

## Baggrundsnotat for tromboseprofylakse til parenkymkirurgiske patienter

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.

<b>Målgruppe</b>	Kirurgiske afdelinger, og andre afdelinger som foretager akut eller planlagte kirurgiske indgreb. Lægemedelkomiteer Sygehusapoteker	
<b>Udarbejdet af</b>	Fagudvalget for Lægemidler til Antitrombotisk Forebyggelse og Behandling, samt Lægemidler til trombocythæmning hos Patienter med Cardiologiske Lidelser under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
<b>Godkendt af RADS</b>	8. maj 2012	Version: 1.1 Dokument nr: 149906 Dato: Februar 2014

Baggrundsnotatet er i væsentlig grad baseret på kliniske retningslinjer udarbejdet af Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase (1) og internationale guidelines (ACCP)(2).  
Notatet vedlægges som dokumentation for behandlingsvejledningen

Størstedelen af den tilgængelige videnskabelige litteratur omfatter patienter, der opereres for lidelser i mave-tarmsystemet og åbne operationer inden for gynækologi og urologi. Der findes endnu ingen videnskabelige undersøgelser, der belyser betydningen af ændrede anæstesi-metoder, hurtigere postoperativ mobilisering (fast track surgery) eller operationstekniske fremskridt (laparoskopisk) for forekomsten af postoperativ venøs tromboemboli.

### Lægemidler

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

B01AB04, dalteparin  
B01AB05, enoxaparin  
B01AB10, tinzaparin  
B01AX05, fondaparinux

### Patientgrundlag

Venøs tromboemboli (VTE) er en almindeligt forekommende komplikation til alle former for operative indgreb. Postoperativ dyb venøs trombose er forbundet med risiko for udvikling af posttrombotisk syndrom eller lungeemboli som kan være fatal. I daglig praksis får alle indlagte patienter der opereres under fuld bedøvelse farmakologisk tromboseprofylakse med lavmolekylære hepariner (LMWH).

### Diagnoser og behandling

Alle patienter, der gennemgår akut eller elektivt kirurgiske indgreb i fuld anæstesi, eller patienter der opereres i neuraksial blokade.

### Fagudvalgets estimerede årlige potentielle patientantal:

Cholecystectomi: 5.000	Appendectomi: 3.000
Kolorektal cancer kirurgi: 3.200	
Inguinal hernier: 11.000	Hertil estimeres:
Incisional hernier: 4.000	Gynækologiske indgreb: 12.000
Andre hernier: 1.400	Urologiske indgreb: 10.000

RADS Fagudvalg vedr. Antitrombotika:  
Baggrundsnotat for parenkymkirurgiske patienter

**Hidtidig behandling:** farmakologisk tromboseprofylakse med lavmolekylære hepariner (LMWH) bruges i vid udstrækning ved kirurgiske indgreb.

**Prognose:** Tromboseprofylakse forventes at kunne nedsætte forekomsten af venøs tromboemboli, herunder død af lungeemboli efter et operativt indgreb (2).

### Behandlingskriterier

Der findes endnu ingen nationale guidelines for tromboseprofylakse til kirurgiske patienter. Dette baggrundsnotat er udfærdiget på baggrund den eksisterende videnskabelige dokumentation, den nationale guideline for cancer associeret trombose og internationale ACCP guideline.

Det rekommanderes, at alle patienter der skal opereres vurderes med henblik på risiko for udvikling af postoperativ venøs tromboemboli. Patienter kan inddeles i grupper med lav, moderat eller høj risiko for postoperativ tromboemboli (3,4):

Høj risiko (3,4):

- Kolorektal kirurgi (åben eller laparoskopisk)
- Cancer kirurgi
- Laparotomi/laparoskopi af forventet varighed over 1 time
- BMI >30 kg/m<sup>2</sup>
- Tidligere VTE
- Alder >40 år
- Kendt trombofili

Moderat risiko (3,4):

- Laparotomi/laparoskopi af forventet varighed under 1 time

Lav risiko (3,4):

- Patienter der opereres i lokal bedøvelse

Det rekommanderes, at patienter med høj risiko behandles med farmakologisk tromboseprofylakse (moderat kvalitet af evidens) (1) i kombination med TED strømper (rekommanderes med forbehold, moderat kvalitet af evidens) (5) frem for ingen behandling. Det rekommanderes, at patienter med moderat risiko behandles med farmakologisk trombose (moderat kvalitet af evidens) frem for ingen behandling. Til patienter i lav risiko rekommanderes ingen farmakologisk profylakse, men hurtig mobilisering (rekommanderes med forbehold med lav kvalitet af evidens) (1,4).

