

4.2 Sekundärprofylax med vitamin K-antagonister efter djup ventrombos eller lungemboli

Slutsatser*

- Sekundärprofylax efter venös tromboembolism (VTE) minskar risken för recidiv (1).
- Tre till sex månaders behandling med lågmolekylärt heparin är likvärdigt med vitamin K-antagonist-(AVK)-behandling avseende risken att återinsjukna i VTE under behandlingstiden och inom ett år efter genomgången VTE (2).
- Sekundärprofylax med AVK insatt samtidigt med akutbehandlingen har samma effekt och säkerhet som en fördröjd insättning (1).
- Med intensifiering av den initiala doseringen AVK och daglig monitorering kan vårdtiden förkortas med bibehållen säkerhet och effekt (3).
- Sekundärprofylax med AVK inriktat på ett terapiintervall motsvarande INR 2,0–2,5 har samma effekt och är säkrare än mer intensiv behandling (3).
- En längre duration av sekundärprofylaxen, dvs högst sex månader, ger färre recidiv jämfört med kortare duration och är lika säkert för patienter med första insjuknandet i VTE (1).

* 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.

- Vid distal DVT med tillfällig riskfaktor ger sex veckors behandling lika god effekt som längre profylax (3).
- Underlaget är bristfälligt för att avgöra om abrupt utsättning av AVK är lika säkert som gradvis avslutning (4).
- Datorstödd ordination eller nomogram leder till kortare tid för uppnådd underhållsdos och stabilare underhållsbehandling (3).
- Självtestning och dosering utförd av patienter som utbildats för detta ger lika säker AVK-behandling som om det sköts av en specialiserad mottagning (2).
- Reversering av hyperterapeutisk nivå av AVK-behandling i avsaknad av blödning sker säkert och snabbare med vitamin K 1–2 mg oralt eller 0,5 mg intravenöst än om bara AVK-dos(er) hoppas över (3).
- Munsköljning med tranexamsyra vid tandextraktion tillåter bibehållen terapeutisk AVK-behandling och ger färre blödningar (2).
- Risken för allvarlig blödning under tre till sex månaders behandling är av samma storleksordning vid behandling med lågmolekylärt heparin och AVK (3).

Bakgrund

Den första vitamin K-antagonisten, dikumarol, introducerades i kliniken 1942 av tre oberoende grupper [5,10,44]. Några år senare kom warfarin – den i dag mest använda vitamin K-antagonisten i världen – ut på marknaden. Det dröjde dock fem decennier innan olika frågeställningar beträffande denna behandling underkastades prospektiva, randomiserade studier. Termen ”orala antikoagulantia” har hittills använts synonymt med vitamin K-antagonister (AVK). Detta måste nu undvikas eftersom en rad koagulationshämmande substanser som kan administreras peroralt är under utveckling, inklusive långt framskridna kliniska prövningar.

Effekten av AVK kommer först efter 4–5 dygn, varför dessa medel inte används för akutbehandling vid djup ventrombos eller lungemboli, där heparinerna utgör standard. Däremot utnyttjas de för sekundärprofylax, framför allt pga möjlighet att administrera medicinen peroralt, vilket hittills inte varit möjligt för andra koagulationshämmare (verkningsmekanismen beskrivs i Kapitel 1.5).

AVK utgörs av två grupper av substanser, kumarinderivat och indanedioner. I Sverige har bara läkemedel från den förstnämnda gruppen varit registrerade och sedan slutet av 1990-talet finns endast ett medel – warfarin (Waran[®]) registrerat. Vid intolerans finns möjlighet att erhålla licens för ofärgade Waran[®]-tabletter, eller för några kumarinderivat som används i andra europeiska länder.

Metod

Gruppens generella sökstrategi kombinerades med ”hemorrhage” och ”warfarin”. Utfallet blev 555 artiklar, som tillsammans med ytterligare artiklar funna via referenslistor eller översiktsartiklar primärgranskades. Alla randomiserade studier med AVK inom de olika aspekter på behandling, monitorering, åtgärder vid blödningskomplikationer eller vid samtidigt behov av kirurgi, som kan vara av kliniskt intresse, har redovisats. Beträffande frågeställningen om lämplig personalgrupp för styrning av behandling med AVK, inklusive kontroll utförd av patienten själv, identifierades ytterst få randomiserade studier och därför har även en större kohortstudie tagits med, liksom randomiserade studier med AVK vid arteriell indikation.

Resultat

Behovet av sekundärprofylax

Nödvändigheten av att ge sekundärprofylax har ifrågasatts, framför allt av danska forskare, som i två randomiserade studier inte lyckats påvisa någon skillnad mellan AVK (warfarin respektive phenprocoumon) och placebo eller fenylbutazon när det gäller att förhindra recidiv i venös tromboembolism (Tabell 1). Den placebokontrollerade studien avbröts

dock i förtid med endast 23 patienter inkluderade pga alltför långsam rekrytering beroende på lågt intresse från patienterna [59]. Även heparin jämfördes mot placebo i denna studie, som innebar att 12 patienter, varav 10 med proximal trombos, lämnades helt utan aktiv behandling. Fem av dessa fick recidiv, vilket liknar bilden från den första randomiserade studien med heparin [8]. Att även fem av tio i den aktiva gruppen fick recidiv under en något längre uppföljningstid kan bero på otillräcklig intensitet av warfarinbehandlingen, för vilket författaren inte presenterar några data.

I den andra danska studien jämfördes phenprocoumon med fenylbutazon på 87 patienter [55]. Man fann under de tre månader behandlingen pågick inte någon skillnad i kliniska recidiv av lungemboli eller djup ventrombos eller i progress/regress av lungförändringar enligt skintigrafi. Detta skulle kunna tolkas antingen som att fenylbutazon är effektivt eller att studien inte var dimensionerad för att visa likhet mellan grupperna och att en verklig skillnad missats (typ II-fel). Mest sannolikt är emellertid att man haft en otillräcklig behandling i båda grupperna med en progress/recidivfrekvens på 41–46 procent under tre månader!

Ingen av studierna innehöll en beräkning i förväg av nödvändig samplestorlek. Ändå har den tredje undersökningen visat en klar skillnad i risken för kliniska recidiv mellan enbart initial heparinbehandling och heparin följt av tre månader med warfarin för patienter med distal djup ventrombos följda under ett års tid [43]. De problem som kan finnas med denna studie är att den var liten (52 patienter) och att den objektiva verifieringen av recidiv möjligen inte var blindad. Studiens resultat stöds av en äldre dansk dubbelblind studie av liknande design som den först nämnda ovan [59], och som bara publicerats i form av abstrakt och följaktligen med begränsad information för bedömning av studiens kvalitet [71]. Den sistnämnda var dock dubbelblind och visade signifikant fler recidiv och dödsfall i frånvaro av behandling. Bevisvärdet för de två förstnämnda studierna är lågt och för de två sist beskrivna medelhögt.

Stöd för behovet av sekundär profylax utöver dessa två studier kan även hämtas från studier som var designade för att besvara andra frågor, se

nedan under ”Optimal duration av sekundärprofylax”, där det finns resultat som talar för att alltför kort sekundärprofylax medför högre risk för recidiv. Detta inkluderar två systematiska översikter, varav en med högt bevisvärde.

Initiering av AVK-behandling

I allmänhet inleds behandlingen av venös tromboembolism med injektioner av någon form av heparin under 5–7 dygn och i speciella fall med kontinuerlig infusion av ofraktionerat heparin. Ungefär samtidigt påbörjas behandlingen med en vitamin K-antagonist, som ger full koagulationshämmande effekt efter cirka fem dagar, varvid heparinbehandling kan avslutas. Doseringen av AVK är högst individuell och varierar även under behandlingens gång. Det är därför nödvändigt att mäta koagulationshämningen och justera dosen, vilket under första veckan sker var eller varannan dag och när stabil effekt erhållits varje till var fjärde vecka. Analysen som används heter internationellt protrombintid (PT) men i Sverige används termen protrombinkomplex (PK) i stället (se Kapitel 1.5).

Det råder i praktiken stora problem med följsamheten till rekommendationer om optimal igångsättning av AVK-behandlingen. Retrospektiva analyser av material från London och Tasmanien visar att 33 respektive 60 procent av APTT-resultaten var subterapeutiska, att heparinbehandling avslutades utan att terapeutiskt INR uppnåtts hos 37 respektive 71 procent, samt att patienterna skrevs ut med subterapeutiskt INR i 28 respektive 24 procent [15,81]. Den generella rekommendationen att heparin (ofraktionerat eller lågmolekylärt) kan sättas ut när INR varit terapeutiskt (dvs mellan 2,0 och 3,0) två dagar i rad och efter minst fem dagar totalt har egentligen inte underkastats kliniska studier utan vilar på djurexperiment, farmakodynamisk teori och kännedom om koagulationsfaktorernas kinetik.

Medan det i Europa sedan mitten av 1960-talet varit rutin att starta behandling med heparin och vitamin K-antagonister samtidigt har detta ifrågasatts i andra delar av världen. Fyra randomiserade studier där omedelbar och fördröjd insättning av vitamin K-antagonister jämförts

har visat att det inte föreligger någon skillnad i risk för blödning eller recidiv av venös tromboembolism (Tabell 2) [25,37,45,52]. Däremot leder fördröjd insättning av vitamin K-antagonister till att heparinbehandlingen måste förlängas i motsvarande grad. Detta medför i sin tur en något ökad risk för utveckling av heparininducerad trombocytopeni och naturligtvis längre vårdtid, åtminstone om man använder ofraktionerat heparin [52] (Kapitel 5.5).

En studie var dubbelblind, med adekvat storleksberäkning och kan tillskrivas högt bevisvärde [25]. En saknade storleksberäkning men var dubbelblind och kan anses ha medelhögt bevisvärde [37] liksom en studie med det omvända förhållandet [45]. En studie inkluderade även patienter med trombos i vänster kammare samt saknade storleksberäkning och har lågt bevisvärde [52]. Slutsatsen av dessa studier är att man inte ser skillnader i kliniska effektmått mellan regimerna. Därför finns det inte anledning att fördröja insättningen av vitamin K-antagonister, såvida inte kontraindikation eller speciella förhållanden föreligger, såsom mycket stor blödningsrisk eller samtidig insättning av annan nödvändig medicin som interagerar kraftigt med warfarin. Eftersom resultaten från studierna är helt homogena och det sammanlagda patientantalet är cirka 900, skulle en metaanalys ge rimlig statistisk styrka för ekvivalensbedömning.

Initial dosering av vitamin K-antagonister

I början av denna behandlingsera gavs ”laddningsdoser” av warfarin på 1 mg/kg i hopp om att uppnå snabb effekt men det visade sig gå lika fort med 15 mg [56]. Nyligen har det hävdats att man inte alls ska använda högre initialdos utan börja med en beräknad underhållsdos direkt.

Tre randomiserade studier har direkt jämfört olika startdoser (Tabell 3) och ytterligare ett antal studier har jämfört hur andra omständigheter kan påverka den initiala inställningen [18,29,73]. Den första studien består av två delstudier, förorsakat av byte av PK-reagens för monitorering av warfarinbehandlingen, och samtidigt lades ytterligare diagnostik och analyser till i den andra delen [73]. Delstudiernas behandlings-

rutiner var dock identiska, varför kliniska effektmått kan läggas ihop. Studien hade enkelblind design och blindad utvärdering av recidivdiagnostiken men saknade beräkning av samplestorlek och kan anses ha medelhögt bevisvärde. De följande studierna, som härrör från en och samma forskargrupp och har likartad uppläggning, har egentligen inte utvärderat kliniska effektmått utan använt sig av surrogatmått [18,29]. Ett sådant surrogatmått var INR-värde $>3,0$. Den kliniska betydelsen av denna markör, i synnerhet om den bara föreligger under något dygn, är okänd. Bevisvärdet i dessa studier är därför lågt.

Sammantaget finns inte starkt stöd för vare sig låg eller något högre startdos. En del patienter, uppskattningsvis 10 procent, reagerar mycket långsamt på vitamin K-antagonister och kräver hög underhållsdos. För just dessa patienter innebär en något intensivare initial dosering en förkortning av inställningsperioden. Detta har mindre betydelse om patienten behandlas polikliniskt med lågmolekylärt heparin, varvid vårdtiden på sjukhus under alla omständigheter blir minimal. Ur ekonomisk synpunkt innebär inledning med beräknad underhållsdos något glesare PK-kontroller under den första veckan, men det är inte visat att totala antalet PK-kontroller reduceras. Dessutom innebär den något längre inställningstiden, jämfört med en högre startdos högre kostnad för fler injektioner med lågmolekylärt heparin. Användning av nomogram för en viss standardisering av inställningen förefaller vara av nytta, i synnerhet om mindre erfaren personal deltar i de dagliga besluten om dosering (se nedan).

