

2.5 Profylax vid akut ischemiskt stroke

Slutsatser*

- Heparin, lågmolekylärt heparin eller danaparoid minskar inte dödligheten vid akut ischemiskt stroke (1).
- Heparin i låg dos minskar risken för asymtomatisk DVT men inte risken för lungemboli, och ökar risken för intrakraniell och allvarlig extrakraniell blödning (2).
- Heparin i hög dos minskar risken för lungemboli men ökar risken för intrakraniell och allvarlig extrakraniell blödning (2).
- Ökningen av risken för allvarlig blödning med heparin är större än minskningen av risken för lungemboli (3).
- Lågmolekylärt heparin i låg dos minskar inte risken för lungemboli, symtomatisk eller asymtomatisk DVT, men ökar inte heller risken för allvarlig blödning (3).
- Lågmolekylärt heparin i hög dos minskar risken för lungemboli, symtomatisk och asymtomatisk DVT, men ökar risken för intrakraniell och allvarlig extrakraniell blödning (2).
- Ökningen av risken för allvarlig blödning med hög dos lågmolekylärt heparin är av samma storleksordning som minskningen av risken för lungemboli (3).

* Detta är en värdering av den vetenskapliga dokumentationens kvalitet och bevisvärde. Graderingen görs i fyra nivåer; (1) starkt vetenskapligt stöd, (2) måttligt stöd, (3) svagt stöd eller (4) vetenskapliga underlaget är bristfälligt eller saknas helt. Se vidare Kapitel 1.8.

- Danaparoid minskar risken för asymtomatisk DVT men inte risken för lungemboli, och ökar risken för allvarlig extrakraniell blödning (3).
- Danaparoid minskar risken för asymtomatisk DVT men inte symtomatisk lungemboli jämfört med heparin. Varken dödligheten eller risken för hjärnblödning skiljer sig mellan de båda behandlingarna medan risken för allvarlig extrakraniell blödning är ökad med danaparoid (2).
- ASA minskar dödligheten och risken för symtomatisk lungemboli, men ökar risken för symtomatisk intrakraniell och allvarlig extrakraniell blödning (2).

Inledning

Stroke drabbar årligen 30 000 personer i Sverige. Åttiofem procent av patienterna har ett ischemiskt insjuknande och 17 procent dör inom tre månader. En femtedel blir beroende av hjälp från andra människor för att klara sina dagliga aktiviteter [1]. Tidig behandling med heparin eller heparinoider skulle kunna minska hjärnskadan men också risken för venös tromboembolism. En ökad risk för allvarliga blödningar med sådan behandling skulle dock minska nyttan.

År 1983 angav 83 procent av tillfrågade amerikanska neurologer att de använt heparin någon gång senaste året, till sammanlagt 22 procent av sina patienter med stroke [26]. Även i senare studier i USA och Storbritannien har läkare angett att de ofta använt heparin i akuta fasen av stroke trots att endast en liten del av läkarna ansåg att heparin visats vara effektivt [11,25]. Denna osäkerhet om nyttan av heparin vid stroke avspeglas i att aktuella riktlinjer ifrågasätter effektiviteten vid behandling av stroke [6,9]. Däremot rekommenderar man att patienter med ischemiskt stroke som har hög risk för venös tromboembolism behandlas med heparin för att förebygga denna komplikation. I de svenska nationella riktlinjerna för stroke rekommenderas behandling med låga doser lågmolekylärt heparin (LMWH) hos patienter med kvarstående benpares efter ett dygn och utan kontraindikationer. Avsikten med följande

översikt är att värdera balansen mellan risk och nytta vid omedelbar antikoagulationsbehandling vid ischemiskt stroke.

Metod

Litteratursökning

En systematisk översikt publicerad i Cochranebiblioteket täckte alla randomiserade kontrollerade studier som jämförde intravenös eller subkutan behandling med ofraktionerat heparin (UFH), LMWH eller heparinoider, vitamin K-antagonister (AVK) och trombinhämmare vid behandling av akut ischemiskt stroke fram till mars 1999. Relevanta studier identifierades i gruppens specialregister över kontrollerade studier och registret över Antithrombotic Therapy Trialist's Collaboration. Dessutom sökte man studier genom kontakt med läkemedelsbolag som tillverkar LMWH eller heparinoider.

Inklusions- och exklusionskriterier samt klassificering

Alla randomiserade studier inkluderades som jämförde kontroller med UFH i låg eller hög dos med LMWH eller heparinoid givet subkutant eller intravenöst, oavsett om syftet med studien var att studera venös tromboembolism eller effekt på neurologiska symtom eller recidiv. Med låg dos menas doser som vanligen används för prevention av VTE (UFH 5 000 enheter 2–3 gånger per dag eller LMWH upp till 5 500 enheter). Studier exkluderades om patienterna randomiserades mer än 14 dagar efter strokeinsjuknandet eller om bara patienter med TIA eller hjärnblödning randomiserats. Däremot behövde inte alla patienter ha genomgått undersökning av hjärnan med DT eller MR före inklusion i studien då den absoluta majoriteten av stroke är ischemiska, åtminstone bland kaukasier. Studier med öppen allokering (alternering, födelse-datum, sjukhusnummer, veckodag, eller öppen slumplista) exkluderades. Om det var oklart om allokeringen var dold eller inte inkluderades studien. Man exkluderade även studier som jämförde trombolytiska eller defibrinogenerande substanser.

Effektmått

I varje studie registrerades:

- a) djup ventrombos med systematisk undersökning med objektiv metod (fibrinogenupptagstest ultraljud, pletysmografi eller flebografi) under behandlingstiden och planerade uppföljningstiden. Dessa metoder upptäcker därför både symtomatiska och asymtomatiska DVT. Screening med enbart klinisk observation bedömdes inte som adekvat
- b) lungemboli under den planerade uppföljningstiden eller vid obduktion (oavsett om den gett symtom eller inte)
- c) död oavsett orsak under planerade behandlingstiden och uppföljningstiden
- d) symtomatisk intrakraniell blödning eller hemorragisk transformering av hjärninfarkt bekräftad med DT eller MR efter klinisk försämring eller vid obduktion under behandlings- eller uppföljningstiden
- e) intrakraniell blödning eller hemorragisk transformering av hjärninfarkt bekräftad med systematisk undersökning med DT eller MR vid behandlingstidens slut, eller vid obduktion
- f) allvarlig blödning definierat enligt originalartikeln, men där sådan definition saknades betraktades blödning som ledde till transfusion, operation eller döden som allvarlig
- g) nytt stroke under behandlings- eller uppföljningstiden klassificerad som definitivt ischemiskt (blödning utesluten med DT eller obduktion) eller okänd (DT eller obduktion inte utförd)
- h) död eller beroende av andra människor för sina dagliga aktiviteter, sex månader efter strokeinsjuknande.

