 7 nyreinsufficiens
1.2	2013.01	Præciseret behandlingsskift fra vka
1.3	2013.01	Opsætningsmæssige ændringer
1.4	2013.08	Opdateret med rivaroxaban til LE
1.5	2015.02	Opdateret med anv. af apixaban og dabigatran. Opdateret med tinzaparin som 2. linje ved VTE hos ptt. med cancer.
1.6	2015.10	Side 4, den fortsatte beh. i anden sektor, side 6, DVT - initial behandling, side 7, LE - initial behandling, side 8, VTE (DVT/LE) - sekundær profylakse: Præcisering af anvendelse af NOAK ved korttidsbehandling (3-6 mdr.) i h t baggrundsnotatet.