Underhållsdosens intensitet

Endast en randomiserad studie har undersökt den optimala intensiteten för sekundärprofylax efter venös tromboembolism [35] (Tabell 4). Studien som saknade blindning och beräkning av samplestorlek får anses ha medelhögt bevisvärde. Den initierades efter att en tidigare studie gjord av samma grupp visade på en hög blödningsrisk med warfarin jämfört med anpassad dos av heparin som långtidsbehandling [34]. Dessutom förelåg väl grundade misstankar om att man i Nordamerika behandlade intensivare än vad laboratorietestet visade. Detta har visat sig

bero på att man använde tromboplastinreagenser med för låg känslighet. Efter denna studie har flertalet nordamerikanska centra anpassat intensiteten till europeisk nivå. Införandet av ett internationellt referenssystem (INR) för PK-analyserna har bidragit till en likformighet i behandlingen.

En analys av randomiserade studier på patienter med venös tromboembolism med klart angivet målområde för behandlingsintensiteten, och där långtidsuppföljning beträffande blödningar gjorts, visar tydligt hur risken minskar med sjunkande målområde för INR (Figur 1) [77]. Jämförbarheten mellan olika studier försvåras dock av att man använt olika kriterier för ”major hemorrhage”. I ovan nämnda studie blir skillnaden i blödningar signifikant bara om ”minor” och ”major” slås ihop, men ”minor” i denna studie bestod t ex av en ”svår” vaginal blödning, två ”svåra” näsblödningar varav en behövde slutna vård och två ”svåra” urinblödningar [35]. Konklusionen från denna studie var att en intensitet motsvarande INR 2–2,5 ger effektiv och säker behandling. Från Figur 1 framgår att det även gäller för INR 2–2,85 och i praktiken har de flesta länder valt INR 2,0–3,0. Ett alltför snävt spann har nämligen ansetts försvåra inställningen med AVK-medel. Det har även föreslagits att behandlingen ska styras mot ett bestämt målvärde, exempelvis INR 2,5 i stället för att hållas inom ett spann. Ingen kontrollerad studie har genomförts för att jämföra dessa strategier.

Några patienter kan inte behandlas med warfarin pga allergiska reaktioner, vanligen i form av kliande utslag, diarré eller håravfall. Sedan dikumarol slutat tillverkas har phenprocoumon förskrivits på licens. Medlet har dock ofördelaktiga farmakokinetiska egenskaper med en bindningsgrad till plasmaproteiner på >99 procent och en halveringstid på 160 timmar, vilket innebär påtagliga problem vid överdosering och blödning. Motsvarande värden för warfarin är 98–99 procent och 20–55 timmar. I några europeiska länder används huvudsakligen acenocoumarol, vars halveringstid är endast 11 timmar. Detta medel kan i Sverige förskrivas på licens vid intolerans eller resistens mot warfarin.

En frågeställning har varit om den korta halveringstiden för acenocoumarol kräver två doser per dygn för stabil effekt. En randomiserad

studie har undersökt behovet av delad dosering och funnit att en dos ger önskad effekt [51] (Tabell 5). Det var i stället svårt att dosera två gånger/dag, då det inte alltid gick att ge samma dos morgon och kväll. Studien var mycket liten med öppen design och har lågt bevisvärde. Vid övergång från warfarin till acenocoumarol är den nya underhållsdosen cirka hälften så stor, räknad i mg/tidsenhet.

Optimal duration av sekundärprofylax

De flesta randomiserade studier beträffande behandling med AVK har utvärderat optimal behandlingstid (Tabell 6) [1,4,23,32,40,46,57,66,74,75]. Dock var de fyra första för små eller av låg kvalitet pga icke tillförlitlig diagnostik. En stor studie saknade samplestorleksberäkning och objektiv diagnostik av samtliga trombosor eller lungembolier, och dessa fem har därför lågt bevisvärde [1].

Fram till början av 1990-talet gav dessa studier med otillräcklig statistisk styrka en felaktig uppfattning att det inte spelade någon roll ur recidivsynpunkt hur länge man behandlade. Följaktligen blev sekundärprofylaxen allt kortare av rädsla för onödiga blödningar. Till detta bidrog också behandlingens komplexitet med behov av ständig monitorering pga ett stort antal interaktioner med andra läkemedel och viss föda. Studier med adekvat storleksberäkning har redovisats under 1990-talet och uppenbarat behovet av en viss förlängning av behandlingen. Samtidigt har nödvändigheten av att vid bestämning av behandlingens durationen ta hänsyn till olika riskfaktorer för recidiv också belysts.

En aktuell och ambitiös metaanalys drar slutsatsen att längre behandlingstid är bättre [65]. Denna systematiska översikt exkluderade inte studier med låg kvalitet och kan därför anses ha medelhögt bevisvärde. Man kan naturligtvis inte mer precist ange den optimala durationen, eftersom nästan alla studier haft olika behandlingstider. I denna metaanalys har man inte kunnat lägga in individuella data utan endast summerade data från de enskilda studierna. En arbetsgrupp, bestående av representanter från de kvalitativt bästa enskilda studierna, inklusive från denna projektgrupp, kommer nu att med hjälp av individuella patientdata försöka få fram en mer precis metaanalys.

Några studier har inriktats specifikt på intressanta subgrupper. En studie fokuserades på bedömningen om patienter som efter fyra veckor hade ett normalt blodflöde i benet, mätt med pletysmografi, hade lägre risk för recidiv och skulle kunna klara sig med fyra veckors sekundärprofylax [46]. Resultaten antydde att så inte var fallet. Denna studie var dubbelblind men saknade storleksberäkning och kan tillskrivas medelhögt bevisvärde.

I två senare studier inkluderades endast patienter med första episoden av idiopatisk VTE, dvs utan uppenbar utlösande orsak [4,40]. Dessa två studier har visat diametralt olika resultat med mycket stor skillnad i recidivfrekvens mellan tre och 27 månader respektive ingen skillnad mellan tre och 12 månader. Dock finns det vissa metodologiska problem, eftersom den förstnämnda inte presenterade någon uppföljning efter avslutad AVK-behandling i 27-månadersgruppen [40]. Den sistnämnda var dimensionerad för att visa en skillnad men fick samma resultat i båda grupperna och har otillräcklig statistisk styrka för att visa en ekvivalens, varför båda i denna bedömning måste anses ha lågt bevisvärde [4].

I ytterligare en nyligen publicerad studie (DOTAVK) erhöles mycket liten skillnad mellan olika behandlingstidslängder [66]. Trots att den egentligen var planerad som två ekvivalensstudier med 1 500–1 800 patienter blev resultatet svårtolkat, eftersom den avbröts efter inklusion av 736 patienter med resulterande lågt bevisvärde.

DURAC I-studien var öppen med blindad analys av recidivdiagnostiken [75]. Den var storleksberäknad för att visa ekvivalens men den längre behandlingen visade sig vara mer effektiv. Studien kan anses ha medelhögt bevisvärde. Ur denna studie har data kunnat extraheras för analys av ett antal subgrupper [47]. De oberoende riskfaktorerna för recidiv var:

- idiopatisk VTE eller kvarstående utlösande riskfaktor
- proximal DVT eller lungemboli
- homozygoti för faktor V Leiden mutationen.

Förlängning av AVK behandlingen från sex veckor till sex månader reducerade antalet recidiv till ungefär hälften i grupperna med ökad

recidivrisk men även för patienter med tillfällig riskfaktor eller med distal DVT. I subgruppen med distal DVT och en tillfällig riskfaktor, såsom postoperativ underbenstrombos, förefaller dock ingen skillnad föreligga mellan sex veckors och sex månaders behandling [75]. Den låga recidivrisken efter distal DVT och sex veckors behandling stöds även av fynden i DOTAVK-studien [66]. Biokemiska riskmarkörer för recidiv beskrivs i Kapitel 5.4.

Patienter med andra insjuknandet i VTE har studerats i två studier [74,76], varav den första var av pilotkaraktär och med lågt bevisvärde (Tabell 7). I den andra studien (DURAC II) visades att AVK-behandling effektivt skyddar mot ytterligare recidiv, då detta enbart inträffade hos patienter som avslutat behandlingen planenligt i 6-månadersgruppen eller avbrutit behandlingen i ”tills vidare”-gruppen. Viktigare var dock informationen att efter fyra år har en trend till fler allvarliga blödningar uppkommit i ”tills vidare”-gruppen, vilket innebär att den optimala durationen tycks ligga någonstans mellan sex månader och fyra år. På grund av den öppna designen, dock med blindad analys av recidivdiagnostiken, kan den anses ha medelhögt bevisvärde.

En Cochraneöversikt av randomiserade studier av optimal duration med AVK-behandling efter venös tromboembolism [38], inkluderade endast fyra av ovannämnda studier [40,46,75,76]. Studier utan objektiv diagnostik i samtliga fall eller utan dubbelblind design, alternativt blind utvärdering diskvalificerades. Tromboemboliska recidiv, blödningar och dödlighet analyserades var för sig. Risken för recidiv minskade med förlängd behandling, men i en poolad analys av de fyra studierna ökade också risken för allvarlig blödning därvidlag (OR 3,75; KI 1,63 till 8,62). Det förelåg en trend till lägre dödlighet med förlängd behandling (OR 0,70; KI 0,45 till 1,09). Denna systematiska översikt kan anses ha högt bevisvärde.

Sammanfattningsvis har två systematiska översikter, en med medelhögt och en med högt bevisvärde, samt en studie med medelhögt bevisvärde visat att längre behandling, innebärande upp till sex månader efter första insjuknandet i VTE, är bättre än kortare. Den andra studien med medelhögt bevisvärde demonstrerade detta för patienter med kvarstående

riskfaktorer. För patienter med andra insjuknandet visar en studie med medelhögt bevisvärde att ”tills vidare”-behandling är effektivt men sannolikt leder till för många blödningskomplikationer, bedömt efter fyra år.

Utsättning av AVK-behandling

Rutinen att tvärt sätta ut AVK-behandlingen efter planerad behandlingsperiod har ifrågasatts varje gång som recidiv har noterats kort därefter. För patienter med hjärtinfarkt, initialt behandlade med streptokinas och därefter med warfarin under tre månader sågs efter utsättning en viss anhopning av arteriella tromboemboliska händelser, trots att utsättningen skedde gradvis [27]. Både hos dessa patienter och vid utsättning efter VTE har en obalans mellan plasmanivåer av koagulationsfaktorer och koagulationshämmare med åtföljande stegring av markörer för aktivering av koagulationen (protrombinfragment 1+2, trombin-anti-trombinkomplex, fibrin D-dimerer) noterats.

Trots detta har man i tre mindre studier med kliniska effektmått inte noterat någon skillnad i recidivfrekvens mellan de två utsättningsvarianterna [7,61,82] (Tabell 8). Samtliga studier är små och med surrogatmått som primärt effektmått och har därför låga bevisvärden.

Dietens påverkan på AVK-behandlingen

Ett mycket stort antal interaktioner har beskrivits mellan läkemedel av olika slag och AVK. Detta kan förklaras av att förhållandevis många steg i metabolism av AVK är utsatta för möjlig påverkan, den höga bindningsgraden till albumin i plasma och inaktivering i cytokrom P 450-systemet där både hämning och induktion av enzymer kan inträffa. Vitamin K är den naturliga antidoten och ingår i större mängd i vissa mörkgröna grönsaker.

Två studier har undersökt dietär påverkan på AVK-behandlingens stabilitet (Tabell 9). En dags förtäring av 250 gram av sådana grönsaker eller av 37,5 cl vin påverkade inte behandlingen medan intag av grönsakerna sju dagar i rad gjorde det [39]. I den andra studien, som till

större delen var randomiserad, visades att även en dags förtäring av en ännu större mängd av sådana grönsaker kunde förorsaka otillräcklig AVK-effekt hos några patienter [62]. I båda studierna noterades en mer uttalad effekt av rent vitamin K₁ än av motsvarande mängd vitamin tillfört med grönsaker, antagligen pga att en viss denaturering sker vid tillagning av grönsakerna. Båda studierna var små och inte blindade och bevisvärdet är lågt.

En systematisk litteraturgenomgång rapporterade om interaktioner mellan warfarin och läkemedel eller födoämnen [89]. Kvalificerade studier bedömdes av två oberoende experter, varefter styrkegraden för en interaktion bestämdes på grundval av antalet förutbestämda kriterier som uppfylldes. Man fann att warfarinets antikoagulerande effekt potentiades av sex antibiotika, fem hjärtmediciner, två anti-inflammatoriska medel, två magsyrhämmande medel samt av alkohol då leversjukdom förelåg. Warfarinets effekt hämmades av tre antibiotika, tre mediciner med verkan på centrala nervsystemet, kolestyramin, sukralfat och födoämnen med högt K-vitamininnehåll samt avokado. Sammanfattningsvis kan man därför konstatera att AVK-behandlingen kan påverkas av ett antal olika mediciner och av viss föda.