Statistiska metoder

I analysen slog man samman subgrupper av läkemedlen (UFH, LMWH, heparinoider, AVK och trombinhämmare) för att se om det fanns klasseffekter. Detta innebär en indirekt och inte en direkt jämförelse och bör tolkas med försiktighet. Dosregimerna klassificerades i låg fast dos, medelhög fast dos, och anpassad dos. För DVT var analys enligt intention to treat inte möjligt då alla patienter inte genomgick en objektiv undersökning. Då analyserades det antal i varje grupp som hade blivit undersökta adekvat men även ett bästa och sämsta tänkbara utfall, dvs en typ av känslighetsanalys. Bästa utfall av behandlingen var då man antog att ingen av de exkluderade patienterna i behandlingsgruppen drabbades av DVT medan alla som exkluderades i kontrollgruppen drabbats och vice versa för sämsta utfall. Vi har gjort en egen metaanalys med programmet Comprehensive Metaanalysis (Biostat, 2001) och resultat anges som Peto's oddskvoter för "fixed effect".

Resultat

Prevention av VTE med hepariner vid stroke

I en Cochrane-metaanalys som redovisar resultaten för 21 studier var behandlingstiden 1–2 veckor i 17 studier och upp till en månad i fyra [20]. I de båda studierna publicerade efter Cochranerapporten var behandlingstiden 10–14 dagar [8,10].

Dödlighet

I en Cochrane-metaanalys studerades dödligheten vid behandlingstidens slut i 19 studier omfattande 22 356 patienter [20]. Behandling med heparin minskade inte risken att dö (OR 0,99; 95 procents KI 0,90 till 1,09). De flesta patienter (93 procent) deltog i en studie som utvärderade UFH. Det fanns ingen heterogenitet i effekt mellan olika typer av heparin eller mellan hög dos och låg dos (den dos som används för ventrombosprofylax). I studier med sent (efter 48 timmar) insatt behandling var däremot dödligheten ökad (OR 1,94; 1,15 till 3,29) men inte i studier med tidigt (inom 48 timmar) insatt behandling (OR 0,97; 0,88 till 1,06).

Dödligheten vid den slutliga uppföljningen, mer än en månad efter randomisering, undersöktes i åtta studier omfattande 22 450 patienter varvid antikoagulantia inte minskade risken för död (OR 1,05; 0,98 till 1,12). Däremot var dödligheten ökad med hög dos heparin (OR 1,10; 1,00 till 1,20) men inte med låg dos (OR 1,01; 0,92 till 1,11) även om den beräknade effekten mellan dessa två behandlingsregimer inte skiljer sig signifikant. Det fanns ingen heterogenitet i behandlingseffekt mellan olika typer av heparin, för randomisering före eller efter 48 timmar, eller om IST-studien ingick eller inte. I studien med längst uppföljningstid var det efter ett år fler dödsfall i gruppen som behandlats med UFH [16].

Lungemboli

Tretton studier, med 22 454 patienter, studerade effekten av UFH, LMWH eller danaparoid jämfört med placebo eller ingen behandling på symtomatisk lungemboli. Ingen studie sökte systematiskt efter asymtomatisk lungemboli med skintigrafi hos alla patienter vid slutet av behandlingsperioden. Risken för symtomatisk lungemboli var lägre i preventionsgruppen (0,6 procent) jämfört med kontrollgruppen (0,9 procent) (OR 0,61; 0,45 till 0,83), vilket motsvarar att fyra (en till sex) personer skulle skyddas från symtomatisk lungemboli per 1 000 behandlade. Frekvensen av lungembolier under behandlingstiden varierade mellan 1 och 7 procent mellan de olika studierna.

I den största studien som bidrog med 80 procent av alla patienter, drabbades 0,5 procent av symtomatisk lungemboli med UFH jämfört med 0,8 procent av de som inte fick heparin (OR 0,66; 0,47 till 0,92) [4]. Detta talar för att klinisk betydelsefull lungemboli är ovanligt vid akut ischemiskt stroke, åtminstone under de första två veckorna. Risken för lungemboli var lägre endast i gruppen med hög dos UFH (0,4 procent), men inte med låg dos UFH (0,7 procent), jämfört med gruppen utan UFH-behandling. I en liten studie, med en obduktionsfrekvens på 80 procent, fann man en signifikant minskning av symtomatisk och asymtomatisk lungemboli med låg dos UFH (7/24 vs 33/47, OR 0,19; 0,07 till 0,52) [28].

I en studie där två olika doser av LMWH jämfördes med placebo var risken för lungemboli lägre oavsett vilken dos av LMWH som gavs, för den högre dosen var risken 2,0 procent (OR 0,35; 0,12 till 0,99) och för den lägre dosen 1,5 procent (OR 0,25; 0,08 till 0,77) jämfört med placebo (5,6 procent) [23]. Dosen av LMWH var i båda grupperna högre än den som vanligen används som ventrombosprofylax.

I en metaanalys vi själva gjort av fyra RCT som jämfört låg dos LMWH med placebo eller ingen behandling var det ingen skillnad i risken för lungemboli mellan grupperna (Figur 1, OR 0,83; 0,22 till 3,12) [24,32,33,39]. I de fem studier där dosen av LMWH var högre än den som vanligen används som ventrombosprofylax fann vi däremot att risken för lungemboli var lägre med aktiv behandling (Figur 2, OR 0,42; 0,25 till 0,71) [8,10,18,23,24].

Djup ventrombos

I tio studier där 916 patienter fick hepariner eller heparinoider (3,9 procent av alla patienter som studerades i Cochranerapporten) sökte man systematiskt efter symtomatisk eller asymtomatisk DVT vid slutet av behandlingstiden [20]. Trots det lilla antalet undersökta patienter fann man en höggradigt signifikant minskning av DVT (OR 0,21; 0,15 till 0,29), men flertalet DVT var asymtomatiska. Detta motsvarar 281 (230–332) färre asymtomatiska DVT för varje 1 000 som behandlas.

Man fann dock en signifikant heterogenitet ($p < 0,01$), beroende på tre studier som inte visade någon effekt av interventionen [30,33,39]. Dessa var de enda studier som inte använde FUT för DVT-diagnostik. En använde ultraljud, de övriga två flebografi. En av dessa studier inkluderade patienter sent (t o m 14 dagar efter symtomdebut). Två små studier var starkt positiva [18,28]. Dessutom hade studien med den största effekten dåligt dold allokering vid randomisering [28]. Om denna exkluderades var heterogeniteten inte längre signifikant och oddskvoten minskade men effekten av behandlingen var fortfarande signifikant (OR 0,45; 0,26–0,78). En studie omfattande 312 patienter hade undersökt effekten av hög dos LMWH avseende symtomatisk DVT som drabbade en patient i placebogruppen mot ingen i LMWH-gruppen

[24]. En studie studerade asymtomatisk DVT, som inte drabbade någon som fick hög dos LMWH jämfört med 80 procent i gruppen utan behandling [18].

Effekten av låg dos LMWH på symtomatisk DVT hade studerats i en studie omfattande 312 personer utan någon effekt på risken för DVT som drabbade en patient i placebogruppen mot ingen i LMWH-gruppen [24]. Effekten av låg dos LMWH på asymtomatisk DVT har studerats i tre studier omfattande 202 personer [32,33,39]. I en studie var risken lägre med LMWH (22 procent) jämfört med placebo (50 procent) (OR 0,31; 0,11–0,90) [32], medan risken var 26 procent i båda grupperna i de övriga studierna.