Der er flere studier der viser, at incidensen af VTE signifikant kan sænkes ved at forlænge brugen af LMWH til 28 dage efter kirurgi. (6-10)

Baggrunden for behandling med farmakologisk tromboseprofylakse er, at venøs tromboemboli er en alvorlig komplikation til parenkymkirurgiske indgreb.

### Seponeringskriterier og pauser

Ved behandling med disse præparater er der risiko for blødning. Hvis patienten bløder under tromboseprofylaksen stoppes behandling straks.

### Behandling med antidot

Ved kritisk blødning under LMWH administration kan der anvendes protaminsulfat. Der er ingen kendt antidot til fondaparinux.

RADS Fagudvalg vedr. Antitrombotika:

Baggrundsnotat for parenkymkirurgiske patienter

### **Skiftekræterier**

Ved intolerance overfor valgte lægemiddel, skiftes til et andet lægemiddel inden for gruppen eller fondaparinux. Ved heparin induceret trombocytopeni (HIT) under LMWH behandling, skiftes til fondaparinux.

### **Effekt, bivirkninger, interaktioner og evt. kontraindikationer for de enkelte lægemidler**

Overordnet henvises til SPC for LMH. Anvendelse af LMH som tromboseprofylakse til parenkymkirurgiske patienter er veldokumenteret for såvel effekt som sikkerhed. De enkelte præparater har forskellige molekylvægte og er således ikke ens. De tilgængelige LMH præparater anses for ligeværdige under hensyntagen til den videnskabelige dokumentation for den kliniske anvendelse. Der er risiko for blødningskomplikationer ved brugen af LMH. I sjældne tilfælde kan patienten udvikle HIT. Kontraindikation er hæmoragisk diatese samt erkendt blødning i centralnervesystemet eller fra mave-tarm kanal, og heparin allergi.

Acetylsalicylsyre har kun begrænset effekt som tromboseprofylakse (4). Acetylsalicylsyre, fondaparinux og vitamin K antagonist er ikke registreret til anvendelse som postoperativ tromboseprofylakse, hvorfor disse præparater ikke er vurderet i baggrundsnotatet. Der foreligger endnu ingen studier med de nye perorale antitrombotiske midler inden for parenkymkirurgien.

### **Patientsikkerhed og praktiske forhold, herunder compliance**

Der er en teoretisk risiko for forveksling mellem de enkelte LMWH præparater, men det har næppe praktisk betydning.

Ved behov for tromboseprofylakse efter udskrivelse skal patienten oplæres i selvinjektion ellers bør patienten medicineres ved hjemmesygeplejerske.

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 udlevering af vederlagsfri medicin til særlige ikke-indlagte patientgrupper, der er i fortsat sygehusbehandling" afsnit F. Udlevering 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 antitromboselægemidler i op til 35 dage vederlagsfrit (se link).

### **Valg af lægemiddel**

Det rekommanderes, at patienter der opereres skal have farmakologisk tromboseprofylakse efter risikovurdering (moderat kvalitet af evidens).

Som første valg til tromboseprofylakse rekommanderes LMWH (moderat kvalitet af evidens). Til høj risiko patienter rekommanderes enten dalteparin 5000 IE (moderat kvalitet af evidens) eller enoxaparin 40 mg (moderat kvalitet af evidens) eller det rekommanderes med forbehold at anvende tinzaparin 4500 IE (moderat kvalitet af evidens).

Til moderat risiko patienter rekommanderes dalteparin 2500 IE (moderat kvalitet af evidens) eller enoxaparin 20 mg (moderat kvalitet af evidens) eller tinzaparin 3500 IE (moderat kvalitet af evidens). Profylaksen rekommanderes opstartet præoperativt med dalteparin 2500 IE eller enoxaparin 20 mg eller tinzaparin 3500 IE (moderat kvalitet af evidens).