Prediktering av dos i initial- eller underhållsbehandlingen

Den inledande behandlingen med AVK, ibland kallad induktionsdos, avser tiden fram till att terapeutisk protrombintid erhållits. I sex randomiserade studier har initial dosering med hjälp av ett flexibelt protokoll, ett nomogram eller ett datorprogram jämförts med konventionell dosering [3,12,21,41,84,90] (Tabell 10). Studierna var för små för att hitta eventuella skillnader i kliniska utfall. Surrogatmått såsom tid till stabil dos eller PK-värde, förekomst av hyperterapeutisk nivå, proportion, dosändringar eller dagar på sjukhus skilde sig inte heller utom när den konventionella doseringen utfördes av icke färdiga specialistläkare, där de senares patienter oftare fick INR-värden över 4. Tre av studierna var så små att avsaknaden av en skillnad mellan metoderna blir svårtolkad och därmed är bevisvärdet lågt [3,12,41]. I de övriga tre förelåg skillnader i surrogatmåttens resultat, som kan anses vara stödda av antalet inkluderade patienter, och således tillskrivs de medelhögt bevisvärde.

Det sammantagna intrycket från dessa tre studier är att ett nomogram eller liknande kan vara en fördel när personal med begränsad erfarenhet av AVK-dosering ska sköta inställningen till underhållsdos.

Det finns i litteraturen flera förslag till formler för hur underhållsdosen ska kunna förutsägas, baserade på material av varierande kvalitet. I en studie följde man en grupp av 50 konsekutiva patienter, huvudsakligen med diagnosen DVT för att se hur en sådan strategi föll ut [22]. Patienterna fick 10 mg warfarin dag ett och följande tre dagar doserat enligt ett nomogram och PK-värdet. Data från dag fyra användes för att avgöra underhållsdosen. PK-värdet låg inom terapeutiskt INR-område (med British Comparative Thromboplastin (BCT) 2,0–4,0, ungefär motsvarande med INR) dag tre hos 26 patienter, dag fyra hos 32, dag fem hos 48 och dag sex hos alla 50. Beräknad underhållsdos från nomogrammet stämde på 1 mg när med den slutliga hos 46 av 50. Endast en randomiserad studie har genomförts för att utvärdera fördelarna av beräkning på ett liknande sätt [60]. Warfarin gavs i dosen 10 mg/dag till INR >2,0 (NT <25 procent). PK-värdet, uttryckt som NT i procent från dag fyra sattes in i formeln $0,0095 \times \text{NT (procent)} + 2,428 = \text{underhållsdos}$, och från dag fyra ordinerades warfarin för tre dagar i taget (Tabell 11).

Ytterligare fem randomiserade studier utvärderar utnyttjande av datorstöd för dosering av underhållsbehandlingen, men ingen har enbart inkluderat patienter med VTE, vilket knappast förändrar värdet av undersökningarna [2,24,68,69,91]. Samtliga studier saknade samplestorleksberäkning men en studie har inkluderat tillräckligt antal patienter för att stödja den uppnådda skillnaden i surrogatmättet ”tid inom terapiintervall” [69]. Sammantaget förefaller det som om datorstödd dosering kan innebära vissa fördelar mätt med surrogatmarkörerna ”tidsandel inom terapeutiskt intervall” och ”proportion dosändringar”, även i jämförelse med manuell dosering av van personal.

I Sverige är det inte ovanligt att man på specialiserade AVK-mottagningar överlåter beslut om doseringen av warfarin till för ändamålet utbildade sjuksköterskor. Endast en randomiserad studie har analyserat resultaten av AVK-inställningen beroende på vilken personalgrupp som

ordinerat [13]. Ingen skillnad i surrogatmättet ”antal dagar till terapeutisk nivå” sågs mellan läkare och farmaceuter, men studien var för liten för att visa ekvivalens, och bevisvärdet är lågt (Tabell 12).

Självtestning och självdosering av AVK

Rutinen att utbilda patienterna att själva ta kapillärt blodprov, att hantera ett enkelt analysinstrument för protrombintiden och att förstå så pass mycket om vitamin K-antagonisterna så att de kan ordinera utifrån erhållet testresultat är än så länge mycket begränsad i Sverige. I Tyskland har emellertid över 40 000 patienter introducerats i självtestning och egenstyrd behandling sedan 1986 [31].

Det finns på marknaden några lätthanterliga, bärbara analysinstrument för mätning av protrombintiden. Det som studerats mest är CoaguChek[®]. Endast tre studier använde en randomiserad design varför det kan vara av intresse att även referera några andra arbeten. En stor retrospektiv studie av 1 375 tyska patienter, varav 622 med venös tromboembolism, som hade praktiserat självtestning i minst tre månader med hjälp av CoaguChek eller CoaguChek Plus ingick i studien [31]. Incidensen av blödnings- och tromboemboliska komplikationer hos gruppen med venös tromboembolism var 1,5 respektive 1,2 procent per patientår.

I en kontrollerad, men inte randomiserad, studie på patienter som opererats med klaffprotes fick 21 utföra test med detta instrument i hemmet och dosera själva och 20 matchade patienter sköttes enligt vanlig rutin på mottagningen [30]. Målet för båda grupperna var att hålla INR-värdet inom 2,0–3,0. Hos de förstnämnda låg medianen för INR hos samtliga inom önskat område och INR-värdet var 77 procent av tiden inom terapeutiskt intervall. För kontrollerna var motsvarande siffror 15 patienter respektive 53 procent av tiden.

I ytterligare en kontrollerad, men inte randomiserad, studie valde man ut 102 stabilt antikoagulerade patienter med olika diagnoser från ett material på över 1 000 patienter vid en AVK-mottagning. De fick

antingen utföra självtestning med CoaguChek[®] och -dosering (49) varje vecka eller sköttes på sedvanligt sätt (53) [87]. Den använda vitamin K-antagonisten var phenprocoumon. INR låg inom önskat intervall 86 respektive 80 procent av tiden och antalet dosändringar per år var 22,4 respektive 3,4. Kliniska händelser i form av en större blödning och en cerebral ischemi inträffade i självtestningsgruppen. Det är möjligt att resultaten från denna studie inte kan jämföras med populationer som behandlas med warfarin pga skillnader i farmakokinetik och svårare inställning av phenprocoumon.

Några randomiserade studier på detta område har nu publicerats [17, 42,72] (Tabell 13). En utnyttjade crossover-design, så att alla 50 studiepatienter fick både utföra självtestning och -dosering samt skötas vid AVK-mottagningen under tre månader vardera. INR-värdena låg inom önskat intervall i 53 respektive 49 procent [17]. Studien hade samplestorleksberäkning och kan anses ha medelhögt bevisvärde. De återstående två studierna visade signifikant bättre inprickning av INR-värdena inom målområdet vid självtestning och -dosering [42,72].

Sammantaget verkar testning och dosering utförd av patienten själv, efter upplärning och med viss kvalitetskontroll från specialisthåll, vara åtminstone lika effektiv som kontroll på en AVK-mottagning. Det ska emellertid noteras att samtliga studier framför allt inkluderade patienter med artificiell klaffprotes och i några fall var förmaksflimmer indikation för AVK-behandling. Av denna anledning blir bevisvärdet för VTE-indikationen inte av högsta graden.

Frågan om specialiserade AVK-mottagningar sköter monitorering och dosering bättre än annan medicinsk personal har inte underkastats någon randomiserad studie. En studie hade sekventiell design, där alla nya patienter inom ett geografiskt definierat område under 1–1,5 år ställdes in och kontrollerades av icke specialiserad personal (145) och under följande period av samma längd av personal vid en AVK-mottagning (183) (Tabell 14) [14]. Ytterligare några icke-randomiserade studier med ännu lägre kvalitet stöder slutsatserna från denna undersökning att kontroll via specialiserad personal förefaller ge bättre säkerhet och effekt [16,63].

Reversering av hyperterapeutisk nivå

Antidoten mot AVK-behandling är vitamin K, som kan tillföras peroralt, subkutant eller intravenöst. Doser mellan 0,5 och 10 mg har använts, men den höga dosen medför refraktäritet efteråt, vilket innebär att det tar lång tid att uppnå effekt av återinsatt behandling. Äldre varianter (ricinomacrogol och propylenglykol) av den parenterala beredningen kunde vålla anafylaktiska reaktioner även vid långsam injektion av utspädd lösning, men detta tycks vara mycket sällsynt med nuvarande beredning (lecitin och glykokolsyra).

En annan möjlighet att häva effekten är att tillföra koagulationsfaktorerna II, VII, IX och X, antingen med plasma eller med koncentrat av dessa faktorer (protrombinkomplexkoncentrat). Eftersom dessa är blodkomponenter kan överföring av humanpatogena virus inträffa. Protrombinkomplexkoncentrat har sedan åtminstone ett decennium ett eller två virusinaktiverande steg i tillverkningsprocessen, vilket sannolikt eliminerat risken för smitta med HIV eller hepatit B eller C. Medan effekten av plasma eller faktorkoncentrat är omedelbar, dröjer den korrigerande effekten av vitamin K tills nya endogena koagulationsfaktorer syntetiserats. Reversering av AVK med plasma innebär ofta infusion av stora volymer vilket kan utlösa hjärtinsufficiens, speciellt hos äldre personer.

Patienter med hyperterapeutisk nivå såsom INR >6 har vid analys-tillfället vanligtvis inte någon blödning. Det är då möjligt att bara hoppa över en eller flera doser av AVK-medlet eller att sänka dosen för att så småningom uppnå terapeutiskt PK-intervall. Eftersom detta kan ta åtskilliga dagar löper patienten naturligtvis under tiden risk att utveckla en blödning, varför snabbare neutralisering med någon av ovanstående metoder används rutinmässigt av vissa centra. Det kan även vara nödvändigt att snabbt erhålla en partiell normalisering av INR-värdet vid ett akut kirurgiskt ingrepp.

I den första randomiserade studien framgick att protrombinkomplexkoncentrat ger effekt redan efter 30 minuter men att denna kan bli otillräcklig efter 24 timmar, samtidigt som 2,5 mg vitamin K₁ intravenöst börjar få svag effekt efter två timmar och vid 24 timmar är alla patienter

överkorrigerade [80]. Med dosen 1 mg vitamin K₁ intravenöst är 50 procent överkorrigerade efter 24 timmar [78] och med dosen 0,5 mg intravenöst är 0–9 procent överkorrigerade vid den tidpunkten [54,78]. Den sistnämnda dosen reducerade INR-värdet till <5 hos 90–95 procent efter 24 timmar [54,78]. Subkutan injektion av ekvivalenta doser ger något sämre effekt än intravenös tillförsel [54].

Vitamin K₁ peroralt i dosen 2 mg korrigerade i en liten studie samtliga patienters INR till <5 efter 24 timmar, vilket inte var fallet för patienter som randomiserades till att hoppa över en AVK-dos [64]. Slutligen observerades i en studie med dubbelblind design färre blödningar, huvudsakligen lindriga, med vitamin K i dosen 1 mg peroralt jämfört med placebo [19]. Blödningarna var dock inte det primära effektmåttet utan det var INR 1,8–3,2 efter 1 dygn, vilket också uppnåddes oftare med vitamin K. Bevisvärdet i denna studie kan därför anses vara medelhögt medan det är för lågt för de övriga pga öppen design, få patienter och surrogatmått (Tabell 15).

Sammanfattningsvis tycks protrombinkomplexkoncentrat ge en snabb och säker korrigerande, som behöver följas med upprepade PK-analyser. Vid tillfällen då man kan acceptera en fördröjning av den neutraliserande effekten upp till 1 dygn, vilket brukar vara fallet om ingen blödning tillstött eller om den är obetydlig, förefaller vitamin K₁ 0,5 mg intravenöst eller 1–2 mg peroralt vara lämpliga alternativ.

För patienter med hyperterapeutisk nivå och blödning är snabb neutralisering nödvändig. Ingen randomiserad studie har utförts med sådana patienter, däremot en studie där patienterna antingen fick olika volymer plasma (12) eller protrombinkomplexkoncentrat (29) [50] (Tabell 16). Plasma gav en justering av PK-värdet till terapeutisk nivå, vilket inte alltid är tillräckligt för att stoppa en blödning, medan faktorkoncentratet sänkte INR nivån till ett område där effektiv blodstillande effekt uppnås. Det som begränsande utnyttjandet av plasma var svårigheten att ge tillräckliga volymer.

Kirurgi på patienter med AVK-behandling

I föregående stycke beskrev vi hur antikoagulationen helt eller delvis kunde neutraliseras för att förhindra/stoppa en blödning eller möjliggöra operation. Eftersom en sådan åtgärd kräver en viss ansträngning för att därefter åter stabilisera patientens behandling på ett terapeutiskt PK är det en fördel om vissa ingrepp kan utföras utan att behöva justera PK-nivån. En kontrollerad studie visade att med oförändrad AVK-behandling i samband med tandextraktion på 15 patienter uppstod sipprande blödningar oftare än hos 15 patienter med ett tillfälligt avbrott i behandlingen, men inga svårkontrollerade blödningar uppstod hos någondera [6].

I två randomiserade multicenterstudier utförda av en grupp jämfördes munsköljning med tranexamsyra eller placebo dubbelblindt på patienter som genomgick tandextraktion med oförändrat PK-INR-värde [70,79] (Tabell 17). Tranexamsyra lokalt gav en klar riskreduktion för blödningsskomplikation och endast en av de sammanlagt 65 patienterna blödde. Metodens effektivitet stöds av det faktum att hos sammanlagt sju patienter som blödde kunde detta kontrolleras med sådan munsköljning. Båda studierna hade dubbelblind design, men den förstnämnda saknade samplestorleksberäkning, och de kan anses ha medelhögt respektive högt bevisvärde.