I en metaanalys vi själva gjort av fyra RCT som jämfört låg dos LMWH med placebo eller ingen behandling var det ingen skillnad i risken för symtomatisk eller asymtomatisk DVT mellan grupperna (Figur 3, OR 0,62; 0,34 till 1,14) [24,32,33,39]. I de fyra studier där dosen av LMWH var högre än den som vanligen används som ventrombosprofylax fann vi däremot att risken för DVT var lägre med aktiv behandling (Figur 4, OR 0,18; 0,10 till 0,35) [8,10,18,24].

Intrakraniella blödningar

Förekomst av symtomatisk intrakraniell blödningskomplikation, diagnostiserad med DT eller vid obduktion, rapporterades i 15 studier omfattande 22 794 patienter (huvuddelen från IST-studien). Det var dubbelt så vanligt med symtomgivande hjärnblödningar vid behandling med antikoagulantia jämfört med placebo eller ingen behandling (OR 2,52; 1,92 till 3,30). Det innebär nio fler blödningar per 1 000 behandlade (sex till elva). Ju högre heparindoser desto större var risken men det fanns ingen skillnad mellan olika sorters hepariner. Risken för intrakraniell blödning utan heparin var 0,3 procent, med låg dos heparin 0,7 procent och med medelhög dos heparin 1,8 procent.

Det finns en risk att behandlande läkare utför fler DT-undersökningar av hjärnan på de heparinbehandlade patienterna, inte bara i öppna

studier, utan även i placebokontrollerade studier då injektionshematom avslöjar vilken terapi patienten får. För att undvika denna felkälla gjorde man i fyra mindre studier systematiskt en datortomografi av hjärnan och fann 20 hjärnblödningar hos 266 personer behandlade med heparin (7,5 procent) jämfört med 27 av 264 (10,2 procent) i kontrollgruppen (OR 0,76; 0,38 till 1,52).

I en metaanalys vi själva gjort av fyra RCT som jämfört låg dos LMWH med placebo eller ingen behandling var det ingen skillnad i risken för symtomatisk hjärnblödning mellan grupperna (Figur 5, OR 1,36; 0,34 till 5,50) [24,32,33,39]. I de fyra studier där dosen av LMWH var högre än den som vanligen används som ventrombosprofylax fann vi att risken för symtomatisk hjärnblödning var högre med aktiv behandling (Figur 6, OR 1,89; 1,15 till 3,12) [8,10,23,24].

Andra allvarliga blödningar

Risken för andra allvarliga blödningar (definierat som de som leder till inläggning, transfusion eller död), och som rapporterades i 16 studier omfattande 22 049 personer, var trefaldigt ökad med antikoagulationsbehandling (OR 2,99; 2,24 till 3,99). Detta motsvarar nio (sju till tolv) fler extrakraniella blödningar per 1 000 behandlade patienter. Vid en direkt jämförelse mellan medelhög dos (12 500 IE x 2), låg dos (5 000 IE x 2) och inget UFH finner man en dosberoende risk för såväl intrakraniell blödning med 1,8 procent, 0,7 procent respektive 0,3 procent som allvarlig extrakraniell blödning; 2,0 procent, 0,6 procent respektive 0,4 procent [4].

I en metaanalys vi själva gjort av tre RCT som jämfört låg dos LMWH med placebo eller ingen behandling var det ingen skillnad i risken för allvarlig extrakraniell blödning mellan grupperna (Figur 7, OR 0,62; 0,09 till 4,37) [24,32,33]. I de fyra studier där dosen av LMWH var högre än den som vanligen används som ventrombosprofylax fann vi att risken för allvarlig extrakraniell blödning var högre med aktiv behandling (Figur 8, OR 2,12; 1,03 till 4,37) [8,10,18,24].

Prevention av VTE med danaparoid vid stroke

Danaparoid har jämförts med placebo eller ingen behandling i tre studier omfattande 1 413 personer med stroke [5,12,20,36]. Det var ingen skillnad i risken för död, lungemboli, symtomatisk intrakraniell blödning eller ny ischemiskt stroke mellan behandlingsgrupperna. En studie visade minskad risk för asymtomatisk DVT jämfört med placebo (OR 0,11; 0,02 till 0,46) [36]. En annan studie visade ökad risk för allvarlig extrakraniell blödning jämfört med placebo (3,31; 1,20 till 9,15) [4].

I en Cochranerapport har danaparoid jämförts med UFH vid stroke i fyra studier omfattande 493 personer [14,17,22,34,37]. Patienterna undersöktes systematiskt med avseende på asymtomatisk DVT med FUT och där så var möjligt även med flebografi. Av de som fick danaparoid drabbades 13,3 procent av asymtomatisk DVT mot 22,1 procent av de som fick UFH (OR 0,52; 0,31 till 0,86). Den absoluta riskreduktionen var 8,8 procent och NNT 11. Ingen av de fyra studierna sökte systematiskt efter lungembolier, dvs lungskintigrafi gjordes inte på alla och inte heller obducerades samtliga avlidna. I danaparoidgruppen drabbades 0,5 procent av lungemboli mot 0,9 procent i UFH-gruppen (OR 0,61; 0,19 till 1,94).

Hemorragisk omvandling av infarkten, som söktes systematiskt med DT eller MR före och efter behandling, kunde påvisas hos 4,2 procent av danaparoidbehandlade mot 3,8 procent av UFH-behandlade (OR 1,12; 0,43 till 2,94). Symtomatisk hjärnblödning drabbade 1,5 procent i danaparoidgruppen mot 0,7 procent i UFH gruppen 2,02 (0,77–5,29). Risken för allvarlig extrakraniell blödning ökade från 0,4 procent hos UFH till 1,7 procent av danaparoidbehandlade (OR 4,65; 1,35 till 16,0). Dödligheten var jämförbar mellan grupperna.

Studier som publicerats efter Cochraneöversikterna

Efter Cochranerapportens uppdatering har ytterligare två studier publicerats. I en studie omfattande 449 patienter med förmaksflimmer och nylig stroke jämförde hög dos (200 IE/kg) LMWH med ASA [10]. Dödligheten under behandlingstiden och vid tre månaders uppföljning

skilde sig inte åt mellan behandlingsgrupperna (9,4 respektive 7,1 procent). Risken för symtomatisk DVT var icke-signifikant lägre med LMWH (0,4 procent) jämfört med ASA (2,2 procent) (OR 0,20; 0,02 till 1,70). Symtomatisk och asymtomatisk hjärnblödning var jämförbar i de båda behandlingsgrupperna. Risken för extrakraniell blödning var högre med LMWH (5,8 procent) jämfört med ASA (1,8 procent) (OR 3,40; 1,09 till 10,6). Risken för ett nytt ischemiskt stroke var lika i båda grupperna.