Til lav risiko patienter rekommanderes med forbehold ingen farmakologisk behandling udover hurtig mobilisering (lav kvalitet af evidens).

RADS Fagudvalg vedr. Antitrombotika:

Baggrundsnotat for parenkymkirurgiske patienter

Til cancer patienter rekommanderes forlænget tromboseprofylakse med dalteparin 5000 IE x 1 dagligt (1B)(8) eller enoxaparin 40 mg x 1 dagligt (1moderat kvalitet af evidens)(7) eller det rekommanderes med forbehold at anvende tinzaparin 4500 IE (moderat kvalitet af evidens)(6,10) i 28 dage.

### Skiftekræterier

Hos patienter som ikke tolererer 1. linje behandling anvendes næste linje behandling. Ved HIT som er en sjælden komplikation ved LMWH, skal det lavmolekylære heparin seponeres. Behandling kan derefter skiftes til fondaparinux.

### Lægemedieldosering

<b>Operations-dagen:</b> Et af følgende i henhold til behandlingskaskaden:	<b>Høj risiko:</b> Et af følgende i 5-7 dage, i gennemsnit 6 dage:	<b>Moderat risiko:</b> Et af følgende i 5-7 dage, i gennemsnit 6 dage:	<b>Høj risiko med cancer:</b> Et af følgende i 28 dage:	<b>Moderat risiko med cancer:</b> Et af følgende i 5-7 dage, i gennemsnit 6 dage:	<b>Patienter med aktiv cancer eller som opereres for cancer:</b> Et af følgende i 28 dage.
dalteparin 2500 IE 2 timer præoperativt og gentaget 12 timer senere	dalteparin 5000 IE (12), + TED strømpe	dalteparin 2500 IE,	dalteparin 5000 IE	dalteparin 2500 IE,	dalteparin 5000 IE (1B) (8,10),
enoxaparin 20 mg 2 timer præoperativt og gentaget 12 timer senere	enoxaparin 40 mg (13), + TED strømpe	enoxaparin 20 mg	enoxaparin 40 mg	enoxaparin 20 mg	enoxaparin 40 mg (1B) (7,10)
tinzaparin 3500 IE 2 timer præoperativt	tinzaparin 4500 IE + TED strømpe	tinzaparin 3500 IE	tinzaparin 4500 IE	tinzaparin 3500 IE	tinzaparin 4500 IE (2B) (6,10)
Til patienter med HIT fondaparinux 2,5 mg 6 timer postoperativt	fondaparinux 2,5 mg + TED strømpe	fondaparinux 2,5 mg	Ingen data	Ingen data	Ingen data

### Dosisreduktion eller anden justering

Anvendelse af LMH frarådes ved trombocytopeni (trombocytal < 50 mia/l). Nedsat nyrefunktion øger risiko for blødninger, men det har næppe betydning ved tromboseprofylaksedoser ved Cr-Cl > 30 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.

RADS Fagudvalg vedr. Antitrombotika:

Baggrundsnotat for parenkymkirurgiske patienter

	<b>Daglig dosering af LMH til patienter med høj risiko for VTE (se ovenfor)</b>	<b>Anbefaling for daglig dosering ved Cr-Cl ≤ 30 ml/min</b>
enoxaparin	40 mg	50 %, max 20 mg x 1
dalteparin	5000 IE	5000 IE (ingen dosisændring)
tinzaparin	4500 IE (doseringen indgår ikke i behandlingskaskaden)	4500 IE (ingen dosisændring) (doseringen indgår ikke i behandlingskaskaden)

Litteratur: SPC for dalteparin, enoxaparin og tinzaparin samt referencerne 13 og 14.