För dermatologisk kirurgi [9,58] och vid aspirationer eller injektioner i leder eller mjuka vävnader [83] tycks det också vara möjligt att behålla oförändrad behandlingsintensitet, men för mer omfattande kirurgi måste graden av koagulationshämning tillfälligt reduceras för att undvika blödningsskomplikationer.

Sekundärprofylax efter VTE med AVK jämfört med ofraktionerat heparin

Vid AVK-behandling har man en betydande risk för allvarliga blödningar (3–4 procent) under de första tre månaderna. Risken är ännu högre hos de patienter där man inte lyckas få ett stabilt terapeutiskt INR-värde. I en randomiserad studie under slutet av 1970-talet jämfördes AVK med

fast dos ofraktionerat heparin (UFH) på 5 000 IE subkutant två gånger per dag för patienter med symtomatisk eller asymtomatisk DVT [33] (Tabell 18). Hos de med proximal DVT var det fler som fick ny VTE i UFH-gruppen, medan vid vadvenstrombos återinsjuknade ingen oavsett behandlingsregim. Däremot var det fler allvarliga blödningar i AVK-gruppen. Samma år publicerades en liknande studie på patienter med DVT eller LE och identisk dosering av UFH men med motstridiga resultat [11]. Frekvensen tromboemboliska komplikationer var här identisk i båda grupperna. Emellertid var båda studierna små med högst 24 patienter per grupp. När UFH-dosen anpassades efter APTT drabbades lika få av ny VTE som med AVK-behandling (4 respektive 2 procent under 12 veckor) [34]. Ingen allvarlig blödning inträffade hos gruppen med UFH-behandling jämfört med 5,7 procent med AVK-behandling, men denna skillnad var inte signifikant.

Sekundär profylax efter VTE med AVK jämfört med lågmolekylärt heparin

Sekundärprofylax efter VTE med lågmolekylärt heparin (LMWH) i doser motsvarande cirka hälften av akutbehandlingsdosen har föreslagits med förhoppning om att minska risk för blödningskomplikationer. Behandling med LMWH utan regelbundna laboratoriekontroller, har vid akutbehandling av venös tromboembolism varit minst lika effektivt och säkert som UFH. Risken för trombocytopeni [86] och osteoporos [53] är dessutom lägre än med UFH. LMWH skulle därför kunna vara ett attraktivt alternativ till AVK om behandlingen har minst lika god effekt och var säker. Särskilt viktigt borde detta vara för personer där AVK är olämpligt av medicinska eller andra skäl t ex gravida kvinnor eller de som av geografiska skäl eller sociala skäl har svårt att genomföra monitoreringen.

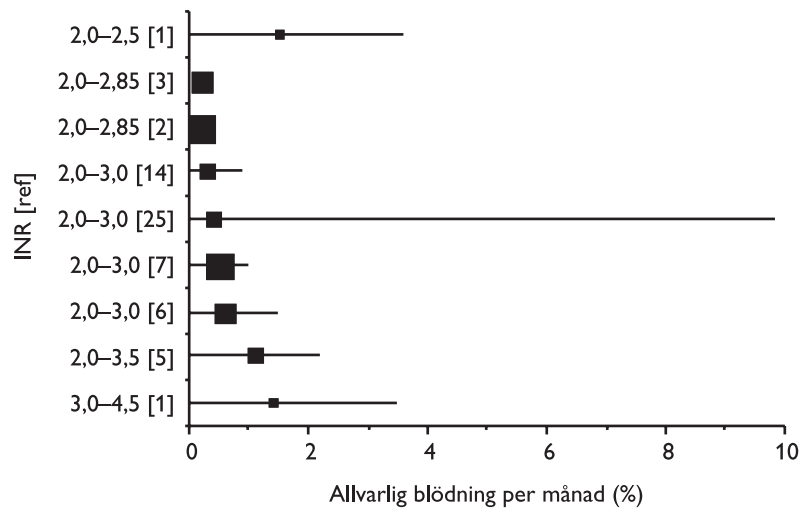
En systematisk översikt publicerad i Cochranebiblioteket täcker alla randomiserade kontrollerade studier som jämförde AVK med LMWH vid långtidsbehandling av symtomatisk VTE fram till december 1999 [85] (Tabell 19). LMWH (enoxaparin, dalteparin, nadroparin) gavs i lågdos (4 000–6 000 IE) efter inledande behandling med högre dos i 8–10 dagar. Analys av de fem studierna i Cochranerapporten, varav tre

med hög kvalitet och två med lägre kvalitet, visar att risken för symptomatisk retrombos är icke signifikant lägre med LMWH (5,7 procent mot 7,6 procent med AVK-behandling; OR 0,72; 0,42 till 1,23). I en studie där initialbehandlingen var olika för de båda grupperna var risken för retrombos signifikant lägre (OR 0,38; 0,17 till 0,86) med LMWH än med AVK [26] men i övriga studier var det ingen skillnad mellan behandlingarna. I fyra studier följdes patienterna upp nio månader efter avslutad behandling varvid man registrerade retromboser hos 2,3 procent med AVK-behandling jämfört med 4,7 procent behandlade med LMWH, (OR 2,02; 0,93 till 4,39) [26,28,48,67].

Allvarlig blödning inträffade hos 1,1 procent med LMWH-behandling mot 1,8 procent med AVK-behandling (OR 0,63; 0,21 till 1,88). Under följande nio månaders uppföljning inträffade inga allvarliga blödningar. Det var ingen skillnad i dödlighet (2,5 respektive 2,3 procent) mellan grupperna (OR 1,13; 0,47 till 2,69) under behandlingstiden eller de följande 9 månaderna. Det fanns inte tillräckligt med data för att göra analyser avseende personer med eller utan malign sjukdom eller för DVT eller lungemboli som inklusionskriterium.

Efter att Cochranerapporten uppdaterades i februari 2000 har ytterligare tre studier publicerats [36,49,88]. Ingen av dessa studier visade någon skillnad i risken för ny VTE, allvarlig blödning eller dödlighet under den 3–6 månader långa behandlingstiden. I en studie var risken för ny VTE inom 28 dagar efter avslutad behandling högre med LMWH (4,3 procent) än med AVK (0 procent) ($p < 0,001$), men vid ett års uppföljning var det ingen skillnad mellan behandlingsgrupperna avseende risken att ha drabbats av ny VTE [36].

Sammanfattningsvis ger UFH i fast, låg dos två gånger per dygn sämre skydd mot ny VTE än AVK, medan dosanpassat UFH ger likvärdig effekt. Tre till sex månaders behandling med LMWH är likvärdigt med AVK-behandling avseende risken att återinsjukna i VTE under behandlingstiden och inom ett år efter genomgången VTE och risken för allvarlig blödning under behandlingstiden är av samma storleksordning.



Figur 1 Incidens allvarliga blödningar i förhållande till AVK-behandlingens intensitet. Medelvärde med 95 procentiga konfidensintervall. Rutans storlek är proportionell mot det studerade patientantalet [77].

För samtliga tabeller gäller följande förkortningar:

ARR = absolut riskreduktion, anges i procentenheter med 95 procentiga konfidensintervall inom parentes

ARÖ = absolut riskökning, angivet enligt ARR

DB = dubbelblind

FUT = fibrinogenuptagstest

I = (intervention) inom parentes antalet randomiserade

K = (kontroll) inom parentes antalet randomiserade

NNH = number needed to harm

NNT = number needed to treat

US = ultraljud

Tabell 1 Behandling med AVK som sekundärprofylax.

Författare År	Design	Pat. population, diagnosmetoder	Intervention	Ålder
Nielsen 1994 [55]	RCT, öppen	Pat med symtom <6 d, ej LE symtom, DVT; flebografi + lungskint efter 48 t. Radiologer blindade	A Phenprocoumon INR 2–4,3 i 3 mån (46)	57
			B Fenylbutazon 100 mg x 3 x 10 d (41)	57
Lagerstedt 1985 [43]	RCT, öppen 1981–1984	Inlagda, symtomatiska patienter, distal DVT; ^{99m} Tc- plasmin + flebografi	I Warfarin 3 mån (24)	65
			K Kontroll (28)	61
Ott 1988 [59]	RCT, dubbelblind 1983–1985	DVT, 60–80 år, inte indikation för trombolys; flebografi	I Heparin 10 000 x 3 + warfarin 3 mån (11)	74
			K NaCl inj x 3 + placebotabl 3 mån (12)	70,5
Rosenbeck- Hansen 1968 [71]	RCT, dubbelblind	DVT, LE Diagnosmetoder inte angivna	I Heparin 1,5 d + phenindion 3 v (70)	ER
			K NaCl inj + Placebotabl 3 v (64)	

Recidiv	Blödningar	Död	Surrogatmått	Kommentar
A 2+17 (41%) (DVT+PE)		1	Lungskint (progress/of/ regress) 10 d	Alla fick heparin minst 6 dygn
B 1+18 (46%) ARR 5 (-2,5: 15)		0	6/21/14 3/23/13 60 d 1/16/13 1/15/14	
90 d I 0 (0%) K 8 (29%) ARR 29 (9; 47) NNT 4 1 år I 1 (4%) K 9 (32%) ARR 28 (6; 47) NNT 4	I 0 K 2 (sic!)		Patol lungskint 90 d I 3 (12%) K 2 (7%)	Alla fick initialt heparin och sedan kompressionsstrumpor; uppföljning 1 år. 1 av recidiven var LE
5	0	2	Venös insuff 9	10 proximala DVT i vardera gruppen, uppföljning 21 resp 17 mån; önskat INR inte angivet
5	0	2	9	
I 5 (7%) K 14 (22%) ARR 15 (3; 27) NNT 7	0 0	0 5 (7,8%) ARR 7,8 (1; 17) NNT 13		Bara abstrakt publ.

Tabell 2 Startdag för behandling med vitamin K-antagonister.

Författare År	Design	Pat. population, diagnosmetoder	Intervention (startdag)	Ålder
Gallus 1986 [25]	RCT, öppen 1981–1985	DVT, LE; Flebografi, high probab lungskint; Radiologen blindad	A 1–3 (139) B 7 (127) Uppföljning 3 eller 6 mån	65 66
Hull 1990 [37]	RCT, dubbelblind	Proximal DVT; Flebografi	A 1 (99) B 5 (100) Uppföljning 12 veckor	ER
Leroyer 1998 [45]	RCT, öppen, multicenter (3)	DVT; Flebografi	A 1 (112) B 10 (111) Uppföljning 3 mån	60 62
Mohiuddin 1992 [52]	RCT, öppen	DVT, LE, mural trombos i VK; Ultraljud/lungskint/ 2D-eko	A 1–2 (63) B ≥4 (56) Uppföljning 6 mån	67 65

Recidiv	Blödningar	Död	Surrogatmått	Kommentar
3–6 månader A 4 B 2 Efter beh → 23 mån A 9 B 13	A 3 B 2	A 30 B 32	Lungskint + rtg d 11, FUT A 3 B 4 Vårdtid A 9 d B 13 d	Alla fick heparin iv. 404 screenade, 318 fyllde kriterier men 52 drogs bort. Samplestorleks- beräkning utförd
7 (7,1%) 7 (7,0%)	A 7 B 6	A 8 B 2	Trombocytopeni A 3 B 2	Alla fick heparin iv. 92 pat exkluderade, ingen samplestorleks- beräkning
0 1 ($p < 0,0001$ för ekvivalens)	5 2	5 2	Vårdtid A 12 d B 16 d	Alla fick enoxaparin 1 mg/kg x 2. Okänt antal screenade o exkl. Ekvivalensstudie med samplestorleks- beräkning samt öppen och blind bedömning av diagnostik
1 (2%) 2 (4%)	1 1	0 3 (5%)	Trombocytopeni A 0 B 8 (14%) Vårdtid A 8,6 d B 13,0 d	Alla fick heparin iv. 193 screenade, 74 exkl pga inte verif diagn, ingen samplestorleks- beräkning

Tabell 3 Initial dosering av vitamin K-antagonister.