Den andra studien omfattade 1 484 patienter med stroke och jämförde LMWH i hög och medelhög dos med ASA [8]. Risken för symtomatisk DVT var mindre med hög dos (175 IE/kg) LMWH (0 procent) jämfört med ASA (1,8 procent) ($p < 0,01$), medan gruppen med medelhög dos (100 IE/kg) LMWH (0,6 procent) inte skilde sig från ASA-gruppen. Risken för lungemboli var jämförbar i alla behandlingsgrupper, 0,4 procent med hög dos LMWH, 0,8 procent med medelhög dos och 0,8 procent med ASA.

Symtomatiska hjärnblödningar var vanligare med hög dos LMWH (1,4 procent) än med med ASA (0,2 procent) (OR 7,15; 1,1 till 163). Risken för symtomatisk hjärnblödning med medelhög dos LMWH (0,6 procent) skilde sig inte från ASA (OR 2,92; 0,30–28). Risken för att dö under sex månaders uppföljning var drygt 14 procent i alla tre grupperna. Risken för nytt ischemiskt stroke var jämförbar i alla tre grupperna.

Prevention av VTE med hemodilution vid stroke

I en Cochranerapport studerades effekten av hemodilution jämfört med placebo eller ingen behandling i 16 RCT vid akut ischemiskt stroke [7]. I 11 av dessa RCT, omfattande 2 660 personer, redovisades dödligheten efter 3–6 månaders uppföljning utan att man fann någon skillnad mellan grupperna (OR 1,02; 0,85 till 1,23). Det fanns en trend till färre symtomatiska VTE i hemodilutionsgruppen efter 3–6 månaders uppföljning (OR 0,59; 0,33 till 1,06) och i en mindre studie var denna skillnad signifikant (OR 0,14; 0,03 till 0,63) [19].

Prevention av VTE med trombocythämmare vid stroke

I en Cochranerapport studerades effekten av trombocythämmare jämfört med placebo eller ingen behandling i åtta RCT, omfattande över 40 000 personer, vid akut ischemiskt stroke [21]. Av de inkluderade personerna deltog 99 procent i studier där den aktiva behandlingen var acetylsalicylsyra (160–320 mg). Dödligheten var signifikant lägre i ASA-gruppen både vid behandlingstidens slut (OR=0,92; 0,85 till 1,00) och vid uppföljningstidens slut (OR 0,92; 0,87 till 0,98, NNT=125). Risken för symtomatisk lungemboli var lägre med ASA (OR 0,71; 0,53 till 0,97, NNT=1 000). Personerna som fick ASA hade högre risk för symtomatisk intrakraniell blödning (NNH=526), och allvarlig extrakraniell blödning (NNH=256).

I de övriga fem studierna (omfattande 475 personer) där den aktiva behandlingen bestod av annan trombocythämmare än enbart ASA visar rapporten att dödligheten var lägre med ticlopidin än med placebo eller ingen behandling. Detta resultat bygger på en metaanalys av tre små studier (omfattande 112 personer) och skillnaden var inte signifikant vid behandlingstidens slut utan endast vid uppföljningstidens slut. För övriga trombocythämmare fanns ingen effekt på dödligheten. Risken för lungemboli, intrakraniell eller allvarlig extrakraniell blödning skilde sig inte åt oavsett om behandlingen var aktiv eller inte. I metaanalysen av de två RCT, där man sökte systematiskt (med FUT) efter asymtomatisk DVT påvisades detta hos ungefär var fjärde person både i gruppen med placebo och aktiv behandling. I den studien där den aktiva behandlingen var ASA i kombination med dipyridamol drabbades 15 procent av DVT mot 35 procent i placebogrupper (OR 0,35; 0,13 till 0,95) [31]. I den andra studien drabbades 37 procent av de ticlopidinbehandlade av DVT jämfört med 19 procent i placebogrupper, men denna skillnad var inte signifikant (OR 2,37; 0,72 till 7,73) [35].

Sammanfattning

Heparin eller heparinoider minskar inte dödligheten hos patienter med stroke. Risken för lungemboli minskar med hög dos av UFH eller LMWH och risken för symtomatisk DVT är lägre med LMWH i hög dos. Heparin eller heparinoider minskar risken för asymtomatisk DVT.

Dessa positiva effekter måste ställas i relation till den ökade risken för allvarlig blödning, framför allt intrakraniell blödning. LMWH i låg dos minskar inte risken för lungemboli, symtomatisk eller asymtomatisk DVT, men ökar inte heller risken för allvarlig blödning.

ASA minskar dödligheten och risken för symtomatisk lungemboli, men ökar risken för symtomatisk intrakraniell och allvarlig extrakraniell blödning.

Tabell 1 Cochranerapporten. Profylax med antikoagulantia vid akut ischemiskt stroke.

Författare, år	Design	Population	Intervention
Gubitz 2002 [20]	Systematisk översikt Cochrane 21 RCT omfattande 23 427 personer	Akut ischemiskt stroke 28–92 år, flesta över 70 år, något fler män än kvinnor	<p>I UFH (8 RCT, 20 048 personer) eller LMWH (6 RCT, 1 968 personer) eller heparinoid (3 RCT, 1 413 personer) eller AVK (2 RCT, 81 personer) eller trombinhämmare (2 RCT, 294 personer)</p> <p>K Placebo eller ingen behandling</p> <p>Behandlingstid 1–2 v (17 RCT) och 1 mån (4 RCT) Uppföljning 2 v (4 RCT), 2 v–1mån (9 RCT) >1 mån (8 RCT)</p>

Effekt­mått/ Diagnos­metod	Resultat (95% KI)	Kommentarer
a) dödlighet under behandling	a) I 963/11 270 (8,5%) K 962/11 086 (8,7%)	Diagnostisk metod för lungemboli inte specificerad
b) dödlighet vid slutet av uppföljningstiden	OR 0,99 (0,90; 1,09)	
c) symtomatisk lungemboli under behandling	b) I 2 445/11 418 (21%) K 2 274/11 032 (21%)	
d) asymtomatisk DVT under behandling	OR 1,05 (0,98; 1,12)	
e) symtomatisk intrakraniell blödning under behandling	c) I 69/11 408 (0,6%) K 102/11 018 (0,9%)	
f) allvarlig extrakraniell blödning under behandling	OR 0,61 (0,45; 0,83)	
g) någon typ av stroke eller intrakraniell blödning vid slutet av uppföljningstiden	d) I 69/456 (15%) K 204/460 (44%) OR 0,21 (0,15; 0,29)	
	e) I 163/11 596 (1,3%) K 54/11 198 (0,5%) OR 2,52 (1,92; 3,0)	
	f) I 143/11 122 (1,3%) K 42/10 927 (0,4%) OR 2,99 (2,24; 3,99)	
	g) I 428/10 866 (3,9%) K 435/10 739 (4,1%) OR 0,97 (0,85; 1,11)	

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 1 fortsättning

Författare, år	Design	Population	Intervention
Gubitz 2002 [20]	Systematisk översikt Cochrane (6 RCT, 19 778 personer)	Akut ischemiskt stroke	I UFH 5 000 IE x 3 (5 RCT), Duke 1983, [15] McCarthy 1986, [28] McCarthy 1977 [27], Pambianco 1995 [30], Pince 1981 [31] 12 500 IE x 2 (IST) 5 000 IE x 2 (IST) K Placebo eller ingen behandling Behandlingstid 1–4 v