## Behandlingskaskade

### Tromboseprofylakse for parenkymkirurgiske patienter med høj risiko

	<b>Præparat</b>	<b>Start/dosering</b>	<b>Efterfølgende daglig dosering</b>	<b>Efterfølgende varighed</b>
1. linje Uprioriteret	dalteparin + TED strømpe	2500 IE 1-2 timer før operation + 2500 IE 12 timer efter operation	5000 IE	5-7 dage (6 dage)
	enoxaparin + TED strømpe	20 mg 2 timer før operation + 20 mg 12 timer efter operation	40 mg	5-7 dage (6 dage)
2. linje Til pt. som ikke tåler 1. linje	tinzaparin + TED strømpe	3500 IE 2 timer før operation	4500 IE	5-7 dage (6 dage)
HIT	fondaparinux + TED strømpe	2,5 mg 6 timer <b>postoperativt</b>	2,5 mg	5-7 dage (6 dage)

### Tromboseprofylakse for parenkymkirurgiske patienter med moderat risiko

	<b>Præparat</b>	<b>Start/dosering</b>	<b>Efterfølgende daglig dosering</b>	<b>Efterfølgende varighed</b>
1. linje Uprioriteret	dalteparin	2500 IE 1-2 timer før operation + 2500 IE 12 timer efter operation	2500 IE	5-7 dage (6 dage)
	enoxaparin	20 mg 2 timer før operation + 20 mg 12 timer efter operation	20 mg	5-7 dage (6 dage)
	tinzaparin	3500 IE 2 timer før operation	3500 IE	5-7 dage (6 dage)
HIT	fondaparinux	2,5 mg 6 timer <b>postoperativt</b>	2,5 mg	5-7 dage (6 dage)

### Tromboseprofylakse for parenkymkirurgiske patienter med lav risiko

Hurtig mobilisering uden medicinsk tromboseprofylakse

**Tromboseprofylakse for parenkymkirurgiske patienter med aktiv cancer og patienter som opereres for cancer**

	<b>Præparat</b>	<b>Start/dosering</b>	<b>Efterfølgende daglig dosering</b>	<b>Efterfølgende varighed</b>
1. linje Uprioriteret	dalteparin	2500 IE 1-2 timer før operation + 2500 IE 12 timer efter operation	5000 IE	28 dage
	enoxaparin	20 mg 2 timer før operation + 20 mg 12 timer efter operation	40 mg	28 dage
2. linje Til pt. som ikke tåler 1. linje	tinzaparin	3500 IE 2 timer før operation	4500 IE	28 dage
HIT	fondaparinux	2,5 mg 6 timer <b>postoperativt</b>	2,5 mg	28 dage (der foreligger ikke data)

**Tromboseprofylakse for parenkymkirurgiske cancerpatienter med høj tromboiserisiko, hvor canceren ikke er i aktiv fase og som ikke opereres for cancer**

	<b>Præparat</b>	<b>Start/dosering</b>	<b>Efterfølgende daglig dosering</b>	<b>Efterfølgende varighed</b>
1. linje Uprioriteret	dalteparin	2500 IE 1-2 timer før operation + 2500 IE 12 timer efter operation	5000 IE	28 dage
	enoxaparin	20 mg 2 timer før operation + 20 mg 12 timer efter operation	40 mg	28 dage
2. linje Til pt. som ikke tåler 1. linje	tinzaparin	3500 IE 2 timer før operation	4500 IE	28 dage
HIT	fondaparinux	2,5 mg 6 timer <b>postoperativt</b>	2,5 mg	28 dage (der foreligger ikke data)

**Tromboseprofylakse for parenkymkirurgiske cancerpatienter med moderat tromboserisiko, hvor canceren ikke er i aktiv fase og som ikke opereres for cancer**

	<b>Præparat</b>	<b>Start/dosering</b>	<b>Efterfølgende daglig dosering</b>	<b>Efterfølgende varighed</b>
1. linje Uprioriteret	dalteparin	2500 IE 1-2 timer før operation + 2500 IE 12 timer efter operation	2500 IE	5-7 dage (6 dage)
	enoxaparin	20 mg 2 timer før operation + 20 mg 12 timer efter operation	20 mg	5-7 dage (6 dage)
2. linje Til pt. som ikke tåler 1. linje	tinzaparin	3500 IE 2 timer før operation	3500 IE	5-7 dage (6 dage)
HIT	fondaparinux	2,5 mg 6 timer <b>postoperativt</b>	2,5 mg	5-7 dage (6 dage) (der foreligger ikke data)

**Rationelt lægemiddelvalg**

Beslutning om det endelige lægemiddelvalg tages på ud fra et vægtet resultat af den aktuelle lægemiddelprijs på baggrund af dosering og behandlingsvarighed. Det prioriteres af praktiske og patientsikkerhedsmæssige årsager endvidere, at det valgte lægemiddel kan anvendes til et flertal af indikationer.