Författare År	Design	Pat. population, diagnosmetoder	Initial dosering	Ålder
Crowther 1999 [18]	RCT, öppen, 1995–1996	DVT, LE?	A 5 mg → nomogram (31) B 10 mg → nomogram (21) (följda max 4,5 d)	65 66
Harrison 1997 [29]	RCT, öppen, 1994	Mest VTE?	A 5 mg → nomogram (24) B 10 mg → nomogram (25) (följda max 4,5 d)	66 63
Schulman 1984 [73]	RCT, öppen, 2 delar med samma terapi- design	Konsekutiva pat med DVT±LE, inlagda på medicinklinik; flebografi, lungskint Del 1 – ny flebo el pletysmo 2 d efter heparin frivillig Del 2 – ny flebo obligatorisk	A 15 → 7,5 → → ≤7,5 mg (62+20) B 15 mg/d → → INR >1,87 (67+20) (därefter individuell)	ER

Recidiv	Blödningar	Död	Surrogatmått	Kommentar
ER	ER	ER	INR 2–3 och inte >3, 2 dagar under d 3–5 A 21 (66%) B 5 (24%) ($p < 0,003$)	Inte samplestorleksberäkn. Screenade o exkl inte angivet. Inga kliniska data
ER	0 0	ER	INR 84 tim <2/2–3/>3 A 3/19/2 B 6/15/3 Vit K pga (INR>4,5) A 1 B 4	Inte samplestorleksberäkn.
0 1* Del 2 0 0	1 1 Del 2 0 0	0 1* Del 2 0 0	Progress enl ny flebo/pletysmo-Del 1 A 0/12 B 0/18 Flebo Del 2 A 0/19 B 0/20 1:a dagen av 3 med INR 2,2–4,5 (4,8) A dag 4,3/4,4 B dag 3,3/3,7	Alla 169 konsekutivt inlagda inkluderades, inte samplestorleksberäkn. * = fatal lungemboli trots streptokinasbeh. Snabbare terap. INR ($p=0,04$) och kortare heparinbeh ($p=0,03$) med B

Tabell 4 Optimal intensitet för underhållsbehandlingen.

Författare År	Design	Indikation, diagnosmetoder	Intensitet	Ålder
Hull 1982 [35]	RCT, öppen	Proximal DVT; flebografi	A Manchester Reagent motsv INR 2,0–2,5 (47) B Simplastin motsv INR 3,0–4,5 (49) Uppföljning 3 mån	ER

Tabell 5 Dosering av acenocoumarolfarmakokinetisk och -dynamisk studie.

Författare År	Design	Indikation, diagnosmetoder	Dostillfällen/ dag	Ålder
Mismetti 1998 [51]	RCT, öppen	Konsekutiva pat med DVT \pm LE; HPLC-metod för acenocoumarol, PK-INR	A 1 (6) B 2 (6)	73 53

Recidiv	Blödningar	Död	Kommentar
3 mån A 1 (2,1%) B 1 (2,0%) 1 år A 2 B 2	Major A 2 B 2 Minor A 0 B 9	A 2 B 5	Inte samplestorleksberäkn. 15 pat exkl. Alla fick heparin 14 d initialt. Färre blödningar endast för major + minor ($p < 0,015$) men "minor" rätt svåra, se text

Dygnsdos	Medel INR	Kommentar
2,8 mg 3,7 mg	2,9 3,8	Ingen signifikant dygnsvariation i INR för någondera

Tabell 6 Optimal duration av sekundärprofylax med vitamin K-antagonister efter första VTE.

Författare År	Design	Indikation, diagnosmetoder	Duration	Ålder
Agnelli 2001 [4]	RCT, öppen, multicenter (10), 1995–2000	Idiopatisk DVT. Ultraljud eller flebografi	A 3 mån (133) B 12 mån (134)	68 67
Fennerty 1987 [23]	RCT, öppen	DVT och/eller LE; Vissa enbart klinisk diagnostik	A 3 v (49) B 6 v (51)	56 57
Holmgren 1985 [32]	RCT, öppen, multicenter (3)	DVT; flebografi/ pletysmo- & termografi	A 4 v (69) B 6 mån (66)	62 62
Kearon 1999 [40] (LAFIT)	RCT, DB, multicenter (15) 1994–1997	Idiopatisk DVT och/eller LE; obj. verif. Vid 3 mån bilat CUS	A 3 mån (83) B 27 mån (79)	58 59
Levine 1995 [46]	RCT, DB, 1987–1993	DVT; flebografi	A 4 v (109) B 12 v (105)	63 62
O’Sullivan 1972 [57]	RCT, öppen	DVT/LE; flebografi/ angiografi eller skint/några kliniskt	A 6 v (94) B 6 mån (92)	ER
Pinede 2001 [66]	RCT, öppen, multicenter (105), 1993–1999	DVT och/eller LE; obj. verifierad	Proximal DVT och/eller LE A 3 mån (270) B 6 mån (269)	A+C 58 B+D 59
			Distal DVT C 6 veckor (105) D 12 veckor (92)	

Recidiv 12 månader	Blödningar	Död	Kommentar
A 21 (15,8%) B 21 (15,7%) ARR 0	A 2 (1,5%) B 4 (3%) ARÖ 1,5 (-0,6; 2,7)	A 7 (5,3%) B 7 (5,2%)	Samplestorleksberäkningen inte gjord för ekvivalensstudie. 290 pat. screenades. Blindad utvärdering av effektmått
A 5 (10,2%) B 6 (11,8%) ARÖ 1,6 (-12; 14)	ER	1 5	Inte samplestorleksberäkn. Screenade och exkl inte angivet
A 10 (14,5%) B 10 (15,2%) ARÖ 0,7 (-12; 13)	1 0	6 4	Inte samplestorleksberäkn. Screenade inte angivet, 11 exkluderade
A 17 (20,4%) B 1 (1,3%) ARR 19 (10; 29) NNT 5	0 3 (3,8%) ARÖ 4 (-1; 11)	3 (3,6%) 1 (1,3%) ARR 2,3 (-4; 9)	Samplestorleksberäkn. 327 screenades. Randomisering vid 3 mån
A 12 (11,4%) B 7 (6,4%) ARR 5 (-4; 12)	0 1 (0,9%) ARÖ 0,9 (-2; 5)	9 9	Inte samplestorleksberäkn. 1 270 screenades. Bara pat med normal pletysmo vid 4 v randomiserades då
A 7 (7,5%) B 9 (9,8%) ARÖ 2,3 (-1; 6)	ER	ER	Inte samplestorleksberäkn. Screenade och exkl inte angivet. Inte angivet hur recidiv verifierades
A 21 (8,1%) B 23 (8,7%) ARÖ 0,6 (-4; 6)	A 5 (1,9%) B 7 (2,6%) ARÖ 0,7 (-2; 4)	A+C 11 B+D 13	Samplestorleksberäkningen för ekvivalensstudie betr recidiv krävde 1 500 pat, för skillnad i blödning 1 800 pat. Avbruten pga långsam rekrytering. Blindad utvärdering av recidivdiagnostik. Antalet screenade inte angivet
C 2 (2,0%) D 3 (3,4%) ARÖ 1,4 (-4; 7)	C 1 (1,0%) D 3 (3,4%) ARÖ 2,4 (-2; 8)		

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 6 fortsättning

Författare År	Design	Indikation, diagnosmetoder	Duration	Ålder
RCBTS 1992 [1]	RCT, öppen, multicenter (58); 1988–1991	DVT och/eller LE; flebografi, ultraljud, FUT/ angiografi, lungskint/ vissa kliniskt; blindad radiolog	A 4 v (358) B 12 v (354)	58 58
Schulman 1985 [74]	RCT, öppen	DVT; flebografi	Sekundär DVT A 6 v (10) B 3 mån (10) Primär DVT C 3 mån (20) D 6 mån (20)	56 59 58 66
Schulman 1995 [75] (DURAC I)	RCT, öppen, multicenter (16), 1988–1993	DVT och/eller LE; flebografi/ lungskint, angiografi; blindad radiolog	A 6 v (443) B 6 mån (454)	61 60

Recidiv 12 månader	Blödningar	Död	Kommentar
28 (7,8%) 14 (4%) ARR 3,8 (0,4; 8) NNT 26	5 (1,4%) 4 (1,1%) ARR 0,3 (-1,6; 2,2)	26 (7,3%) 28 (7,9%)	Inte samplestorleksberäkn. Screenade inte angivet, 44 exkluderade. 31% av recidiv inte objektivt verifierade
A 1 (10%) B 0 ARR 10 (-19; 40) C 2 (10%) D 2 (10%)		A ER B 0 C 2 D 2	Inte samplestorleksberäkning. Screenade och exkl ej angivet
A 63 (14,2%) B 26 (5,7%) ARR 8,5 (4,5; 12,5) NNT 12	1 (0,2%) 5 (1,1%) ARÖ 0,9 (-0,3; 2,3)	22 (5,0%) 17 (3,7%) ARR 1,3 (-1,5; 4)	Ekvivalensstudie med samplestorleksberäkning. Uppgift om screenade på 3/4 av populationen. Blindad bedömning av recidivdiagnostik

Tabell 7 Optimal duration av sekundärprofylax med vitamin K-antagonister efter andra VTE.

Författare År	Design	Indikation, diagnosmetoder	Duration	Ålder
Schulman 1985 [74]	RCT, öppen	DVT; flebografi	A 6 mån (10) B 12 mån (10)	63 65
Schulman 1997 [76] (DURAC II)	RCT, öppen, multicenter (16), 1988–1995	DVT och/eller LE; flebografi/ lungskint, angiografi	A 6 mån (111) B tills vidare (116)	65 64

Tabell 8 Utsättningsmetod för vitamin K-antagonister.

Författare År	Design	Indikation, diagnosmetoder	Metod	Ålder
Ascani 1999 [7]	RCT, öppen	Första DVT, idiopatisk; ultraljud	A Abrupt (20) B Gradvis 1 mån (efter 4 mån beh) (21)	60 59
Palareti 1994 [61]	RCT, öppen	VTE; ultraljud	A Abrupt (17) B Gradvis (15)	ER
Tardy 1997 [82]	RCT, DB	DVT, LE; flebo/angiografi	A Abrupt (10) B Gradvis 14 d (efter 4 mån beh) (10)	69 68

Recidiv 12 månader	Blödningar	Död	Kommentar
40 månader A 1 (10%) B 3 (30%) ARÖ 20 (-16; 51)	ER	1 1	Inte samplestorleksberäkn. Screenade och exkl inte angivet
48 månader A 23 (20,7%) B 3 (2,6%) ARR 18,1 (10; 27) NNT 6	A 3 (2,7%) B 10 (8,6%) ARÖ 5,9 (-0,4; 13)	16 (14,4%) 10 (8,6%) ARR 5,8 (-2,6; 14)	Samplestorleksberäkning. 63% av screenade enrollerades. Blindad bedömning av recidivdiagnostik

Recidiv	Död	Surrogatmått
1 3	0 1	Förhöjt F1+2 i A och B
1 0		Fragment 1+2 v 2 A 10 (59%) B 1 (7%) (p<0,01) TAT högre i gr A v 1
1 (10%) 3 (30%)		Förhöjt F1+2 och D-dimer i A och B

Tabell 9 Påverkan av diet på underhållsbehandling med AVK.

Författare År	Design	Indikation, diagnosmetoder	Diet regim	Ålder
Karlson 1986 [39]	Sekventiell design	DVT, LE. På stabil AVK-behandling	Vitamin K ₁ 250 µg A 1 d (10) B 7 d (10) Spensat 250 g C 1 d (10) D 7 d (10) Broccoli 250 g E 1 d (10) F 7 d (10) Vin 37,5 cl G 1 d (10)	48–82
Pedersen 1991 [62]	RCT, öppen, Grupp A utanför den randomi- serade designen	På stabil AVK- behandling	Vitamin K-rika grönsaker A 7 d (13) B 1 d (5) C 2 d (7) D Vitamin K-fattig diet 7 d (7) E Vanlig diet + 1 mg Vitamin K ₁ 6 d (5)	ER

Inte terapeutiskt PK-resultat	Kommentar
A Nej B Ja C Nej D Ja E Nej F Ja G Nej	250 g spenat eller broccoli motsvarar vitamin K ₁ ≈ 300–800 µg resp 160–500 µg
A 9 (69%) B 2 (40%) C 3 (43%) D 0 (0%) E 5 (100%)	Vitamin K-rik diet = 300 g spenat/400 g broccoli/400 g brysselkål/750 g sallad ≈ 1 000 µg vitamin K ₁

Tabell 10 Beräkning av dosering med hjälpmedel – för induktionsbehandling med AVK.