Effektmått/ Diagnosmetod	Resultat (95% KI)	Kommentarer
a) dödlighet under behandling	a) I 889/9 872 (9,0%) K 916/9 871 (9,3%)	Diagnostisk metod för lungemboli inte specificerad
b) dödlighet vid slutet av uppföljningstiden	OR 0,97 (0,88; 1,07)	
c) symtomatisk lungemboli under behandling	b) I 2 196/9 861 (22%) K 2 129/9 879 (22%)	
d) asymtomatisk DVT under behandling	OR 1,04 (0,98; 1,12)	
e) symtomatisk intrakraniell blödning under behandling	c) I 56/9 820 (0,6%) K 82/9 825 (0,8%)	
f) allvarlig extrakraniell blödning under behandling	OR 0,69 (0,49; 0,96)	
g) någon typ av stroke eller intrakraniell blödning vid slutet av uppföljnings- tiden	d) I 44/299 (15%) K 149/310 (48%)	
	OR 0,16 (0,11; 0,24)	
	e) I 120/9 816 (1,2%) K 41/9 815 (0,4%)	
	OR 2,69 (1,97;3,67)	
	f) I 129/9 856 (1,3%) K 37/9 855 (0,4%)	
	OR 3,06 (2,25; 4,15)	
	g) I 396/9 781 (4,0%) K 411/9 785 (4,2%)	
	OR 0,96 (0,84; 1,11)	

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 1 fortsättning

Författare, år	Design	Population	Intervention
Gubitz 2002 [20]	Systematisk översikt Cochrane 6 RCT omfattande 1 321 personer	Akut ischemiskt stroke	I LMWH: dalteparin (2 RCT) 5 000 IE, 3 500–5 500 IE nadroparin (2 RCT) 8 200 IE, 86 IE/kg x 1 eller 2 tinzaparin 1 RCT) 3 500 IE CY 222 minolteparin (1 RCT) 15 000 IE K Placebo eller ingen behandling Behandlingstid 10–14 d

Effektmått/ Diagnosmetod	Resultat (95% KI)	Kommentarer
a) dödlighet under behandling	a) I 33/324 (10%)	Diagnostisk metod för lungemboli inte specificerad
b) dödlighet vid slutet av uppföljningstiden	K 16/231 (6,9%) OR 1,60 (0,87; 2,95)	
c) symtomatisk lungemboli under behandling	b) I 178/723 (25%)	
d) asymtomatisk DVT under behandling	K 88/355 (25%) OR 0,99 (0,73; 1,33)	
e) symtomatisk intrakraniell blödning under behandling	c) I 12/840 (1,4%)	
f) allvarlig extrakraniell blödning under behandling	K 19/481 (4,0%) OR 0,33 (0,16; 0,71)	
g) någon typ av stroke eller intrakraniell blödning vid slutet av uppföljningstiden	d) I 23/107 (21%) K 48/125 (38%) OR 0,41 (0,23; 0,73)	
	e) I 28/825 (3,4%) K 9/466 (1,9%) OR 1,61 (0,80; 3,22)	
	f) I 1/304 (0,3%) K 1/201 (0,5%) OR 0,48 (0,03; 9,05)	
	g) I 6/227 (2,6%) K 7/135 (5,2%) OR 0,39 (0,12; 1,26)	

Tabell 2 Profylax med lågmolekylärt heparin vid akut ischemiskt stroke.
Studier publicerade efter Cochranerapporten.

Författare, år	Design	Pat.population	Intervention
Bath 2001 [8]	RCT, (DB) Multicenter (100) 10 länder 1997–2000	Akut ischemiskt stroke 18–90 år medelålder 74 år 46% kvinnor Exklusion: Medvetslös Mild stroke m m Vid de 33 centra med screeninglog inkluderades 574 av 7 946 patienter	I1 Tinzaparin 175 IE/kg x 1, Medeldos 20 000 IE plus placebo 10 d (487) I2 Tinzaparin 100 IE/kg x 1, Medeldos 11 430 IE plus placebo 10 d (508) K Placebo plus 300 mg ASA (491) Behandlingsstart inom 48 t från symtomdebut Kompressionsstrumpor till alla immobiliserade Antitrombotiskbehandling till alla efter 10 d

F = flebografi; O = obduktion; PA = pulmonalisangiografi; Sc = skintigrafi; US = ultraljud

Effektmått/ Diagnosmetod	Resultat (95% KI)	Kommentarer
a) dödlighet 10 d	a) I1 18 (3,7%)	Ingen skillnad i frekvensen av ny stroke eller i neurologisk försämring mellan de tre grupperna
b) dödlighet 6 mån	I2 28 (5,5%)	
c) symtomatisk LE (PA, Sc, O)	K 17 (3,5%)	
d) symtomatisk DVT (F, US)	OR 1,63 (0,88; 3,02)	
e) DVT+LE		
f) intrakraniell blödning DT hjärna efter 10 d	b) I1 71 (14,6%) I2 72 (14,2%)	
g) extrakraniell allvarlig blödning	K 73 (14,9%)	
Utvärdering 5 d efter avslutad behandling b–f 6 mån uppföljning	c) I1 2 (0,4%), I2 4 (0,8%) K 4 (0,8%)	
OR eller p redovisar jämförelse mellan I1 eller I2 och K	d) I1 0, p<0,01 I2 3 (0,6%) K 9 (1,8%) OR 0,32 (0,07; 1,14)	
	e) I1 2 (0,4%) OR 0,15 (0,03; 0,68) I2 6 (1,2%) OR 0,44 (0,17; 1,17) K 13 (2,6%)	
	f) I1 7 (1,4%) OR 7,15 (1,10; 163) I2 3 (0,6%) OR 2,91 (0,31; 77) K 1 (0,2%)	
	g) I1 4 (0,8%) I2 2 (0,4%) K 2 (0,4%)	

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 2 fortsättning

Författare, år	Design	Pat.population	Intervention
Berge 2000 [10]	RCT (DB) Multicenter (45) 1996–1998	Förmaksflimmer och symtomatiskt ischemiskt stroke senaste 30 t 7 570 screenade varav 2 059 med förmaksflimmer Exkluderade: AVK behandlade (676) Hjärnblödning (274) För lite neurologiska symtom (403) Annan allvarlig sjukdom (103)	I Dalteparin 100 IE/kg sc x 2 14 d (224) K ASA 160 mg (225) 14 d därefter vanligen AVK DT hjärna före randomisering och efter 7 d

F = flebografi; O = obduktion; PA = pulmonalisangiografi; Sc = skintigrafi; US = ultraljud

Tabell 3 Hemodilutionsbehandling vid akut ischemiskt stroke.