**Fordeling af patienter i de enkelte risikogrupper**

Høj risiko	Moderat risiko	Lav Risiko	Moderat og høj risiko med HIT	Aktiv cancer eller operation for cancer	Andre cancer patienter med høj risiko	Andre cancer patienter med moderat risiko
10.000	10.000	17.300	300	10.000	1.000	1.000

**Efterlevelsesmål**

Alle patienter skal risikostratificeres og have tromboseprofylakse i henhold hertil, (100 %).



**Referencer:**

- 1) Cancer og venøs tromboemboli: Behandlingsvejledning. 2009 www.dsth.dk
- 2) Gould MK, Garcia DA, Wren SM et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9 ed: ACCP evidence based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141; 227-277.
- 3) Bahl V, Hu MH, Henke, PK et al. A Validation Study of a Retrospective Venous Thromboembolism Risk Scoring Method. *Ann Surg* 2010;251: 344-350
- 4) Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8<sup>th</sup> Edition). *Chest* 2008;133:381S-453S.
- 5) Wille-Jørgensen P, Rasmussen MS, Andersen BR, Borly L. Heparins and mechanical methods for thromboprophylaxis in colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD001217.
- 6) Lausen I, Jensen R, Jørgensen LN, et al. Incidence and prevention of deep venous thrombosis occurring late after general surgery: Randomised controlled study of prolonged thromboprophylaxis. *Eur J Surg* 1998;164:657-663.
- 7) Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Eng J Med* 2002;346(13):975-980.
- 8) Rasmussen MS, Jørgensen LN, Wille-Jørgensen P, et al. Prolonged prophylaxis with dalteparin to prevent late thromboembolic complications in patients undergoing major abdominal surgery: a multicenter randomised open-label study. *Thrombosis and Haemostasis* 2006;4:2384-90.
- 9) Kakkar V, Balibrea JL, Martinez-Gonzales J, et al. Extended prophylaxis with bemiparin for prevention of venous thromboembolism after abdominal or pelvic surgery for cancer: the CANBESURE randomized study. *Journal of thrombosis and haemostasis*.
- 10) Rasmussen MS, Jørgensen LN, Wille-Jørgensen P. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin for abdominal or pelvic surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD004318.
- 11) Bergqvist D, Burmark US, Flordal PA et al. Low molecular weight heparin started before surgery as prophylaxis against deep vein thrombosis: 2500 versus 5000 XaI units in 2070 patients. *Br J Surg* 1995;82:496-501.
- 12) ENOXACAN Study Group. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double-blind randomized multicentre trial with venographic assessment. *Br J Surg* 1997; 84:1099-1103
- 13) 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
- 14) 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:**

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 vederlagsfri udlevering af tromboseprofylakse

**Link:**

RADS Fagudvalg vedr. Antitrombotika:  
 Baggrundsnotat for parenkymkirurgiske patienter



[http://regioner.dk/~media/Mediebibliotek\\_2011/SUNDHED/Medicin/Rådet%20for%20Anvendelse%20af%20Dyr%20Sygehusmedicin/290114%20%20Liste%20over%20vederlagsfri%20medicin%20jan%202014.ashx](http://regioner.dk/~media/Mediebibliotek_2011/SUNDHED/Medicin/Rådet%20for%20Anvendelse%20af%20Dyr%20Sygehusmedicin/290114%20%20Liste%20over%20vederlagsfri%20medicin%20jan%202014.ashx)

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

#### Ændringslog:

Version	Dato	Bemærkning
1.0	Maj 2012	
1.1	Februar 2014	<p>Side 1: Kvantificering af patienter indsat.            Side 3: Patientsikkerhed m.v.: Tilføjet afsnit om vederlagsfri udlevering., samt link side 7.            Side 4: Opsplitning af doseringskema i 5 regimer.            Side 4: Indføjelse af afsnit og skema om dosisreduktion ved nedsat nyrefunktion.            Side 5, 6 og 7: Opsplitning af behandlingskaskaderne vedr pt. med cancer i 5 kaskader.            Side 7: Præcisering af rationelt lægemiddelvalg.            Side 7: Kvantificering i h t risikostratificering indsat</p>