Författare År	Design	Indikation, diagnosmetoder	Beräkningsmetod	Ålder
Ageno 2000 [3]	RCT, öppen	Inlagda med indikation för AVK; VTE (16), klaffprotes (74) m fl	Induktionsdos A dator (50) B manuellt m algoritm (51) (max 7 d)	63 64
Carter 1987 [12]	RCT, öppen	Slutenvårdspat som fått warfarin <3 d. 25/87 hade VTE	Induktionsdos A Dator (analog) (31) B Linjär regression (22) C Empiriskt av läkare (22)	63 60 63
Doecke 1991 [21]	RCT, öppen, 2 centra	Alla inlagda pat med indikation för att börja med warfarin	Induktionsdos A Flexibelt protokoll (84) B Empiriskt av ST-läkare (88)	66 66
Kovacs 1998 [41]	RCT, öppen, multicenter (3)	DVT/LE; Flebograf eller Ultraljud/angio eller skint	Induktionsdos A konventionell dosering, ansvarig läkare (54) B Nomogram, prövare (57)	64 57
Vadher 1997 [84]	RCT, öppen	Slutenvårdspat som behövde warfarin, INR 2–3, de flesta med VTE	Induktionsdos A Specialister + datorstöd (hemmagjort) (72) B Specialister utan datorstöd (76)	67 65

Recidiv	Blödningar	Död	Surrogatmått	Kommentar
ER	Bara mindre A 8 (4%) B 8 (4%)	ER	Dagar på sjukhus A 5,8 B 6,2 Proportion dosändringar A 48% B 45% % INR >5 A 6 B 8	Inte samplestorleksberäkn. Mjukvara: DAWN AC INDUCTION. Start med warfarin 5 mg/d. 1. 28% av datordoseringarna manuellt ändrade
ER	ER	ER	Medeltid till stabilisering 6,8 vs 7,3 vs 8,4 d	
ER	ER	1 1	INR >4,0 A 6 B 21	Medel-INR varje dag, tid till terap. INR, underhållsdos och tid till denna lika
3 mån A 3 B 2	1 2	11* 5	1:a dagen m. INR >1,9 dag 4,1 dag 3,9	*2 fatala LE. 19 exkl. Inte samplestorleksberäkn. Om 31 inlagda före VTE-diagnos tas bort: vårdtiden 6,0 → 5,6 d (p=0,02)
1 1	1 3		Mediantid till stabil dos 7 vs 9 d (p<0,01)	Mediantid till terapeutiskt INR lika. Efterföljande tid inom terapiintervall 59 vs 52% för slutenvårds- och 64 vs 51% för öppenvårdspat

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 10 fortsättning

Författare År	Design	Indikation, diagnosmetoder	Beräkningsmetod	Ålder
White 1987 [90]	RCT, öppen, 2 centra	Inlagda pat, 19–90 år, med indikation för att börja AVK	Induktionsdos A Dator (Warfcalc program) (39) B Läkare på sjukhus (36)	58 60

Recidiv	Blödningar	Död	Surrogatmått
ER	0 3 (2 mindre)	0 0	Stabil terapeutisk nivå efter 5,7 vs 9,4 d ($p < 0,002$) Hyperanti- koagulerade pat: 2 resp 6

Tabell 11 Beräkning av dosering med hjälpmedel – för underhållsbehandling med AVK.

Författare År	Design	Indikation, diagnosmetoder	Beräkningsmetod	Ålder
Ageno 1998 [2]	RCT, öppen	Konsekutiva pat som skrevs ut efter op klaffprotes; INR 2,5–3,5	Underhållsdos A Dator (50) B Manuellt av tränad personal (51)	ER
Fitzmaurice 1996 [24]	RCT, öppen, 1993–1994	Alla pat på ett sjukhus AVK-mottagning, hälften med DVT/LE	Underhållsdos A Dator (14) B Sjukhusläkare (9)	ER
Poller 1993 [68]	RCT, öppen	Nyligen inställda patienter på AVK	Underhållsdos A Dataprogram 1 (57) B Dataprogram 2 (53) C Dataprogram 3 (12) D Manuellt på AVK-mottagning (64)	ER
Poller 1998 [69]	RCT, öppen, multicenter (5)	Nyligen inställda patienter på AVK	Underhållsdos A Dator (137) B Manuellt på AVK-mottagning (148)	ER

Recidiv	Blödningar	Död	Surrogatmått	Kommentar
ER	ER	ER	Proportion dosändringar A 31,3% B 47,5% ($p=0,02$) % INR >5 A 3,0 B 2,9	Inte samplestorleksberäkn. Inga exkl kriterier. Mjukvara DAWN AC
1 (inte obj. verifierad) 0	3 5 alla mindre	1 2	% test inom måloområdet 75% 43% ($p<0,25$)	
ER	0 0 0 0	ER	% test i måloområdet A 56,5 B 53,1 C 55,8 D 50,4 – för pat med mål INR 3,0–4,5 A 56,0 B 58,6 C 45,5 D 36,8	2 likadana studier med samma resultat, som slagits ihop. Grupp C avbröts pga för få patienter
ER	ER	ER	Tid inom terapiintervall A 63,3% B 53,2% ($p=0,004$) Proportion dosändringar A 36–39% B 46–57%	Inte samplestorleksberäkn, inte ITT, 31 exkl. efter randomisering. Mjukvara DAWN AC version 407

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 11 fortsättning

Författare År	Design	Indikation, diagnosmetoder	Beräkningsmetod	Ålder
Ovesen 1989 [60]	RCT, öppen	Proximal DVT; Flebografi Randomisering dag 4 på warfarin	Underhållsdos	
			A Predikterad enl linjär minsta kvadratmetod (21)	67
			B Empirisk dosering (22)	70
White 1991 [91]	RCT, öppen	Patienter på kronisk warfarinbeh och behov av en dosjustering	Underhållsdos	
			A Dator (Drug Calc) (24)	57
			B Sköterska på AVK- mottagning (26)	57

Tabell 12 Betydelsen av olika personalgrupper för doseringen.

Författare År	Design	Indikation, metoder	Metod för ordination	Ålder
Chenella 1983 [13]	RCT, öppen; 1980	Varierande diagnoser, 69/81 med VTE	A Läkare (39)	52
			B Farmaceuter (42)	46

Recidiv	Blödningar	Död	Surrogatmått	Kommentar
ER	0 0	ER	Tid till terap PK 5 d i rad A 8 d B 11 d (p<0,05) Pat m NT<10% A 2 B 5	Inte samplestorleksberäkn. Screenade och exkl inte angivet. Alla fick heparin initialt. Betr. formel, se text
ER	ER	ER	Medelvärde för absoluta felet* 2,3 vs 2,6 s	* slutligt PK – målvärde för PK

Recidiv	Blödningar	Död	Surrogatmått
ER	0 4 mindre	1 0	Antal dagar till terap. PK lika

Tabell 13 Självtestning under AVK-behandling.

Författare År	Design	Indikation, metoder	Metod för testning	Recidiv
Cromheecke 2000 [17]	RCT, crossover	Varierande diagnoser	A Självtestning + dosering (50) B AVK-mottagning (3 mån) (50) Crossoverdesign	ER
Körtke 2001 [42]	RCT, första 600 med ≥2 års uppföljning i en studie på 1 200 pat	Klaffproteser 34% kvinnor	A Självtestning + dosering (305) B Allmänläkar- mottagning (295) Uppföljning ≥2 år	A 12 (1,2% per patientår) B 20 (2,1% per patientår)
Sawicki 1999 [72]	RCT, multicenter (5)	Klaffproteser, förmaks- flimmer	A Självtestning + dosering (90) B Allmänläkar- mottagning (89) Uppföljning 6 mån	
Watzke 2000 [87]	Prospektiv, kontrollerad, troligen inte RCT	>6 mån AVK- beh; 9 VTE, 12 AF, 28 klaffprotes	A Självtestning + dosering (49) B AVK-mottagning (53)	1 (TIA) 0

Blödningar	Död	Surrogatmått	Kommentar
ER	ER	INR-test inom målområdet A 55% B 49% (p=0,06)	Samplestorleksberäkning. Självtest med Coagucheck Dosändringar – samma antal
A 17 (1,7% per patientår) B 25 (2,6 % per patientår)		INR-test inom målområdet A 80% B 62% (p=0,02)	Målområde INR 2,5–4,5. 90 pat som avbröt ingår inte i analysen
		Kvadraterna på INR-deviation från målområdets medelvärde 3 mån A 0,59 B 0,95 (p<0,001) 6 mån A 0,65 B 0,83 (p=0,03)	Individuella målområden
1 0	ER	INR-test inom målområdet A 84% B 74%	

Tabell 14 Centralisering av AVK-kontroll.

Författare År	Design	Indikation, metoder	Metod	Ålder
Chiquette 1998 [14]	Inte RCT utan sekventiell studie (Jan 91–Sept 92 resp. Okt 92– Maj 94) Innefattande samtliga i upptagnings- området	Alla diagnoser, nystartad AVK-beh	A Vanlig medicinsk personal (145) B AVK-mottagning (183)	ER

Recidiv	Blödningar	Död	Surrogatmått
Per patientår A 12% B 4% ARR 8% NNT 12	Per patientår A 3,9% B 1,6% ARR 2,3% NNT 44	ER	Tid inom målområdet INR 2,0–3,0 A 37% B 40% INR 2,5–4,5 A 51% B 64% (p=0,01) % INR >5 A 14,7/19,0% B 7,0/15,0% (p=0,001)

Tabell 15 Reversering av asymtomatisk hyperterapeutisk nivå av AVK.

Författare År	Design	Indikation, metoder	Behandling	Ålder
Crowther 2000 [19]	RCT, DB, multicenter (5)	AVK-behandlade, och INR 4,5–10,0	I Vitamin K 1 mg po (46) K Placebo (46)	62 68
Nee 1999 [54]	RCT, öppen	AVK-behandlade med INR 6,0–20	Vitamin K ₁ 0,5 mg vid INR 6–10 eller 3 mg vid INR 10–20 A subkutant (25+8) B intravenöst (20+2) A+B : 1 dos AVK eliminerad	ER
Pengo 1993 [64]	RCT, öppen; 1992	Konsekutiva med AVK-beh och INR >5	A Uppehåll 1 dag med AVK (12) B Vitamin K ₁ 2 mg po (11)	ER
Shetty 1992 [78]	Kontrollerad, inte RCT	Konsekutiva med AVK-beh och INR >5	Vitamin K ₁ iv A 1 mg (10) B 0,5 mg (21)	ER

Recidiv	Blödningar	Surrogatmått	Kommentar
I 1 (hjärtinfarkt) K 1 DVT	I 2 (4%) K 8 (17%) ARR 13 (-0,1; 27)	INR 1,8–3,2 efter 1 dag I 25 av 45 (56%) K 9 av 44 (20%)	Samplestorleksberäkning. Symtomen under 3 månaders uppföljning
0 0	0 0	INR <5/<2 vid 24 t A 45%/9% B 95%/9% INR 24 t/72 t A 5,4/2,3 B 3,7/2,6	Samplestorleksberäkning för att visa att iv är bättre. Avbruten i förtid pga långsam rekrytering
ER	ER	INR >5 vid 24 t A 5 B 0 >5 vid 48 t A 1 B 1 >5 dag 9 A 1 B 2	Ingen samplestorleksberäkning. Inga dosändringar för övrigt
0 0	0 0	INR vid 24 t <5 A 10 B 19 <2 A 5 B 0	Inte RCT utan sekventiell studie

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 15 fortsättning

Författare År	Design	Indikation, metoder	Behandling	Ålder
Taberner 1976 [80]	RCT, öppen	AVK-behandlade med British Ratio >5,0	A Vitamin K ₁ 2,5 mg iv (9) B protrombin- komplekxkoncentrat 4,7–16 IE/kg (9) + 1 dos AVK eliminerad	ER

Tabell 16 Reversering av hyperterapeutisk nivå av AVK vid blödning.

Författare År	Design	Indikation, metoder	Behandling	Ålder
Makris 1997 [50]	Inte RCT, kontrollerad	AVK-behandling och blödning	A Färskfryst plasma ≈ 800 mL (12) B Protrombin- komplekxkoncentrat 25–50 IE/kg (29)	ER

Recidiv	Blödningar	Surrogatmått	Kommentar
ER	ER	Protrombintid 30 minuter A 0 effekt B max effekt 2 t A viss effekt B som 30 min 24 t A alla subterapeutisk nivå B otillräcklig effekt hos 2	Ingen samplestorleks- beräkning. Terapeutisk nivå för British Ratio = 2–3. Koncentrat var Prothromplex

Recidiv	Blödningar	Död	Surrogatmått	Kommentar
ER	ER	ER	Dalnivå INR A 2,3 B 1,3	Olika doser A vs B men svårt att ge mer plasma pga volym

Tabell 17 Kirurgisk intervention under AVK-behandling.

Författare År	Design	Indikation, metoder	Behandling	Ålder
Anavi 1981 [6]	Kontrollerad, inte RCT	Klaffprotesop pat med tandextraktion	A AVK med terapeutiskt PK (15) B Uppehåll i AVK tills PK 50–60% (15)	ER
Ramström 1993 [70]	RCT, dubbelblind, multicenter (3)	Tandextraktion vid stabil AVK-beh, INR 2,2–4,5	I Sköljning med tranexamsyra (46) K placebosköljning (47)	ER
Sindet- Pedersen 1989 [79]	RCT, dubbelblind, 2 centra	Tandextraktion vid stabil AVK-beh, INR 2,5–4,8	I Sköljning m tranexamsyra (19) K placebosköljning (20)	58 56

Recidiv	Blödningar	Död	Surrogatmått	Kommentar
ER	Efter 2 t: A 10, B 11 Efter 8 t: A 7, B 4	ER		Ingen samplestorleksberäkning
ER	(behandlingskrävande) I 0 K 10 (21%) ARR 21 (9; 35) NNT 5 Andra komplik. I 2 K 2	ER		Samplestorleksberäkning 7 pat inkluderades 2 eller 3 gånger! Sköljning under 2 minuter var 6:e t i 7 d
ER	I 1 (5%) K 8 (40%) (patienter, 10 blödningar) ARR 35 (8; 56) NNT 3	ER		Ingen samplestorleksberäkning

Tabell 18 Sekundär profylax med heparin jämfört med AVK.