Författare, år	Design	Pat.population	Intervention
Asplund 2000 [7]	Systematisk översikt Cochrane 16 RCT varav 7 studerade VTE	Akut ischemiskt stroke	I Dextran 40 i 6 RCT, En RCT hydroxyetyl stärkelse och kristalldlösning K Placebo eller ingen behandling Uppföljning 28 d (3 RCT omfattande 515 personer) Uppföljning 3–6 mån (6 RCT omfattande 855 personer)

Effektmått/ Diagnosmetod	Resultat (95% KI)	Kommentarer
a) dödlighet	a) I 21 (9,4%)	K 1 LE och 4 DVT I 1 DVT (personligt meddelande)
b) symtomatisk VTE	K 16 (7,1%)	
c) asymtomatisk och symtomatisk intrakraniell blödning	OR 1,35 (0,69; 2,66)	
d) symtomatisk intrakraniell blödning	b) I 1 (0,4%) K 5 (2,2%) OR 0,20 (0,02; 1,7)	
e) extrakraniell blödning	c) I 26 (11,6%) K 32 (14,2%)	
f) nytt ischemiskt stroke	d) I 6 (2,7%) K 4 (1,8%)	
Uppföljningstid 14 d eller till utskrivning	e) I 13 (5,8%) K 4 (1,8%) OR 3,40 (1,09; 10,6)	
	f) I 19 (8,5%) K 17 (7,5%)	

Effektmått/ Diagnosmetod	Resultat	Kommentarer
a) dödlighet 3–6 mån (11 RCT omfattande 2 660 personer)	a) I 294/1 331 (22%) K 289/1 329 (22%) OR 1,02 (0,85; 1,23)	Diagnostisk metod för icke dödlig VTE inte specificerad
b) symtomatisk VTE (4 RCT) eller dödlig VTE (O i 3 RCT) efter 28 d	b) I 7 (2,7%) K 8 (3,1%) OR 0,86 (0,31; 2,43)	En mindre studie signifikant färre VTE efter 3–6 månader.
c) dito efter 3–6 mån	c) I 20 (4,7%) K 31 (7,2%) OR 0,59 (0,33; 1,06)	Blödningsskomplikationer inte studerat

Tabell 4 Prevention av VTE med trombocythämmare vid akut ischemisk stroke.

Författare, år	Design	Population	Intervention
Gubitx 2002 [21]	Systematisk översikt Cochrane 8 RCT omfattande 41 325 personer	Akut ischemiskt stroke de flesta äldre, ungefär lika många män som kvinnor	I ASA 160–320 mg (3 RCT, 40 397 personer) eller ASA (990 mg) + dipyridamol (300 mg) (1 RCT, 80 personer) eller ticlopidin (200–500 mg), (3 RCT, 112 personer) eller tromboxansynteshämmare (1 RCT, 283 personer) Aktiv behandling (20 444) K Placebo eller ingen behandling (20 428) Behandlingstid 1–4 v, i en studie upp till 3 mån Uppföljning 10 d–6 mån

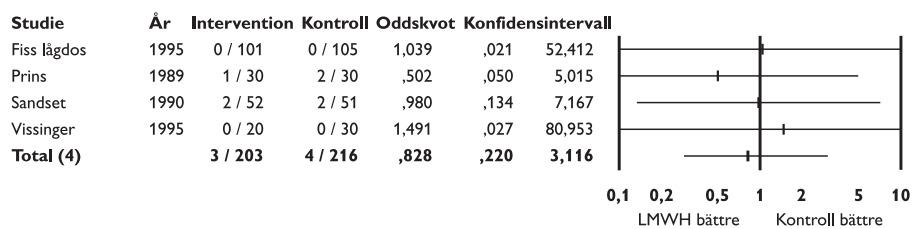
Effektmått/ Diagnosmått	Resultat	Kommentarer
a) dödlighet under behandling	a) I 1 239 (6,1%) K 1 336 (6,5%)	Diagnostisk metod för lungemboli inte specificerad
b) dödlighet vid slutet av uppföljningstiden	OR 0,92 (0,85; 1,00)	
c) symtomatisk lungemboli under behandling	b) I 2 454 (12,0%) K 2 621 (12,8%)	
d) asymtomatisk DVT under behandling	OR 0,92 (0,87; 0,98)	
e) symtomatisk intrakraniell blödning under behandling	c) I 71 (0,35%) K 100 (0,49%)	
f) allvarlig extrakraniell blödning under behandling	OR 0,71 (0,53; 0,96)	
g) någon typ av stroke eller intrakraniell blödning vid slutet av behandlingstiden	d) I 16/67 (24%) K 19/66 (29%) OR 0,78 (0,36; 1,67)	
	e) I 210 (1,03%) K 171 (0,84%) OR 1,23 (1,00; 1,50)	
	f) I 196 (0,96%) K 116 (0,57%) OR 1,68 (1,34; 2,09)	
	g) I 706 (3,5%) K 807 (4,0%) OR 0,87 (0,78; 0,96)	

Tabellen fortsätter på nästa sida.

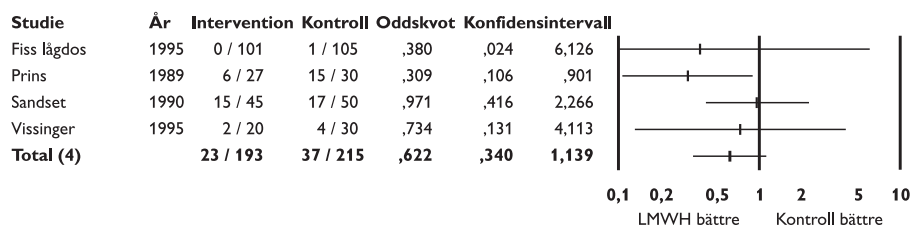
Tabell 4 fortsättning

Författare, år	Design	Population	Intervention
Gubitz 2002 [21]	Systematisk översikt Cochrane (3 RCT, 40 397 personer)	Akut ischemiskt stroke	I ASA 160–320 mg: CAST 1997 [2] (20 655), IST 1997 [3] (19 433) MAST-I [1] (309) varav aktiv behandling (20 207) K Placebo eller ingen behandling (20 190) Behandlingstid 10 d–4 v

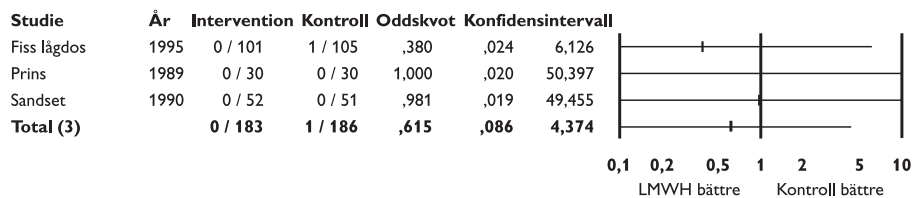
Effektmått/ Diagnosmått	Resultat	Kommentarer
a) dödlighet under behandling	a) I 1 231 (6,1%) K 1 327 (6,6%) OR 0,92 (0,85; 1,00)	Diagnostisk metod för lungemboli inte specificerad
b) dödlighet vid slutet av uppföljningstiden		Övriga studier med trombocythämmare:
c) symtomatisk lungemboli under behandling	b) I 2 446 (12,1%) K 2 611 (12,9%) OR 0,92 (0,87; 0,98)	1. ASA+dipyridamol: Pince 1981 [31] (80)
d) asymtomatisk DVT under behandling	c) I 70 (0,34%) K 98 (0,49%) OR 0,71 (0,53; 0,97)	2. Ticlopidin: Ciufetti 1990 [12] (30) Turpie1983 [34] (53) Utsumi 1984 [37] (29)
e) symtomatisk intrakraniell blödning under behandling	d) ej studerat	3. Tromboxansynteshämmare: Ohtomo 1991 [28] (283)
f) allvarlig extrakraniell blödning under behandling	e) I 205 (1,0%) K 168 (0,8%) OR 1,22 (1,00; 1,50)	b) Ticlopidin: I 0/57, K 4/55 OR 0,12 (0,02; 0,88)
g) någon typ av stroke eller intrakraniell blödning vid slutet av uppföljningstiden	f) I 196 (0,97%) K 115 (0,57%) OR 1,69 (1,35; 2,11)	d) asymtomatisk DVT ASA+dipyridamol: I 6/40 (15%), K 14/40 (35%) OR 0,35 (0,13; 0,95)
	g) I 701 (3,5%) K 804 (4,0%) OR 0,87 (0,78; 0,96)	Övriga effektmått inga skillnader oavsett behandling



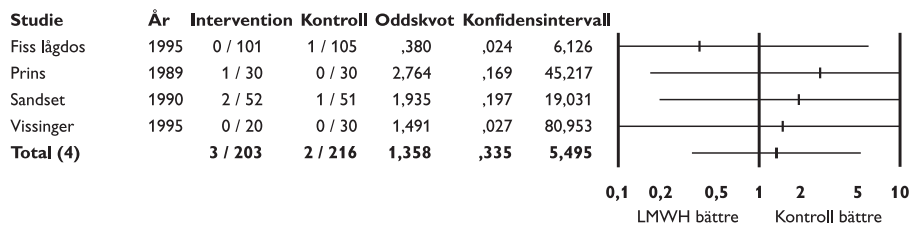
Figur 1 Lungemboli vid profylax med lågdos LMWH vid stroke.



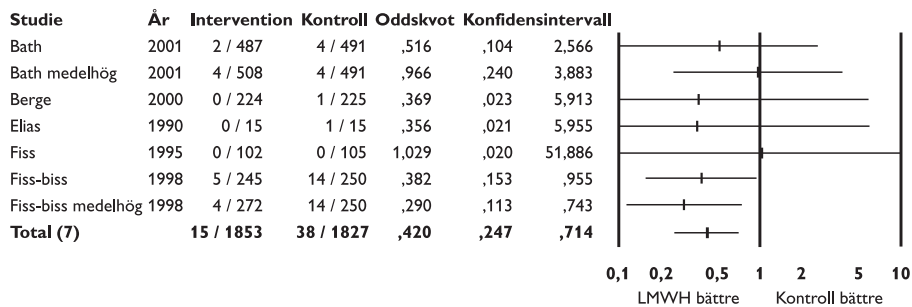
Figur 2 Djup ventrombos vid profylax med lågdos LMWH vid stroke.



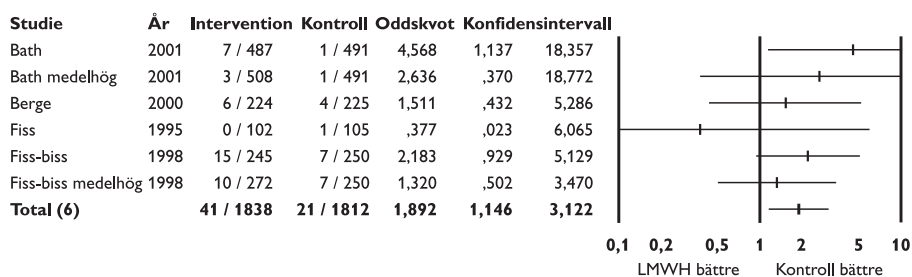
Figur 3 Annan allvarlig blödning vid profylax med lågdos LMWH vid stroke.



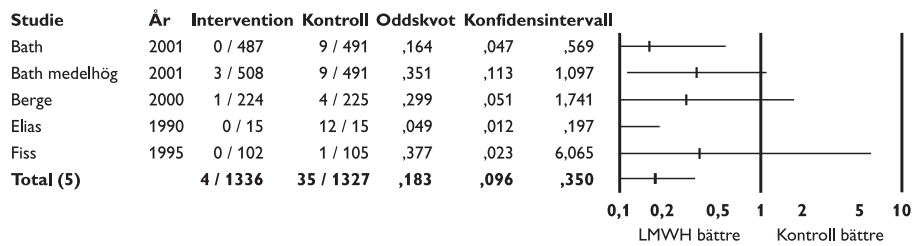
Figur 4 Hjärnblödning vid profylax med lågdos LMWH vid stroke.



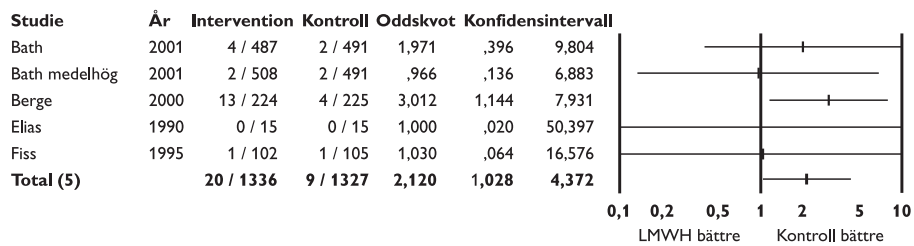
Figur 5 Lungemboli vid profylax med högdos LMWH vid stroke.



Figur 6 Hjärnblödning vid profylax med högdos LMWH vid stroke.



Figur 7 Djup ventrombos vid profylax med högdos LMWH vid stroke.



Figur 8 Annan allvarlig blödning vid profylax med högdos LMWH vid stroke.