Författare År	Design	Pat.population	Intervention
Bynum 1979 [11]	RCT	DVT (27) eller LE (21)	UFH iv 14 d till alla, efter 1 v insattes warfarin och efter 2 v med detta randomisering till: I Byte till UFH 5 000 IE sc x 2 (24) K Fortsatt warfarin (24)
Hull 1979 [33]	RCT	Proximal eller distal DVT (F) symtomatisk DVT (12) i vardera grupp övriga asymtomatiska 70% >70år 50% kvinnor Exkluderade: Gravida Magsår	UFH iv 14 d till alla följt av: I UFH 5 000 IE sc x 2 från d 14 (35) K Warfarin (PT=1,5–2,0) från dag 10 (33) 3 mån behandling vid proximal DVT; I (19), K (17) 6 v vid distal DVT (16 per grupp) Utvärderare, läkare blindad men inte patient, allmänläkare

Effektmått/diagnosmetod	Resultat	Kommentarer
Asymtomatisk VTE under behandlingstiden	I 5 (21%) K 6 (25%) ARR 4 (-19; 27)	
a) asymtomatisk VTE under behandlingstiden DVT (FUT eller P vecka 3, 6, 12) LE (Sc) 14 d före behandlingsslut	a) I 9 (26%) varav 1 LE K 0 ARR 26% p 0,001 6 var symtomatiska Alla med retrombos	En i I följdes inte upp
b) VTE under hela uppföljningsstiden (12 mån)	hade proximal trombos vid inklusion 8/9 inom 3 v	
c) allvarlig blödning	b) I 10 (29%) K 2 (6%) ARR 23% OR 6,2 (1,24; 30,93) c) I 0 K 4 (12%) ARÖ 12% p<0,005	

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 18 fortsättning

Författare År	Design	Pat.population	Intervention
Hull 1982 [34]	RCT	Proximal DVT (F) Symtomatisk DVT I 19, K 18 Övriga asymtomatiska 62% >70år 50% kvinnor Exkluderade: Gravida Magsår	UFH iv 14 d till alla följt av: I UFH sc x 2 dos fixerades efter anpassning till APTT (6 t efter injektion) = 1,5 x normalvärdet, från dag 14 (53) K Warfarin (PT=1,5–2,0) från d 10 (53) Behandlingstid 12 v Utvärderare, läkare blindad men inte patient, allmänläkare

Effektmått/diagnosmetod	Resultat	Kommentarer
a) dödlighet	a) I 7 (13,2%), K 5 (9,4%)	En i I avbröt pga allergi
b) asymtomatisk VTE under behandlingstiden DVT (FUT eller P som bekräftades med F vecka 3, 6, 12) LE (Sc) 14 d före behandlingsslut	ARÖ 3,8 (-9; 16) b) I 2 (3,8%) K 1 (1,9%)	
c) VTE under hela uppföljningstiden (12 mån)	Alla tre återinsjuknade efter för tidigt avslutad behandling	
d) allvarlig blödning	c) I 5 (9,4%) K 4 (7,5%) d) I 0 K 3 (5,7%) p>0,05	

Tabell 19 Sekundär profylax med lågmolekylärt heparin jämfört med AVK.

Författare År	Design	Pat.population	Intervention
Van der Heijden Cochrane- rapport 2002 [85]	5 RCT Hög kvalitet: Pini 1994 [67] Das 1996 [20] Gonzales- Fajardo 1999 [26]	DVT eller LE	I Enoxaparin (2 studier), dalteparin (2 studier), nadroparin (1 studie) K AVK
	Lägre kvalitet: Hamann 1998 [28] Lopaciuk 1999 [48]		I Gonzales studie var initiala behandlingen olika för I och K (I enoxaparin 7 d, K UFH 5 d)

Effektmått/diagnosmetod	Resultat	Kommentarer
a) dödlighet b) DVT eller LE c) allvarlig blödning	a) I1 11/437 (2,5%) K1 10/442 (2,3%) OR 1,13 (0,47; 2,69)	Hög kvalitet: tydligt dold allokering, och blind utvärdering
I1 och K1 , alla studier under behandlingstid 3–6 mån	I2 7/236 (3,0%) K2 7/241 (2,9%) OR 1,04 (0,36; 3,01)	Lägre kvalitet: övriga
I2 och K2 , hög kvalitet studier under behandlingstid 3–6 mån	I3 11/387 (2,8%) K3 9/387 (2,3%) OR 1,23 (0,50; 3,01)	
I3 och K3 , alla studier under 9 mån uppföljning efter avslutad behandling (Pini, Gonzales, Hamann, Lopaciuk)	b) I1 25/437 (5,7%) K1 34/442 (7,6%) OR 0,72 (0,42; 1,23)	
	I2 19/236 (8,1%) K2 25/241 (10,4%) OR 0,75 (0,40; 1,39)	
	I3 18/387 (4,7%) K3 9/387 (2,3%) OR 2,02 (0,93; 4,39)	
	c) I1 5/437 (1,1%) K1 8/442 (1,8%) OR 0,63 (0,21; 1,88)	
	I2 4/236 (1,7%) K2 5/241 (2,1%) OR 0,80 (0,21; 3,00)	
	I3 0/387 K3 0/387	

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 19 fortsättning

Författare År	Design	Pat.population	Intervention
Veiga 2000 [88]	RCT	Dokumenterad Symtomatisk proximal DVT som behandlats 10 d med UFH >75 år (medel 80) 59% kvinnor	I LMWH Enoxaparin (40 mg) 4 000 IE sc dagligen från dag 8 (50) K Acenocoumarol (INR=2,0–3,0) Från dag 8 (50)
		Exkluderade (53): <3 mån förväntat liv Magsår DVT senaste 2 åren LE Blödnings- benägenhet	3 mån behandling vid första DVT 6 mån vid recidiv (I 5, K 7) Utvärderare, monitorerare blindad men inte patient eller läkare
Hull 2000 [36] Kongress- rapport	RCT multicenter	Inte beskrivet i abstraktet	I LMWH tinzaparin sc dagligen 84 d (233) K Coumadin 84 d minst 6 d LMWH (239) Under senare delen av studien gavs warfarin öppet efter 84 dagar till de med: kvarstående riskfaktorer, mer än en tidigare VTE, idiopatisk VTE

Effektmått/diagnosmetod	Resultat	Kommentarer
a) dödlighet b) LE (An+Sc) 12 mån c) DVT (F), 3 mån d) DVT (F), 12 mån e) allvarlig blödning f) vertebralfrakturer Uppföljningstid 1 år	a) I 10 (20%) K 7 (14%) ARÖ 6 (-9; 21) b) I 1 (2%) K 1 (2%) c) I 2 (4%) K 1 (2%) d) I 8 (16%) K 6 (12%) OR 1,4 (0,45; 4,37) e) I 0 K 2 (4%) f) I 2 (4%) K 0	Liten studie. Inte angivet eller beräknat för ekvivalens Hög ålder, hög återfallsfrekvens, hög dödlighet Allokering slutna kuvert En LE i I fatal
a) dödlighet b) VTE under första 84 d c) VTE första 28 d efter avslutad behandling d) VTE inom första året e) allvarlig blödning	a) I 9 (3,9%) K 9 (3,8%) ARÖ 0,1 (-3,6; 3,9) b) I 8 (3,4%) K 8 (3,3%) c) I 10 (4,3%) K 0 p<0,001 d) I 25 (10,7%) K 18 (7,5%) OR 1,48 (0,78; 2,78) e) I 1 (0,4%) K 2 (0,8%)	Metodbeskrivningen knapphändig. Framgår inte om beräknat för ekvivalens. Allokeringsförfarandet inte beskrivet. Inte angivet om utvärderare blindad. VTE beskrivs som objektiv klinisk utan närmare specifikation

Tabellen fortsätter på nästa sida.

Tabell 19 fortsättning

Författare År	Design	Pat.population	Intervention
Lopez-Beret 2001 [49]	RCT (öppen) Spanien 1996–1998	US dokumenterad symtomatisk DVT Medelålder 66 år 56% kvinnor Exkluderade (43): Gravid Opererad senaste 5 d Tidigare DVT samma ben	I LMWH Nadroparin 1,025 E/10 kg x 2 sc dagligen (81) K Acenocoumarol (INR=2,0–3,0) från dag 3 men minst 5 d nadroparine (77) Initialbehandling lika (på sjukhus) med kompressionsstrumpor samt randomiserad drog >3 mån men 6 mån efter ilial eller femoral DVT, kvarstående riskfaktorer för DVT, eller idiopatisk DVT

Effektmått/diagnosmetod	Resultat	Kommentarer
a) dödlighet 1 år b) symtomatisk DVT (U) c) allvarlig blödning	a) I 9 (11,1%) K 6 (7,8%) ARÖ 3,3 (-6; 13) b) I 2 (2,5%) K 7 (9,1%) OR 0,25 (0,05; 1,26) c) I 0, K 4 (5,2%)	Inte angivet eller beräknat för ekvivalens Allokeringsförfarandet inte beskrivet Inte angivet om utvärderare blindad Förtida avslutad behandling: I 2, K 8 Ingen lungemboli inträffade i någon av grupperna

Referenser

1. Optimum duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. Research Committee of the British Thoracic Society. *Lancet* 1992; 340:873-6.
2. Ageno W, Turpie AG. A randomized comparison of a computer-based dosing program with a manual system to monitor oral anticoagulant therapy. *Thromb Res* 1998;91:237-40.
3. Ageno W, Johnson J, Nowacki B, Turpie AG. A computer generated induction system for hospitalized patients starting on oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 2000;83:849-52.
4. Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. *N Engl J Med* 2001;345:165-9.
5. Allen EV, Barker NW, Waugh JM. A preparation from spoiled sweet clover (3,3'-methylene-bis-(4-hydroxycoumarin)) which prolongs coagulation and prothrombin time of the blood: a clinical study. *JAMA* 1942;120:1009-15.
6. Anavi Y, Sharon A, Gutman D, Laufer D. Dental extractions during anticoagulant therapy. *Refuat Hapeh Vehashinayim* 1981; 28:9-12.
7. Ascani A, Iorio A, Agnelli G. Withdrawal of warfarin after deep vein thrombosis: effects of a low fixed dose on rebound thrombin generation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1999;10:291-5.
8. Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. *Lancet* 1960;1:1309-12.
9. Billingsley EM, Maloney ME. Intra-operative and postoperative bleeding problems in patients taking warfarin, aspirin, and nonsteroidal antiinflammatory agents. A prospective study. *Dermatol Surg* 1997;23:381-3; discussion 4-5.
10. Butsch WC, Stewart JD. Clinical experiences with dicoumarin, 3,3'-methylene-bis-(4-hydroxycoumarin). *JAMA* 1942;120:10256.
11. Bynum LJ, Wilson JE, 3rd. Low-dose heparin therapy in the long-term management of venous thromboembolism. *Am J Med* 1979;67:553-6.
12. Carter BL, Taylor JW, Becker A. Evaluation of three dosage-prediction methods for initial in-hospital stabilization of warfarin therapy. *Clin Pharm* 1987;6: 37-45.
13. Chenella FC, Klotz TA, Gill MA, et al. Comparison of physician and pharmacist management of anticoagulant therapy of inpatients. *Am J Hosp Pharm* 1983;40: 1642-5.
14. Chiquette E, Amato MG, Bussey HI. Comparison of an anticoagulation clinic with usual medical care: anticoagulation control, patient outcomes, and health care costs. *Arch Intern Med* 1998;158:1641-7.
15. Corbett NE, Peterson GM. Review of the initiation of anticoagulant therapy. *J Clin Pharm Ther* 1995;20:221-4.

16. Cortelazzo S, Finazzi G, Viero P, et al. Thrombotic and hemorrhagic complications in patients with mechanical heart valve prosthesis attending an anticoagulation clinic. *Thromb Haemost* 1993;69: 316-20.
17. Cromheecke ME, Levi M, Colly LP, et al. Oral anticoagulation self-management and management by a specialist anticoagulation clinic: a randomised cross-over comparison. *Lancet* 2000;356:97-102.
18. Crowther MA, Ginsberg JB, Kearon C, et al. A randomized trial comparing 5-mg and 10-mg warfarin loading doses. *Arch Intern Med* 1999;159:46-8.
19. Crowther MA, Julian J, McCarty D, et al. Treatment of warfarin-associated coagulopathy with oral vitamin K: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 356:1551-3.
20. Das SK, Cohen AT, Edmondson RA, et al. Low-molecular-weight heparin versus warfarin for prevention of recurrent venous thromboembolism: a randomized trial. *World J Surg* 1996;20:521-6; discussion 6-7.
21. Doecke CJ, Cosh DG, Gallus AS. Standardised initial warfarin treatment: evaluation of initial treatment response and maintenance dose prediction by randomised trial, and risk factors for an excessive warfarin response. *Aust N Z J Med* 1991; 21:319-24.
22. Fennerty A, Dolben J, Thomas P, et al. Flexible induction dose regimen for warfarin and prediction of maintenance dose. *BMJ (Clin Res Ed)* 1984;288: 1268-70.
23. Fennerty AG, Dolben J, Thomas P, et al. A comparison of 3 and 6 weeks' anticoagulation in the treatment of venous thromboembolism. *Clin Lab Haematol* 1987;9:17-21.
24. Fitzmaurice DA, Hobbs FD, Murray ET, et al. Evaluation of computerized decision support for oral anticoagulation management based in primary care. *Br J Gen Pract* 1996;46:533-5.
25. Gallus A, Jackaman J, Tillett J, et al. Safety and efficacy of warfarin started early after submassive venous thrombosis or pulmonary embolism. *Lancet* 1986;2: 1293-6.
26. Gonzalez-Fajardo JA, Arreba E, Castrodeza J, et al. Venographic comparison of subcutaneous low-molecular weight heparin with oral anticoagulant therapy in the long-term treatment of deep venous thrombosis. *J Vasc Surg* 1999;30:283-92.
27. Grip L, Blomback M, Schulman S. Hypercoagulable state and thromboembolism following warfarin withdrawal in post-myocardial-infarction patients. *Eur Heart J* 1991;12:1225-33.
28. Hamann H. Rezidivprophylaxe nach Phlebotrombose – orale Antikoagulation oder niedermolekulares Heparin subkutan? *Vasomed* 1998;10:133-6.
29. Harrison L, Johnston M, Massicotte MP, et al. Comparison of 5-mg and 10-mg loading doses in initiation of warfarin therapy. *Ann Intern Med* 1997; 126:133-6.
30. Hasenkam JM, Kimose HH, Knudsen L, et al. Self management of oral anticoagulant therapy after heart valve

- replacement. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;11:935-42.
31. Heidinger KS, Bernardo A, Taborski U, Müller-Berghaus G. Clinical outcome of self-management of oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation or deep vein thrombosis. *Thromb Res* 2000;98:287-93.
32. Holmgren K, Andersson G, Fagrell B, et al. One-month versus six-month therapy with oral anticoagulants after symptomatic deep vein thrombosis. *Acta Med Scand* 1985;218:279-84.
33. Hull R, Delmore T, Genton E, et al. Warfarin sodium versus low-dose heparin in the long-term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med* 1979;301:855-8.
34. Hull R, Delmore T, Carter C, et al. Adjusted subcutaneous heparin versus warfarin sodium in the long-term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med* 1982;306:189-94.
35. Hull R, Hirsh J, Jay R, et al. Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1982;307:1676-81.
36. Hull R, Pineo G, Mah A, Brant R. Long-term low molecular weight heparin treatment versus oral anticoagulant therapy for proximal deep vein thrombosis. *The LITE Investigators. Blood* 2000;96:449a.
37. Hull RD, Raskob GE, Rosenbloom D, et al. Heparin for 5 days as compared with 10 days in the initial treatment of proximal venous thrombosis. *N Engl J Med* 1990;322:1260-4.
38. Hutten BA, Prins MH. Duration of treatment with vitamin K antagonists in symptomatic venous thromboembolism (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2002. Oxford: Update Software.
39. Karlson B, Leijd B, Hellstrom K. On the influence of vitamin K-rich vegetables and wine on the effectiveness of warfarin treatment. *Acta Med Scand* 1986;220:347-50.
40. Kearon C, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999;340:901-7.
41. Kovacs MJ, Cruickshank M, Wells PS, et al. Randomized assessment of a warfarin nomogram for initial oral anticoagulation after venous thromboembolic disease. *Haemostasis* 1998;28:62-9.
42. Kortke H, Korfer R. International normalized ratio self-management after mechanical heart valve replacement: is an early start advantageous? *Ann Thorac Surg* 2001;72:44-8.
43. Lagerstedt CI, Olsson CG, Fagher BO, et al. Need for long-term anticoagulant treatment in symptomatic calf-vein thrombosis. *Lancet* 1985;2:515-8.
44. Lehmann J. Hypoprothrombinaemia produced by methylene-bis-(hydroxycoumarin), its use in thrombosis. *Lancet* 1942;1:318.
45. Leroyer C, Bressollette L, Oger E, et al. Early versus delayed introduction of oral vitamin K antagonists in combination with low-molecular-weight heparin in the treatment of deep vein thrombosis: a randomized clinical trial. *The ANTENOX Study Group. Haemostasis* 1998;28:70-7.

46. Levine MN, Hirsh J, Gent M, et al. Optimal duration of oral anticoagulant therapy: a randomized trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with proximal deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1995;74:606-11.
47. Lindmarker P, Schulman S, Sten-Linder M, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in carriers and non-carriers of the G1691A allele in the coagulation factor V gene and the G20210A allele in the prothrombin gene. DURAC Trial Study Group. Duration of Anticoagulation. *Thromb Haemost* 1999; 81:684-9.
48. Lopaciuk S, Bielska-Falda H, Noszczyk W, et al. Low molecular weight heparin versus acenocoumarol in the secondary prophylaxis of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1999;81:26-31.
49. Lopez-Beret P, Orgaz A, Fontcuberta J, et al. Low molecular weight heparin versus oral anticoagulants in the long-term treatment of deep venous thrombosis. *J Vasc Surg* 2001;33:77-90.
50. Makris M, Greaves M, Phillips WS, et al. Emergency oral anticoagulant reversal: the relative efficacy of infusions of fresh frozen plasma and clotting factor concentrate on correction of the coagulopathy. *Thromb Haemost* 1997;77:477-80.
51. Mismetti P, Reynaud J, Laporte-Simitsidis S, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic variations of acenocoumarol orally administered either once or twice daily in patients with deep venous thrombosis. *Fundam Clin Pharmacol* 1998;12:631-5.
52. Mohiuddin SM, Hilleman DE, Destache CJ, et al. Efficacy and safety of early versus late initiation of warfarin during heparin therapy in acute thromboembolism. *Am Heart J* 1992;123:729-32.
53. Monreal M, Lafoz E, Olive A, et al. Comparison of subcutaneous unfractionated heparin with a low molecular weight heparin (Fragmin) in patients with venous thromboembolism and contraindications to coumarin. *Thromb Haemost* 1994;71:7-11.
54. Nee R, Doppenschmidt D, Donovan DJ, Andrews TC. Intravenous versus subcutaneous vitamin K1 in reversing excessive oral anticoagulation. *Am J Cardiol* 1999;83:286-8, A6-7.
55. Nielsen HK, Husted SE, Krusell LR, et al. Silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. Incidence and fate in a randomized, controlled trial of anticoagulation versus no anticoagulation. *J Intern Med* 1994; 235:457-61.
56. O'Reilly RA, Aggeler PM. Studies on coumarin anticoagulant drugs. Initiation of warfarin therapy without a loading dose. *Circulation* 1968;38:169-77.
57. O'Sullivan EF. Duration of anticoagulant therapy in venous thromboembolism. *Med J Aust* 1972;2:1104-7.
58. Otley CC, Fewkes JL, Frank W, Olbricht SM. Complications of cutaneous surgery in patients who are taking warfarin, aspirin, or nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arch Dermatol* 1996;132:161-6.
59. Ott P, Eldrup E, Oxholm P. [Value of anticoagulant therapy in deep venous

- thrombosis in the lower limb in elderly, mobilized patients. A double-blind placebo controlled study with open therapeutic guidance]. *Ugeskr Laeger* 1988;150: 218-21.
60. Ovesen L, Lydich S, Ott P. A simple technique for predicting maintenance dosage of warfarin – is it better than empirical dosing? *Eur J Clin Pharmacol* 1989;37:573-6.
61. Palareti G, Legnani C, Guazzaloca G, et al. Activation of blood coagulation after abrupt or stepwise withdrawal of oral anticoagulants – a prospective study. *Thromb Haemost* 1994;72:222-6.
62. Pedersen FM, Hamberg O, Hess K, Ovesen L. The effect of dietary vitamin K on warfarin-induced anticoagulation. *J Intern Med* 1991;229:517-20.
63. Pell JP, McIver B, Stuart P, et al. Comparison of anticoagulant control among patients attending general practice and a hospital anticoagulant clinic. *Br J Gen Pract* 1993;43:152-4.
64. Pengo V, Banzato A, Garelli E, et al. Reversal of excessive effect of regular anticoagulation: low oral dose of phytonadione (vitamin K1) compared with warfarin discontinuation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1993;4:739-41.
65. Pinede L, Duhaut P, Cucherat M, et al. Comparison of long versus short duration of anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Intern Med* 2000;247:553-62.
66. Pinede L, Ninet J, Duhaut P, et al. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. *Circulation* 2001; 103:2453-60.
67. Pini M, Aiello S, Manotti C, et al. Low molecular weight heparin versus warfarin in the prevention of recurrences after deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1994; 72:191-7.
68. Poller L, Wright D, Rowlands M. Prospective comparative study of computer programs used for management of warfarin. *J Clin Pathol* 1993;46:299-303.
69. Poller L, Shiach CR, MacCallum PK, et al. Multicentre randomised study of computerised anticoagulant dosage. European Concerted Action on Anticoagulation. *Lancet* 1998;352:1505-9.
70. Ramstrom G, Sindet-Pedersen S, Hall G, et al. Prevention of postsurgical bleeding in oral surgery using tranexamic acid without dose modification of oral anticoagulants. *J Oral Maxillofac Surg* 1993;51:1211-6.
71. Rosenbeck-Hansen JV, Valdorf-Hansen F, Dige-Petersen H, Hansen W. En kontrolleret undersøgelse af antikoagulationsbehandlingens effekt ved dyb venetrombose og lungeemboli. *Nordisk Medicin* 1968;80:1305-6.
72. Sawicki PT. A structured teaching and self-management program for patients receiving oral anticoagulation: a randomized controlled trial. Working Group for the Study of Patient Self-Management of Oral Anticoagulation. *JAMA* 1999;281: 145-50.

73. Schulman S, Lockner D, Bergstrom K, Blomback M. Intensive initial oral anticoagulation and shorter heparin treatment in deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1984;52:276-80.
74. Schulman S, Lockner D, Juhlin-Dannfelt A. The duration of oral anticoagulation after deep vein thrombosis. A randomized study. *Acta Med Scand* 1985;217:547-52.
75. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1995;332:1661-5.
76. Schulman S, Granqvist S, Holmstrom M, et al. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1997;336:393-8.
77. Schulman S. Oral anticoagulation in venous thromboembolism: decisions based on more than mere feelings. *J Intern Med* 1999;245:399-403.
78. Shetty HG, Backhouse G, Bentley DP, Routledge PA. Effective reversal of warfarin-induced excessive anticoagulation with low dose vitamin K1. *Thromb Haemost* 1992;67:13-5.
79. Sindet-Pedersen S, Ramstrom G, Bernvil S, Blomback M. Hemostatic effect of tranexamic acid mouthwash in anticoagulant-treated patients undergoing oral surgery. *N Engl J Med* 1989;320:840-3.
80. Taberner DA, Thomson JM, Poller L. Comparison of prothrombin complex concentrate and vitamin K1 in oral anticoagulant reversal. *BMJ* 1976;2:83-5.
81. Tan G, Cohen H, Taylor F, Gabbay J. Audit of start of anticoagulation treatment in inpatients. *J Clin Pathol* 1993;46:67-71.
82. Tardy B, Tardy-Poncet B, Laporte-Simitsidis S, et al. Evolution of blood coagulation and fibrinolysis parameters after abrupt versus gradual withdrawal of acenocoumarol in patients with venous thromboembolism: a double-blind randomized study. *Br J Haematol* 1997;96:174-8.
83. Thumboo J, O'Duffy JD. A prospective study of the safety of joint and soft tissue aspirations and injections in patients taking warfarin sodium. *Arthritis Rheum* 1998;41:736-9.
84. Vadher B, Patterson DL, Leaning M. Evaluation of a decision support system for initiation and control of oral anticoagulation in a randomised trial. *BMJ* 1997;314:1252-6.
85. van der Heijden JF, Hutten BA, Büller HR, Prins MH. Vitamin K antagonists or low-molecular-weight heparin for the long term treatment of symptomatic venous thromboembolism (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2002. Oxford: Update Software.
86. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995;332:1330-5.
87. Watzke HH, Forberg E, Svolba G, et al. A prospective controlled trial comparing weekly self-testing and self-dosing with the standard management of patients

on stable oral anticoagulation. *Thromb Haemost* 2000;83:661-5.

88. Veiga F, Escribá A, Maluenda MP, et al. Low molecular weight heparin (enoxaparin) versus oral anticoagulant therapy (acenocoumarol) in the long-term treatment of deep venous thrombosis in the elderly: a randomized trial. *Thromb Haemost* 2000;84:559-64.

89. Wells PS, Holbrook AM, Crowther NR, Hirsh J. Interactions of

warfarin with drugs and food. *Ann Intern Med* 1994;121:676-83.

90. White RH, Hong R, Venook AP, et al. Initiation of warfarin therapy: comparison of physician dosing with computer-assisted dosing. *J Gen Intern Med* 1987;2:141-8.

91. White RH, Mungall D. Outpatient management of warfarin therapy: comparison of computer-predicted dosage adjustment to skilled professional care. *Ther Drug Monit* 1991;13:46-50.