Referenser

1. Riks-Stroke, det nationella kvalitetsregistret för strokevård i Sverige, <http://www.riks-stroke.org/1024xHem/allma.html>.
2. Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke. Multicentre Acute Stroke Trial – Italy (MAST-I) Group. *Lancet* 1995;346:1509-14.
3. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. *Lancet* 1997;349:1641-9.
4. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group. *Lancet* 1997;349:1569-81.
5. Low molecular weight heparinoid, ORG 10172 (danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. The Publications Committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. *JAMA* 1998;279:1265-72.
6. Adams HP, Jr., Brott TG, Crowell RM, et al. Guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1994;25:1901-14.
7. Asplund K, Israelsson K, Schampi I. Haemodilution for acute ischaemic stroke (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, issue 1, 2002. Oxford: Update Software. 2000.
8. Bath PM, Lindstrom E, Boysen G, et al. Tinzaparin in acute ischaemic stroke (TAIST): a randomised aspirin-controlled trial. *Lancet* 2001;358:702-10.
9. Becker RC, Ansell J. Antithrombotic therapy. An abbreviated reference for clinicians. *Arch Intern Med* 1995;155:149-61.
10. Berge E, Abdelnoor M, Nakstad PH, Sandset PM. Low molecular-weight heparin versus aspirin in patients with acute ischaemic stroke and atrial fibrillation: a double-blind randomised study. HAEST Study Group. Heparin in Acute Embolic Stroke Trial. *Lancet* 2000;355:1205-10.
11. Brass L, Lichtman JH, Ceresse J, Krumholz H. Management of stroke among academic medical centers. For the University Health Consortium (UHC) Ischaemic Stroke Benchmarking Projekt (ISBP). *Stroke* 1998;29:312.
12. Cazzato G, Zorzon M, Mase G, et al. [Mesoglycan in acute focal cerebral ischemia]. *Riv Neurol* 1989;59:121-6.
13. Ciuffetti G, Aisa G, Mercuri M, et al. Effects of ticlopidine on the neurologic outcome and the hemorheologic pattern in the postacute phase of ischemic stroke: a pilot study. *Angiology* 1990;41:505-11.

14. Counsell C, Sandercock P. Low-molecular-weight heparins or heparinoids versus standard unfractionated heparin for acute ischaemic stroke (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, issue 1, 2002. Oxford: Update Software. 2001.
15. Duke RJ, Turpie AG, Bloch RF, Trebilcock RG. Clinical trial of low-dose subcutaneous heparin for the prevention of stroke progression: natural history of acute partial stroke and stroke-in-evaluation. In: Reivich M, Hurtig HI, editors. Cerebrovascular disease. New York: Raven Press; 1983. p. 399-405.
16. Duke RJ, Bloch RF, Turpie AG, et al. Intravenous heparin for the prevention of stroke progression in acute partial stable stroke. *Ann Intern Med* 1986;105:825-8.
17. Dumas R, Woitinas F, Kutnowski M, et al. A multicentre, double-blind, randomized study to compare the safety and efficacy of once-daily ORG 10172 and twice-daily low-dose heparin in preventing deep-vein thrombosis in patients with acute ischaemic stroke. *Age Ageing* 1994;23: 512-6.
18. Elias A, Milandre L, Lagrange G, et al. [Prevention of deep venous thrombosis of the leg by a very low molecular weight heparin fraction (CY 222) in patients with hemiplegia following cerebral infarction: a randomized pilot study (30 patients)]. *Rev Med Interne* 1990;11:95-8.
19. Frei A, Cottier C, Wunderlich P, Ludin E. Glycerol and dextran combined in the therapy of acute stroke. A placebo-controlled, double-blind trial with a planned interim analysis. *Stroke* 1987;18: 373-9.
20. Gubitz G, Counsell C, Sandercock P, Signorini D. Anticoagulants for acute ischaemic stroke (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, issue 1, 2002. Oxford: Update Software.
21. Gubitz G, Sandercock P, Counsell C. Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, issue 1, 2002. Oxford: Update Software.
22. Hagelucken C, Egberts J. A multicentre, assessor-blind, randomised pilot study of three different doses of Org 10172 (375, 750 and 1250U), administered subcutaneously once daily, compared with low dose heparin, administered subcutaneously twice daily, in the prophylaxis of deep. Oss, The Neth;Oraganon In-1992.
23. Hommel M. Fraxiparine in Ischaemic Stroke Study (FISS bis) (abstract). For the FISS-bis Investigators Group. *Cerebrovasc Dis* 1998;8:19.
24. Kay R, Wong KS, Yu YL, et al. Low-molecular-weight heparin for the treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1588-93.
25. Lindley RI, Amayo EO, Marshall J, et al. Acute stroke treatment in UK hospitals: the Stroke Association survey of consultant opinion. *J R Coll Physicians Lond* 1995;29:479-84.
26. Marsh EE, 3rd, Adams HP, Jr., Biller J, et al. Use of antithrombotic drugs in the treatment of acute ischemic stroke: a survey of neurologists in practice in the United States. *Neurology* 1989;39:1631-4.

27. McCarthy ST, Turner JJ, Robertson D, et al. Low-dose heparin as a prophylaxis against deep-vein thrombosis after acute stroke. *Lancet* 1977;2:800-1.
28. McCarthy ST, Turner J. Low-dose subcutaneous heparin in the prevention of deep-vein thrombosis and pulmonary emboli following acute stroke. *Age Ageing* 1986;15:84-8.
29. Ohtomo E, Kutsuzawa T, Kogure K, et al. Clinical usefulness of OKY-046 on the acute stage of cerebral thrombosis – double blind trial in comparison with placebo. *Rinsho Iyaku (Journal of Clinical Therapeutics and Medicine)* 1991;7:353-88.
30. Pambianco G, Orchard T, Landau P. Deep vein thrombosis: prevention in stroke patients during rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil* 1995;76:324-30.
31. Pince J. *Thromboses veineuses des membres inferieurs et embolies pulmonaires au cours des accidents vasculaires cerebraux. A propos d'un essai comparatif de traitement preventif* (These pour la doctorat detat en medecine. Toulouse: Universite Paul Sabatier 1981.
32. Prins MH, Gelsema R, Sing AK, et al. Prophylaxis of deep venous thrombosis with a low-molecular-weight heparin (Kabi 2165/Fragmin) in stroke patients. *Haemostasis* 1989;19:245-50.
33. Sandset PM, Dahl T, Stiris M, et al. A double-blind and randomized placebo-controlled trial of low molecular weight heparin once daily to prevent deep-vein thrombosis in acute ischemic stroke. *Semin Thromb Hemost* 1990;16 Suppl:25-33.
34. Stiekema JCJ, Egberts JFM, Voerman J. An open, randomised, pilot multi-centre study of Org 10172 versus heparin administered for the purpose of deep vein thrombosis prophylaxis in patients with a non-haemorrhagic stroke of recent onset. Oss, The Neth;Oraganon In- 1988.
35. Turpie AG, Dobkin B, McKenna R. A trial of ticlopidine, an antiplatelet agent, for acute cerebral infarction. Guildford: Sanofi Winthrop (Sanofi internal report 1983.001.6.188), 1983.
36. Turpie AG, Levine MN, Hirsh J, et al. Double-blind randomised trial of Org 10172 low-molecular-weight heparinoid in prevention of deep-vein thrombosis in thrombotic stroke. *Lancet* 1987;1:523-6.
37. Turpie AG, Gent M, Cote R, et al. A low-molecular-weight heparinoid compared with unfractionated heparin in the prevention of deep vein thrombosis in patients with acute ischemic stroke. A randomized, double-blind study. *Ann Intern Med* 1992;117:353-7.
38. Utsumi H. Evaluation of utility of ticlopidine, an antiplatelet agent, for acute cerebral infarction. Guildford: Sanofi Winthrop (Sanofi internal report 1984.001.6.128), 1984.
39. Vissinger H, Husted S. Trial of tinzaparin vs placebo ischaemic stroke. Unpublished work 1995. Results included in Cochrane review Gubitza 2001.